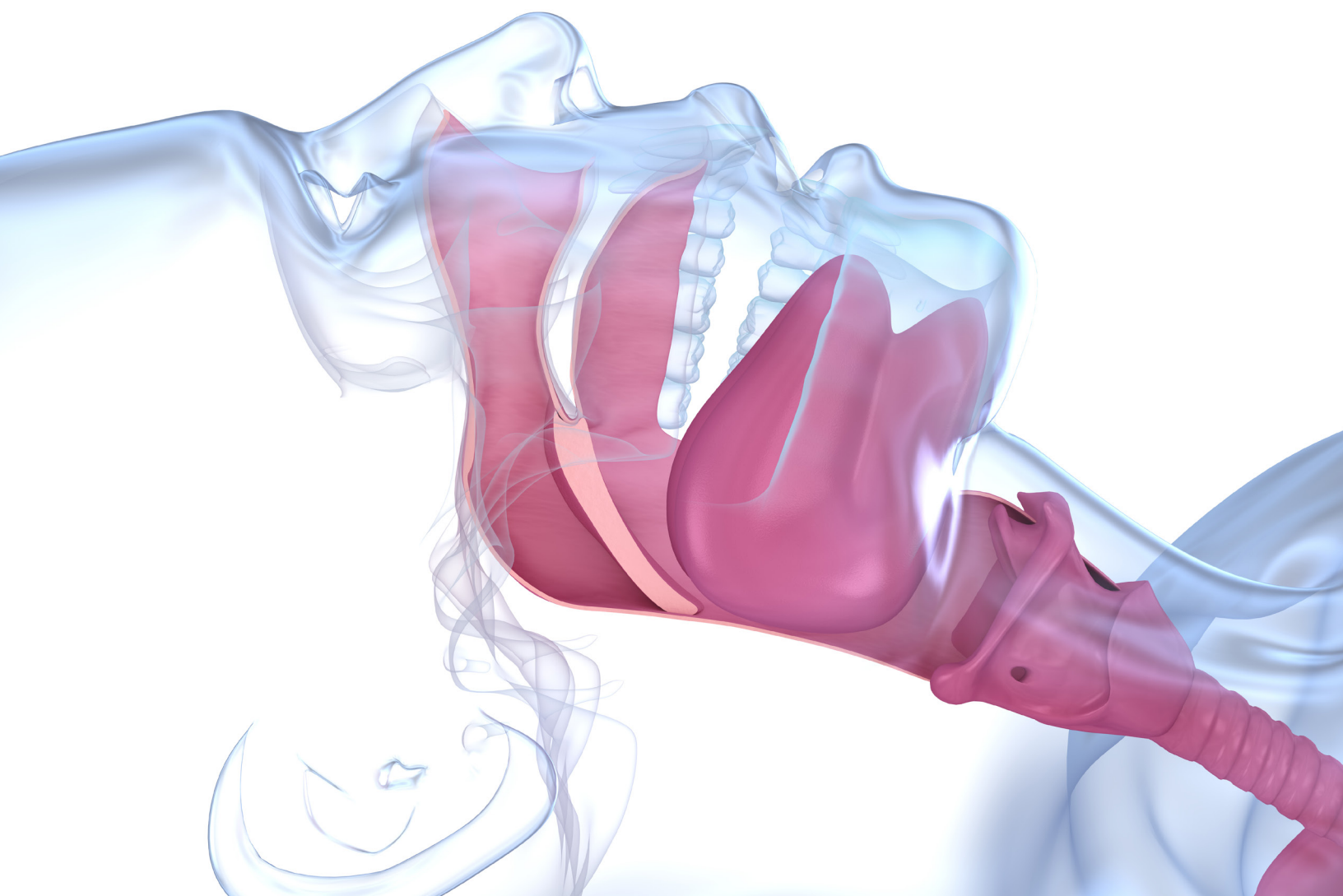


Affrontare l'insonnia nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno

Con il supporto di un finanziamento indipendente di Idorsia per fini formativi



Pubblico di destinazione

Questa attività è rivolta a un pubblico statunitense ed europeo di medici di medicina generale, psichiatri, neurologi e infermieri professionisti.

Obiettivo dichiarato

L'obiettivo di questa attività è consentire ai partecipanti di identificare e gestire meglio l'insonnia nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSA).

Obiettivi formativi

Al termine di questa attività, i partecipanti

Avranno una maggiore conoscenza per quanto riguarda

- il ruolo delle terapie nuove/emergenti per l'insonnia nella gestione dei pazienti con insonnia e OSA in comorbilità

Avranno acquisito una maggiore competenza per

- formulare la diagnosi di insonnia e OSA in comorbilità



Atul Malhotra, MD

Professore cattedratico di Medicina

Responsabile della Ricerca polmonare, terapia intensiva, medicina del sonno e fisiologia

Università della California, San Diego

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Affrontare l'insonnia nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno

Atul Malhotra, MD

Professore cattedratico di Medicina
Responsabile della Ricerca polmonare, terapia intensiva,
medicina del sonno e fisiologia
Università della California, San Diego
La Jolla, California

Atul Malhotra, MD: Salve, oggi parleremo del modo di affrontare l'insonnia nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno. Io sono Atul Malhotra. Sono il Responsabile della ricerca per la terapia intensiva polmonare, la medicina del sonno e la fisiologia presso l'Università della California di San Diego, e visito molti pazienti con disturbi del sonno.

L'insonnia e l'apnea del sonno sono problemi comuni nell'assistenza sanitaria primaria



Apnea ostruttiva del sonno (OSA)^[a]


Collasso ripetuto delle vie aeree superiori

- **Impatto neurocognitivo** dovuto al sonno frammentato e non ristoratore
- **Impatto cardiovascolare** dovuto alla riduzione della saturazione dell'ossigeno e all'aumento delle catecolamine

Jordan AS, et al. Lancet. 2014;383:736-747.


Che ve ne avvediate o meno, questi sono problemi molto comuni negli ambulatori di assistenza primaria, quindi le nostre considerazioni al riguardo saranno dirette specificamente ai professionisti dell'assistenza primaria. A titolo informativo, l'apnea ostruttiva del sonno è caratterizzata da ripetuti collassi delle vie aeree superiori. La parte posteriore della faringe collassa durante il sonno e ciò determina due categorie di problemi. Una è costituita dalle sequele neurocognitive, dato che il sonno diviene piuttosto frammentato. Se si scuotesse qualcuno per svegliarlo ogni uno o due minuti, il suo sonno non sarebbe ristoratore. Poi vi sono le sequele cardiovascolari, dato che quando si smette di respirare i livelli di ossigeno diminuiscono e vengono rilasciate catecolamine, entrambi fattori che possono contribuire al rischio cardiovascolare.

L'insonnia e l'apnea del sonno sono problemi comuni nell'assistenza sanitaria primaria



Apnea ostruttiva del sonno (OSA)^[a]
Collasso ripetuto delle vie aeree superiori

- **Impatto neurocognitivo** dovuto al sonno frammentato e non ristoratore
- **Impatto cardiovascolare** dovuto alla riduzione della saturazione dell'ossigeno e all'aumento delle catecolamine




Indice di apnea-ipopnea (AHI)^[a]
Definisce la gravità dell'OSA; numero di eventi all'ora^[b]

- **Lieve:** da ≥ 5 a < 15 ; **moderata:** da ≥ 5 a < 30 ; **grave:** 30

a. Jordan AS, et al. Lancet. 2014;383:736-747; b. Benjafield AV, et al. Lancet Respir Med. 2019;7:687-698.


La gravità dell'apnea del sonno è spesso definita dall'indice di apnea-ipopnea (AHI), la somma del numero di cessazioni e riduzioni della respirazione per ora di sonno.

L'insonnia e l'apnea del sonno sono problemi comuni nell'assistenza sanitaria primaria




Apnea ostruttiva del sonno (OSA)^[a]
Collasso ripetuto delle vie aeree superiori

- **Impatto neurocognitivo** dovuto al sonno frammentato e non ristoratore
- **Impatto cardiovascolare** dovuto alla riduzione della saturazione dell'ossigeno e all'aumento delle catecolamine



Indice di apnea-ipopnea (AHI)^[a]
Definisce la gravità dell'OSA; numero di eventi all'ora^[b]

- **Lieve:** da ≥ 5 a < 15 ; **moderata:** da ≥ 15 a < 30 ; **grave:** 30



L'insonnia e l'OSA possono coesistere^[c]
La presentazione è frequente nell'assistenza sanitaria primaria

a. Jordan AS, et al. Lancet. 2014;383:736-747; b. Benjafield AV, et al. Lancet Respir Med. 2019;7:687-698; c. Ragnoli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9248.

È emerso che l'apnea del sonno e l'insonnia possono coesistere, e spesso vengono presentati come sintomi al medico di base. L'insonnia, generalmente, consiste nella difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentati e può in qualche modo combinarsi con l'apnea del sonno, come vedremo.

L'insonnia e l'apnea del sonno sono problemi comuni nell'assistenza sanitaria primaria



Apnea ostruttiva del sonno (OSA)^[a]

Collasso ripetuto delle vie aeree superiori

- **Impatto neurocognitivo** dovuto al sonno frammentato e non ristoratore
- **Impatto cardiovascolare** dovuto alla riduzione della saturazione dell'ossigeno e all'aumento delle catecolamine



Indice di apnea-ipopnea (AHI)^[a]

Definisce la gravità dell'OSA; numero di eventi all'ora^[b]

- **Lieve:** da ≥ 5 a < 15 ; **moderata:** da ≥ 15 a < 30 ; **grave:** ≥ 30



L'insonnia e l'OSA possono coesistere^[c]

La presentazione è frequente nell'assistenza sanitaria primaria



Pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP)^[a]

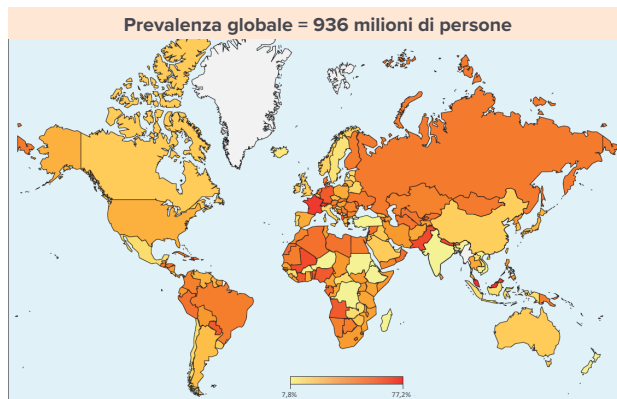
Il trattamento di prima linea per l'OSA è la CPAP

a. Jordan AS, et al. Lancet. 2014;383:736-747; b. Benjafield AV, et al. Lancet Respir Med. 2019;7:687-698; c. Ragnoli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9248.

Il trattamento di prima linea per l'apnea ostruttiva del sonno è la CPAP, la pressione positiva continua delle vie aeree. Si tratta di una maschera da applicare sul naso. Diciamo che ha una pessima reputazione nell'ambito dell'assistenza primaria; tuttavia, posso affermare che, secondo dati recenti, la stragrande maggioranza dei pazienti la tollera quando vengono fornite tecnologie moderne, istruzioni e supporto adeguati. Esistono anche trattamenti alternativi per l'apnea del sonno, tra cui i dispositivi orali e la chirurgia delle vie aeree superiori, e altri che probabilmente oggi non approfondiremo. Vi sono inoltre vari trattamenti per l'insonnia, che discuteremo.

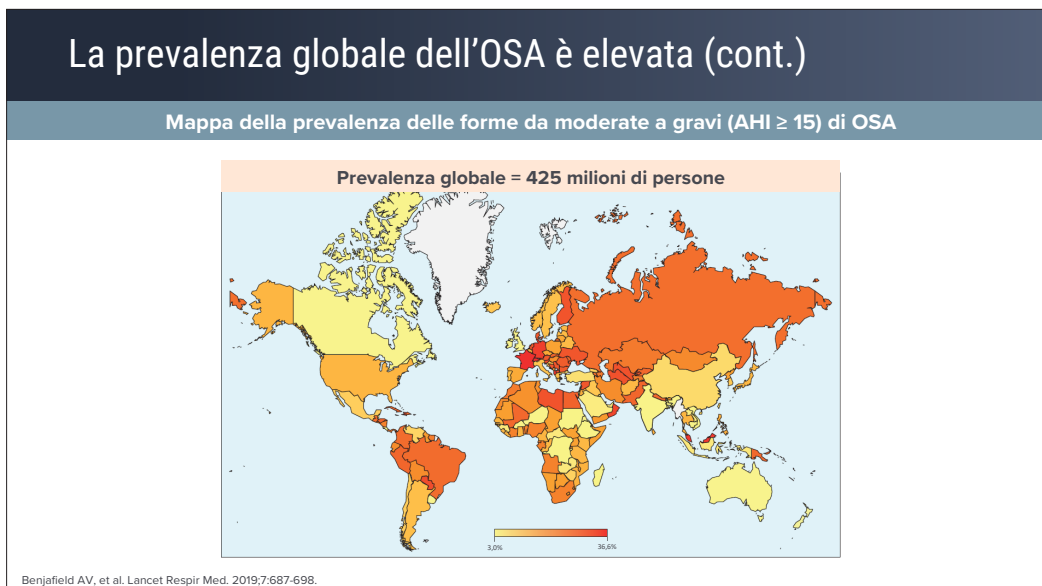
La prevalenza globale dell'OSA è elevata

Mappa della prevalenza dell'OSA lieve (AHI ≥ 5)



Benjafield AV, et al. Lancet Respir Med. 2019;7:687-698.

In termini di prevalenza globale, un paio d'anni fa abbiamo fatto una stima in merito, pubblicata su *Lancet Respiratory Medicine*. Sulla base di un indice di apnea-ipopnea di oltre 5 eventi all'ora, abbiamo stimato che fino a un miliardo di persone in tutto il mondo soffre di apnea ostruttiva del sonno. È realmente un problema molto comune se interessa fino a un miliardo di persone.



Qualora si utilizzi una definizione più rigorosa di apnea ostruttiva del sonno, l'asticella dell'indice di apnea-ipopnea viene alzata a un valore superiore a 15 eventi all'ora, per il quale non esiste alcun dubbio sul fatto che il trattamento sia necessario; la patologia interessa comunque quasi mezzo miliardo di persone in tutto il mondo. Su questa mappa mondiale si può vedere dove l'apnea del sonno è veramente piuttosto comune.

Insonnia e apnea del sonno in comorbidità

L'insonnia e l'apnea notturna sono comuni e spesso possono essere presenti contemporaneamente^[a]

- Persone con OSA: dal 6% all'84% soffre di insonnia (stima recente 29,2%^[b])
- Persone con insonnia: dal 7% al 69% soffre di OSA

È necessaria una valutazione approfondita di entrambi gli aspetti^[a]

- Anamnesi completa del paziente
- Esame obiettivo
- Diari del sonno
- Altre valutazioni

Porre domande specifiche durante l'esame dei sistemi, dato che spesso i pazienti non forniscono volontariamente informazioni pertinenti

Sonno notturno: Indice di qualità del sonno di Pittsburgh (PSQI)
Sonnolenza diurna: Scala della sonnolenza di Epworth (ESS)
Qualità della vita: Questionario breve a 36 elementi (SF-36)

a. Ragnoli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9248; b. Cho YW, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:409-417.

Vi chiederete, in che modo si identificano i pazienti con insonnia e apnea del sonno in comorbidità? Si è scoperto che ciò è piuttosto comune. Fino a un terzo dei pazienti con apnea ostruttiva del sonno può presentare anche insonnia. Esistono svariati questionari diversi, di cui parleremo. Uno è il Questionario sull'esito funzionale del sonno, un altro è l'Indice di qualità del sonno di Pittsburgh (PSQI). Inoltre vi sono il punteggio alla Scala della sonnolenza di Epworth (ESS) per la valutazione del grado di sonnolenza e anche l'SF-36, che è una misura della qualità della vita. Basti sapere che, a meno che si pongano domande di questo tipo, non si scoprirà nulla. Spesso i pazienti non discutono volontariamente questo tipo di problemi. Quindi, a meno che nell'ambito della valutazione dei sistemi non si chieda loro come dormono, spesso non ne parlano volontariamente.

Insonnia e apnea del sonno in comorbidità

L'insonnia e l'apnea notturna sono comuni e spesso possono essere presenti contemporaneamente^[a]

- Persone con OSA: dal 6% all'84% soffre di insonnia (stima recente 29,2%^[b])
- Persone con insonnia: dal 7% al 69% soffre di OSA

È necessaria una valutazione approfondita di entrambi gli aspetti^[a]

- Anamnesi completa del paziente
- Esame obiettivo
- Diari del sonno
- Altre valutazioni

Porre domande specifiche durante l'esame dei sistemi, dato che spesso i pazienti non forniscono volontariamente informazioni pertinenti

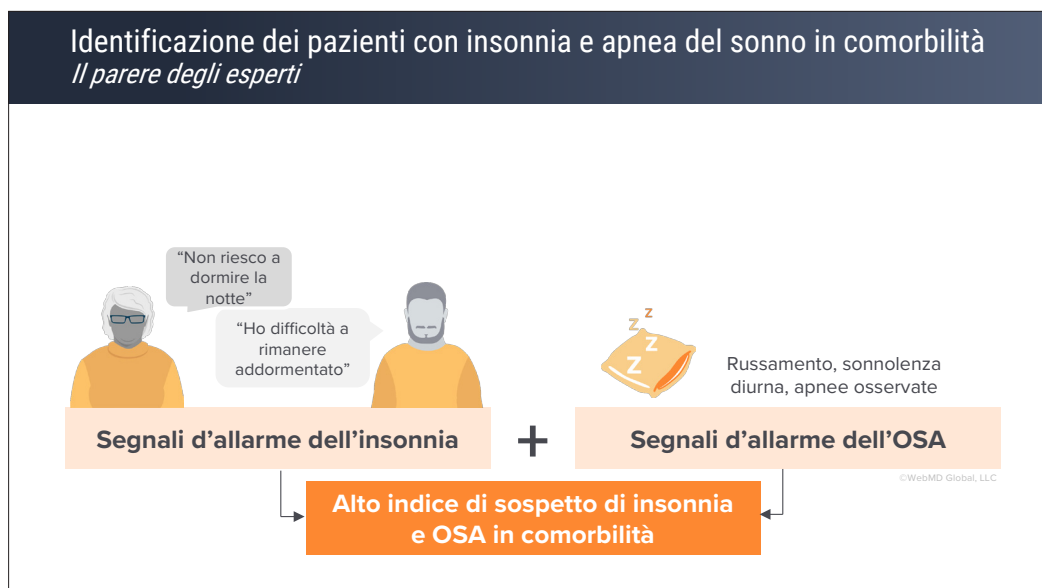
Sonno notturno: Indice di qualità del sonno di Pittsburgh (PSQI)

Sonnolenza diurna: Scala della sonnolenza di Epworth (ESS)

Qualità della vita: Questionario breve a 36 elementi (SF-36)

a. Ragnoli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9248; b. Cho YW, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:409-417.

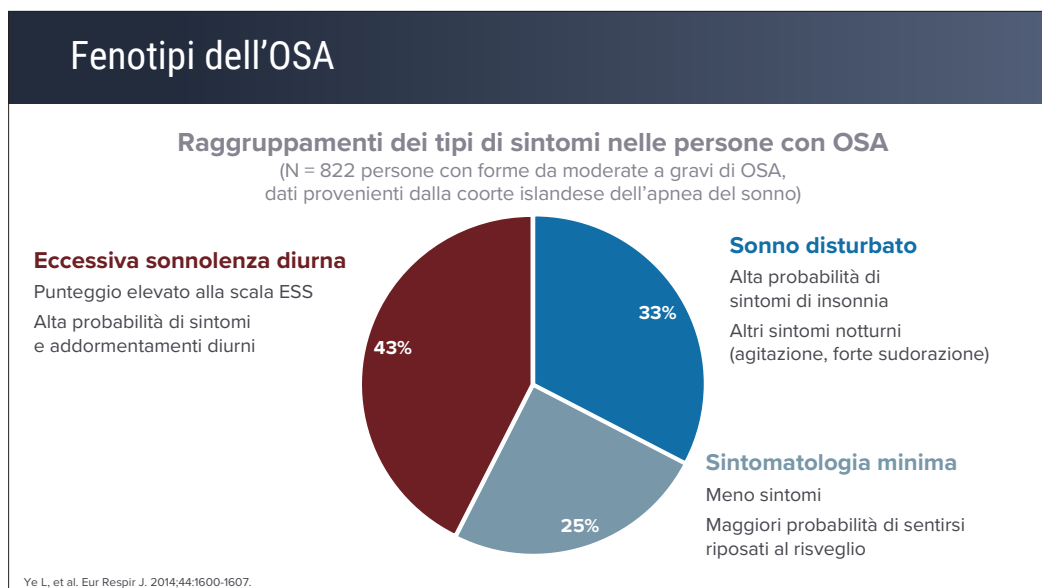
Quindi, qui una cosa da ricordare è di aggiungere una domanda sul sonno alla valutazione dei sistemi. Spesso mi piace dire che i tre pilastri della salute sono la dieta, l'esercizio fisico e il sonno. Qualora se ne ignori uno, vi saranno ripercussioni sugli altri due. Quindi, ritengo che a tutti noi, compresi i medici di base, spetti perlomeno di informarci.



Dunque, pensiamo a come identificare i pazienti con insonnia e apnea ostruttiva del sonno in comorbilità. Esistono alcuni segnali d'allarme che, in qualità di medico di base, vale la pena conoscere. Per la comune apnea del sonno, si potrebbe indagare sul russamento, la sonnolenza diurna, un'apnea osservata da chi dorme col paziente; tutti elementi tipici dell'apnea notturna. Se è presente un'insonnia in comorbilità, a volte i pazienti dicono: “Dottore, non riesco a dormire la notte” o “Ho difficoltà ad addormentarmi” oppure “Ho difficoltà a rimanere addormentato”, che sono caratteristiche dell'insonnia. E, curiosamente, le due patologie talvolta sono interconnesse. Alcune persone dicono “Non riesco ad addormentarmi di notte” perché la respirazione non consente loro di addormentarsi, quando iniziano ad addormentarsi si svegliano improvvisamente a causa dell'incapacità di respirare, quindi consultano il medico per l'insonnia. Ciò non è sempre ovvio per i pazienti, quindi vale la pena considerare un alto indice di sospetto quando qualcuno dice “Dottore, non riesco a dormire la notte” e presenta fattori di rischio per l'apnea del sonno come l'obesità, l'ipertensione, eccetera, e pensare all'apnea del sonno con insonnia in comorbilità, perché entrambe le patologie possono essere presenti.

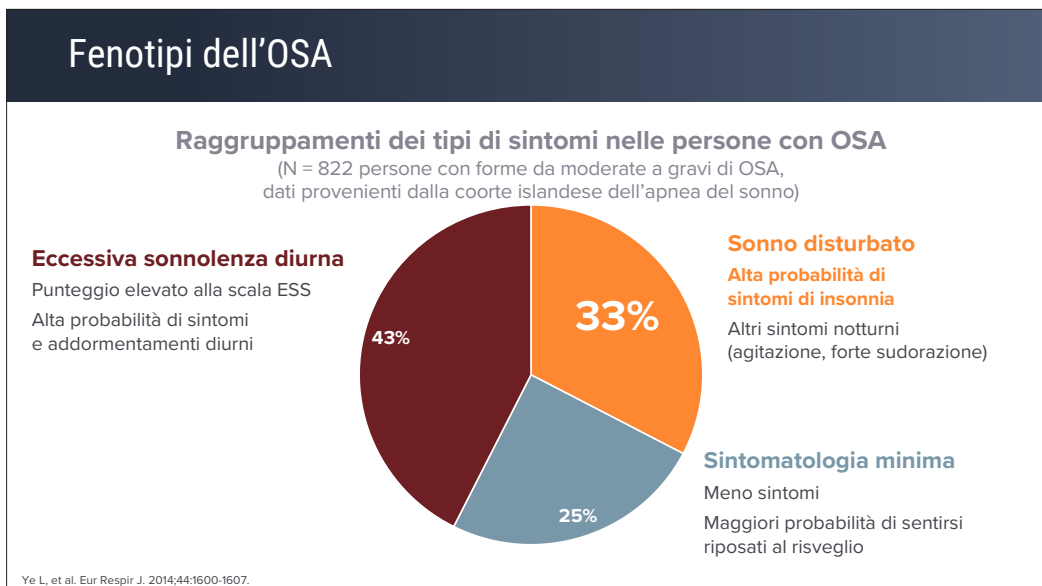


Altri segnali d'allarme dell'insonnia. Chi dorme con il paziente potrebbe dire che "si rigira nel letto per tutta la notte". Quando si chiede "Per quale motivo pensa che lo faccia?", talvolta ne discutono volontariamente "Beh, fa fatica a respirare, si sveglia ansimante e poi non riesce a riaddormentarsi". Il paziente consulterà il medico perché si rigira nel letto per tutta la notte, ma quando si approfondiscono i dettagli si può realmente comprendere cosa lo fa svegliare e ciò può risultare molto utile in alcuni casi. Ancora una volta, un alto indice di sospetto per la coesistenza di queste due patologie è importante da considerare. Stiamo parlando di patologie molto comuni, quindi potrebbero coesistere per caso, ma sono anche correlate in termini meccanicistici, come abbiamo visto.



Vi sono pubblicazioni a cura di Lichuan Ye su questo tema. Ha definito svariati raggruppamenti diversi nell'apnea ostruttiva del sonno. Uno raggruppa il sonno disturbato o l'insonnia, e comprende circa un terzo dei pazienti. Poi, c'è il gruppo dei pazienti minimamente sintomatici o asintomatici, circa un quarto dei pazienti. Infine, c'è un gruppo che riunisce l'eccessiva sonnolenza diurna, in cui rientra circa il 43% dei pazienti.

Il motivo per cui questo è interessante è che il terzo gruppo, quello della sonnolenza diurna, sembra essere il gruppo principalmente a rischio di malattie cardiovascolari. Vale a dire che gli altri due gruppi non lo sono. Questo è interessante perché spesso sono stati condotti studi randomizzati in cui i pazienti sono stati selezionati a caso e inseriti nello studio con un approccio unico per tutti, e frequentemente quegli studi non sono andati a buon fine. Forse il motivo è che esiste una predisposizione differenziata. Non tutti coloro che soffrono di apnea del sonno sono a rischio di malattie cardiovascolari dovute all'apnea del sonno. Alcuni sono a rischio di tumori, alcuni a rischio di malattie cardiovascolari per altri motivi. Quindi, l'approccio unico per tutti non è risultato molto utile.



Il fatto da sottolineare nel contesto di un discorso sull'insonnia è che il gruppo del sonno disturbato, il primo gruppo, costituisce circa un terzo dei pazienti con apnea del sonno e la combinazione di apnea del sonno e insonnia spesso non viene diagnosticata o riconosciuta.

Perché gli endotipi e/o i meccanismi dell'OSA sono importanti?

Può orientare gli interventi terapeutici

- Ad esempio, l'efficacia dell'ossigenoterapia nell'OSA è attesa per la collassabilità delle vie aeree^[a]

I fattori di rischio possono essere correlati a meccanismi latenti

- Ad esempio, una bassa soglia eccitatoria può contribuire all'OSA nei pazienti con DPTS^[b]

Può predire il fenotipo clinico

- Ad esempio, negli anziani l'OSA è frequentemente determinata dalla maggiore collassabilità delle vie aeree^[c]

Può predire la risposta al trattamento

- Ad esempio, l'aderenza all'uso della CPAP può essere inferiore nei pazienti OSA che presentano una bassa soglia eccitatoria^[d]

DPTS, disturbo post-traumatico da stress.

a. Landry SA, et al. *Respirology*. 2017;22:1219-1224; b. Orr JE, et al. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:57-63; c. Edwards BA, et al. *Sleep*. 2014;37:1227-1236; d. Zinchuk A, et al. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:809-817; e. Deacon A, et al. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S545-S546; f. Malhotra A, et al. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S542-S544.

Esistono diversi endotipi o meccanismi alla base dell'apnea notturna. Rappresentano gli obiettivi principali del mio laboratorio, quindi potrei continuare a parlarne in eterno, ma non lo farò. Basti sapere che l'apnea del sonno si sviluppa per svariati motivi diversi che sono importanti per diverse ragioni. Una di queste è che possono orientare gli interventi terapeutici. Si è scoperto che la somministrazione di ossigeno per tutta la notte può essere un trattamento molto efficace per un sottogruppo di pazienti con apnea del sonno definito dal loro controllo respiratorio. Si è compreso che alcuni fattori di rischio dell'apnea del sonno possono essere correlati a meccanismi di base. Ad esempio, nei pazienti con disturbo post-traumatico da stress, frequentemente, la soglia eccitatoria è più bassa, ovvero questi pazienti sono propensi al risveglio, e forse questo è il motivo per cui sviluppano l'apnea del sonno. Alcuni pazienti affetti da malattie neuromuscolari presentano disfunzioni dei muscoli delle vie aeree superiori e questo può essere il motivo per cui sono a rischio di apnea del sonno. Risulta che l'endotipo del meccanismo dell'apnea notturna potrebbe consentire di prevedere il fenotipo, ovvero l'espressione clinica della malattia. È noto che, negli anziani, l'apnea del sonno è spesso complicata dall'insonnia, e quei pazienti non sembrano essere tanto a rischio per la loro apnea notturna quanto i pazienti più giovani abbinati per gravità. Il motivo di questa differenza non è chiaro, ma abbiamo almeno una teoria che ipotizza che il meccanismo alla base dell'apnea notturna sia diverso negli individui più anziani rispetto a quelli più giovani. Forse la ragione per cui presentano meno manifestazioni cliniche della malattia è che questa origina da un meccanismo diverso. Inoltre, gli endotipi dell'apnea del sonno possono consentire di prevedere la risposta al trattamento. Ad esempio, la somministrazione della CPAP, la terapia con pressione positiva continua delle vie aeree, a pazienti con bassa soglia eccitatoria che sono inclini a svegliarsi, potrebbe non avere buon esito. L'aderenza dei pazienti alla CPAP potrebbe non essere ottimale e ciò può costituire un problema. Quindi, può essere utile riconoscerlo in anticipo e pianificare di conseguenza. Il fatto da sottolineare in questa slide è che l'apnea ostruttiva del sonno si manifesta per numerosi motivi diversi. Anche se il meccanismo di base dal punto di vista clinico non è noto, è utile ritenerla una malattia eterogenea e l'uso di un approccio unico per tutti forse non è l'idea migliore.

Le persone con insonnia sembrano avere una bassa soglia eccitatoria, cioè tendono a svegliarsi abbastanza facilmente.

Perché gli endotipi e/o i meccanismi dell'OSA sono importanti?

Può orientare gli interventi terapeutici

- Ad esempio, l'efficacia dell'ossigenoterapia nell'OSA è attesa per la collassabilità delle vie aeree^[a]

I fattori di rischio possono essere correlati a meccanismi latenti

- Ad esempio, una bassa soglia eccitatoria può contribuire all'OSA nei pazienti con DPTS^[b]

Può predire il fenotipo clinico

- Ad esempio, negli anziani l'OSA è frequentemente determinata dalla maggiore collassabilità delle vie aeree^[c]

Può predire la risposta al trattamento

- Ad esempio, l'aderenza all'uso della CPAP può essere inferiore nei pazienti OSA che presentano una bassa soglia eccitatoria^[d]

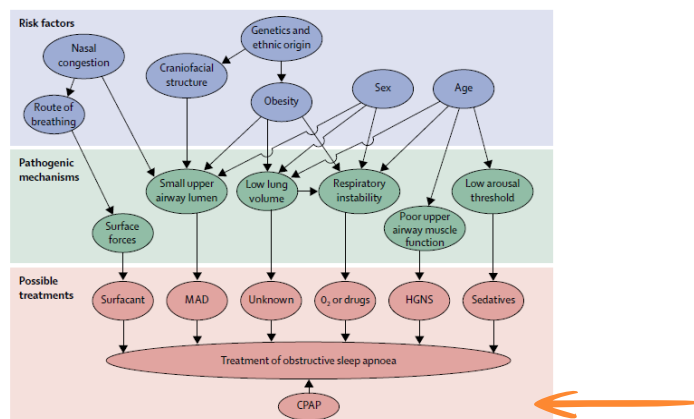
La soglia eccitatoria individuale può essere prevista in base ai dati clinici e del sonno, che possono aiutare nella selezione del trattamento^[e,f]

DPTS, disturbo post-traumatico da stress.

a. Landry SA, et al. *Respirology*. 2017;22:1219-1224; b. Orr JE, et al. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:57-63; c. Edwards BA, et al. *Sleep*. 2014;37:1227-1236; d. Zinchuk A, et al. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:809-817; e. Deacon A, et al. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S545-S546; f. Malhotra A, et al. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S542-S544.

Si è scoperto che è possibile prevedere la soglia eccitatoria, utilizzando i dati clinici disponibili provenienti dagli studi sul sonno, e tale previsione clinica della soglia eccitatoria può contribuire a orientarci sul trattamento. Non è ancora certo, ma, forse, in un sottogruppo di individui con apnea del sonno, aumentare la soglia eccitatoria usando un farmaco ipnotico, per esempio, potrebbe essere un approccio fattibile.

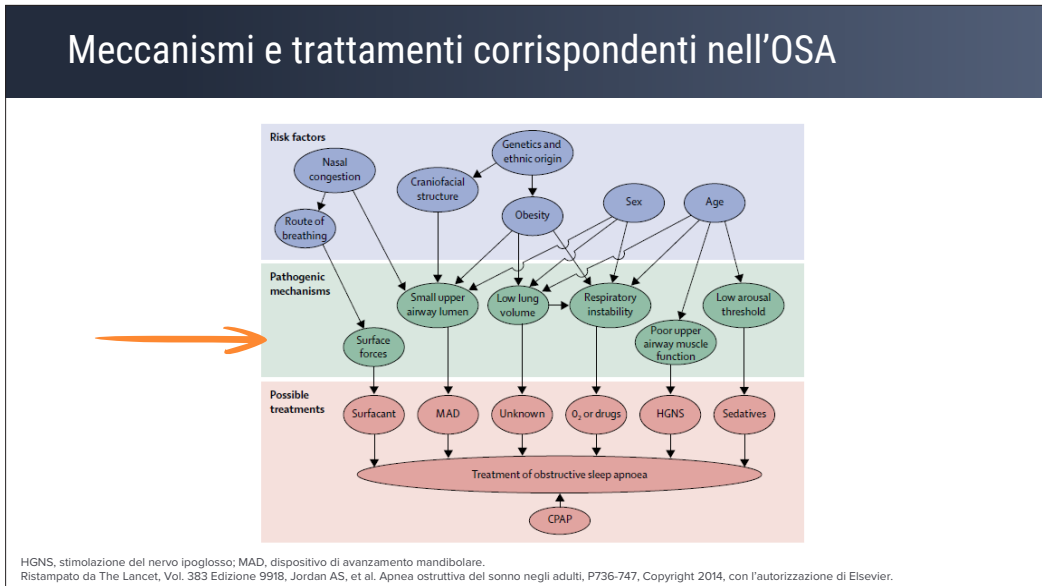
Meccanismi e trattamenti corrispondenti nell'OSA



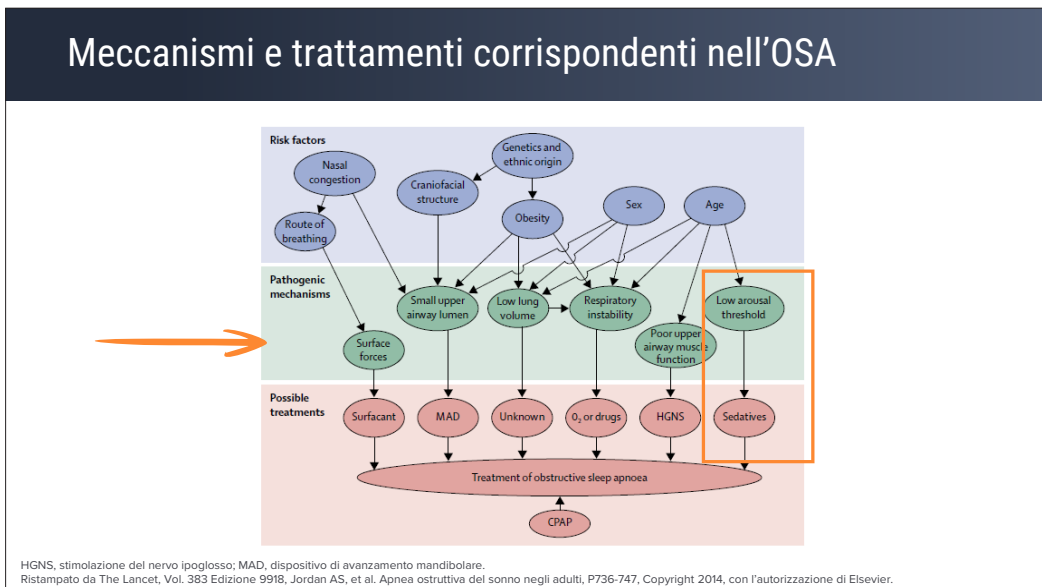
HGNS, stimolazione del nervo ipoglossico; MAD, dispositivo di avanzamento mandibolare.

Ristampato da *The Lancet*, Vol. 383 Edizione 9918, Jordan AS, et al. *Apnea ostruttiva del sonno negli adulti*, P736-747, Copyright 2014, con l'autorizzazione di Elsevier.

Ancora una volta, questa slide è piuttosto complessa ma, come si può vedere quasi in fondo, stiamo parlando del trattamento dell'apnea del sonno, e il trattamento è la CPAP, la terapia con pressione positiva continua delle vie aeree. Ciò è riassunto in una relazione che abbiamo pubblicato su *Lancet* un paio d'anni fa.



Vi sono svariati meccanismi diversi, mostrati in verde, che corrispondono ad altrettanti interventi differenti, mostrati in rosa.



E si può vedere che, se la soglia di eccitazione è bassa, forse è il caso di ricorrere a un farmaco ipnotico. Nel caso vi siano problemi di controllo respiratorio, l'ossigeno o l'acetazolamide, come ho accennato, possono costituire un modo per stabilizzare il controllo respiratorio. È solo un altro modo di rappresentare l'eterogeneità alla base dell'apnea del sonno, e il sottogruppo dell'apnea notturna con insonnia è forse il gruppo più adatto all'uso di una serie di agenti ipnotici. Io so cosa state pensando adesso. Vi state dicendo "Però dare un sedativo a persone con apnea del sonno è una pessima idea". In generale, questo è vero, ma può esserci un sottogruppo in cui l'accurata selezione dei pazienti può essere una buona idea per intervenire farmacologicamente.

In che modo interagiscono l'OSA e l'insonnia?

L'insonnia può frammentare il sonno^[a]

- determinando fluttuazioni della CO₂ e quindi apnee

L'OSA può causare ripetute iperstimolazioni^[a]

- in grado di generare risvegli sostenuti

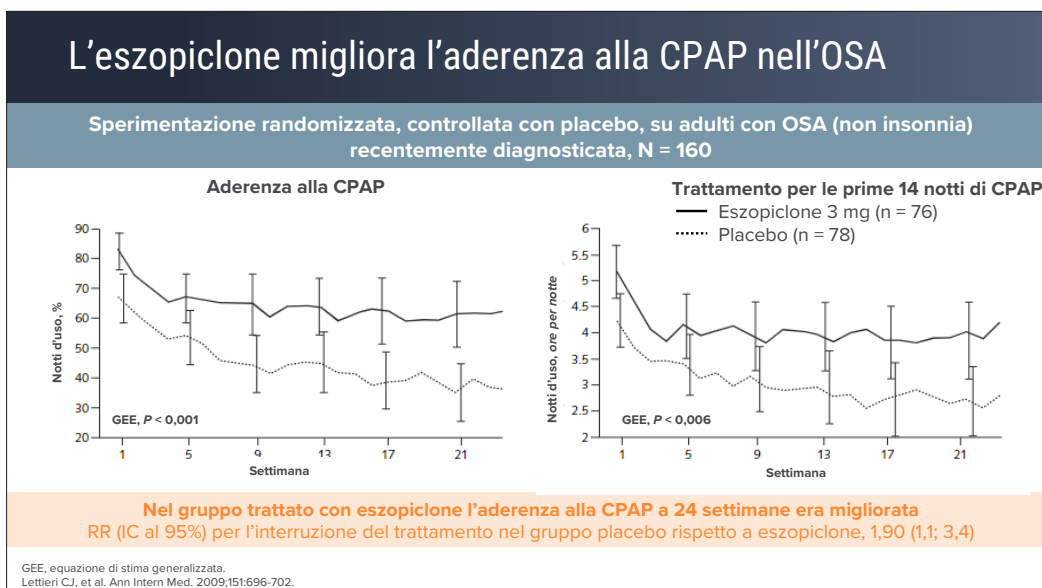
La terapia CPAP può risultare complicata nei pazienti OSA con insonnia^[a]

La terapia con ipnotici si deve usare con cautela nell'OSA^[a]

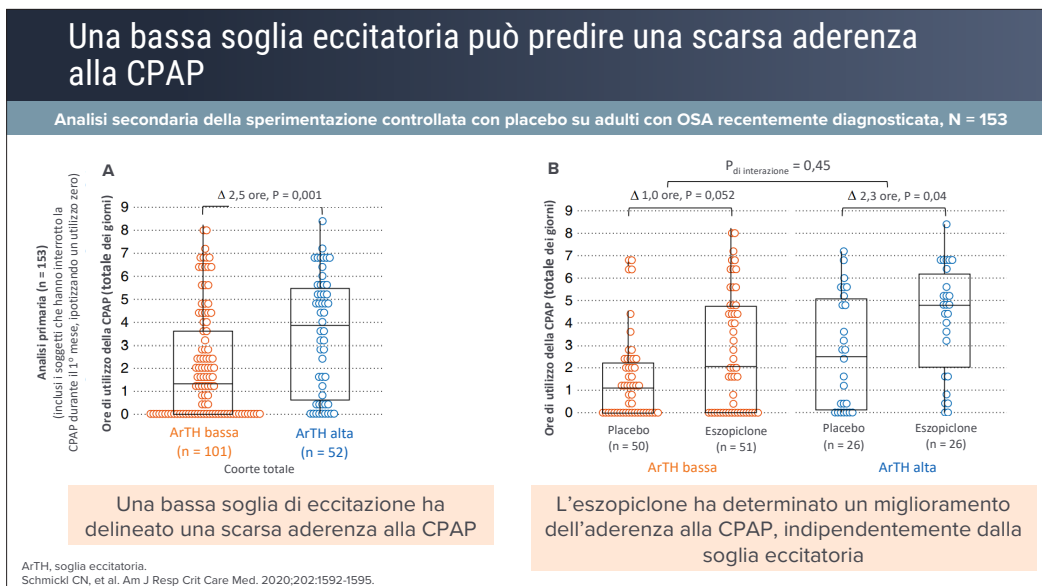
- Le benzodiazepine possono influire sui muscoli delle vie aeree superiori^[a]
- In casi selezionati, i BZRA possono aiutare a migliorare l'aderenza alla CPAP^[b]

BZRA, agonisti del recettore delle benzodiazepine.
a. Ragnoli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9248; b. Lettieri CJ, et al. Ann Intern Med. 2009;151:696-702.

Quindi, in che modo interagiscono l'apnea del sonno e l'insonnia? L'insonnia può frammentare il sonno e ciò può determinare fluttuazioni e un aumento dell'anidride carbonica, che possono destabilizzare la respirazione. L'apnea del sonno può dar luogo a un'insonnia ricorrente, dato che quando si smette di respirare ci si sveglia. In alcuni casi, i pazienti smettono di respirare, si svegliano e hanno un risveglio prolungato, il che può essere un problema. Alcune persone in trattamento con CPAP, se sono propense a svegliarsi, dormiranno piuttosto male e possono sviluppare un'insonnia indotta da CPAP. Questo, come ho accennato, può essere un problema per il sottogruppo di pazienti con soglia eccitatoria bassa. Quindi, in generale, la terapia ipnotica deve essere usata con cautela nell'apnea del sonno. Prescrivere un agente come una benzodiazepina può sopprimere l'attività dei muscoli delle vie aeree superiori, e forse avere così effetti persino peggiori nell'apnea del sonno. È un po' una preoccupazione teorica, ma è anche una preoccupazione reale conseguente. Tuttavia, in alcuni casi, in realtà, se si prescrive la CPAP e inizia a svilupparsi insonnia o un rischio di insonnia, gli ipnotici possono effettivamente essere una buona idea e vi mostrerò alcuni dati al riguardo.



Per farvi un esempio, Chris Lettieri ha pubblicato su *Annals of Internal Medicine* questa relazione sull'uso di un farmaco chiamato eszopiclone rispetto al placebo nel tentativo di migliorare l'aderenza alla CPAP. Nel suo studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere eszopiclone o placebo per un periodo di tempo, e quindi sono stati seguiti per capire come si presentava la loro aderenza alla CPAP. Come si può vedere, l'aderenza alla CPAP è effettivamente migliorata con il farmaco, rispetto al placebo, suggerendo che una buona esperienza iniziale con la CPAP possa essere facilitata dall'agente e ciò può comportare miglioramenti più persistenti. Quindi, il fatto da sottolineare qui è che potrebbe esserci un sottogruppo di pazienti in cui potrebbe essere una buona idea migliorare l'esperienza con la CPAP usando un ipnotico.



Abbiamo condotto uno studio di follow-up al riguardo. Chris Lettieri ci ha gentilmente fornito alcuni dati che abbiamo analizzato. I risultati, che abbiamo pubblicato sull'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, dimostrano che la propensione al risveglio, la soglia eccitatoria, può costituire un bersaglio farmacologico. Oggi non entrerà nei dettagli, è sufficiente dire che esistono sottogruppi di pazienti con apnea del sonno che possono essere adatti alla terapia con sedativi ipnotici e ciò potrebbe contribuire a migliorare l'aderenza alla CPAP in pazienti selezionati.

Come dovremmo trattare questi pazienti?

Il parere degli esperti

Gestione dell'OSA

- Terapia primaria
 - CPAP
- Terapia alternativa
 - Dispositivi orali
 - Chirurgia delle vie aeree superiori
- Gestione dei fattori di rischio
 - Peso (dieta ed esercizio fisico)
- Interventi sulle comorbidità

CBT-I: terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia.
a. Alessi CA, et al. Sleep. 2020;44:zsaa235.

Ciò solleva la questione: come trattiamo questi pazienti? Il trattamento dell'apnea del sonno ha diversi componenti. Il trattamento primario è la terapia con CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree, per via nasale. Gli apparecchi orali o i dispositivi di avanzamento mandibolare possono essere molto utili. In un sottogruppo di pazienti risulta invece utile la chirurgia delle vie aeree superiori. Nelle sperimentazioni randomizzate viene ora esaminata soprattutto la stimolazione del nervo ipoglosso, sebbene i dati esistenti abbiano portato all'approvazione della FDA sulla base di studi osservazionali. È possibile gestire i fattori di rischio. Il calo ponderale è un componente molto importante della gestione dell'apnea del sonno. Circa il 70% dei pazienti che ne soffrono è obeso e può trarre beneficio dalla dieta e dall'esercizio fisico. Detto questo, il restante 30% circa non è obeso e dunque, ovviamente, l'obesità non è l'unico fattore di rischio. Anche affrontare le comorbidità può risultare molto utile.

Come dovremmo trattare questi pazienti?

Il parere degli esperti

Gestione dell'OSA

- Terapia primaria
 - CPAP
- Terapia alternativa
 - Dispositivi orali
 - Chirurgia delle vie aeree superiori
- Gestione dei fattori di rischio
 - Peso (dieta ed esercizio fisico)
- Interventi sulle comorbidità

Gestione dell'insonnia

- Affrontare le cause di base
 - Dolore, dispnea, altri disturbi del sonno
- Igiene del sonno
 - Evitare alcol, tabacco, caffeina
 - Evitare i sonnellini diurni
- CBT-I
 - Controllo degli stimoli
 - Restrizione del sonno
- Farmacoterapia

CBT-I: terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia.
a. Alessi CA, et al. Sleep. 2020;44:zsaa235.

Per l'insonnia, vi sono approcci comportamentali, come ho accennato, nonché approcci farmacologici che possono essere molto utili in pazienti selezionati. Cosa sappiamo sul trattamento dell'insonnia e dell'apnea ostruttiva del sonno? È possibile trattare la causa di base. In presenza di dolore, il trattamento è antalgico. Se il paziente è dispnoico, si tratta la dispnea. Per la sindrome delle gambe senza riposo e il dolore intenso alle gambe con disturbi sensoriali e motori, si può prescrivere un agente dopaminergico o gabapentin, o altri agenti del genere. L'igiene del sonno può essere molto utile per un sottogruppo di pazienti. Può risultare molto utile evitare l'alcol, il tabacco e la caffeina, nonché i sonnellini durante il giorno. Se faccio un sonnellino una domenica pomeriggio, a volte sarà più facile che non riesca ad addormentarmi la domenica sera. Non perché soffro di insonnia, ma perché non sono stanco. Quindi a volte è sufficiente cambiare il programma della giornata e cercare di dormire a orari definiti, dato che gli orari irregolari o i sonnellini diurni possono influenzare il sonno notturno. Questo tipo di intervento può essere molto utile in termini di igiene del sonno in un sottogruppo di pazienti in cui sono presenti problemi da affrontare. Vi sono anche approcci comportamentali per il trattamento dell'insonnia. La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia viene generalmente condotta da uno psicoterapeuta e prevede svariati interventi diversi. Uno è il controllo degli stimoli, che consiste nell'evitare qualsiasi stimolo quando si è a letto. Generalmente diciamo che il letto è per l'intimità e il sonno, e nient'altro. Molti pazienti quando sono a letto giocano ai videogiochi, controllano la posta elettronica, guardano la televisione, eccetera. Controllare gli stimoli significa cercare di evitare queste cose. Inoltre, c'è un componente chiamato "restrizione del sonno", che consiste nel limitare il tempo trascorso a letto. Questi sono i componenti di quella che definiamo terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia.

Come dovremmo trattare questi pazienti? *Il parere degli esperti*

Gestione dell'OSA

- Terapia primaria
 - CPAP
- Terapia alternativa
 - Dispositivi orali
 - Chirurgia delle vie aeree superiori
- Gestione dei fattori di rischio
 - Peso (dieta ed esercizio fisico)
- Interventi sulle comorbidità

La sperimentazione dimostra che la CBT-I può anche migliorare l'aderenza alla CPAP nelle persone con OSA e insonnia^[a]

Gestione dell'insonnia

- Affrontare le cause di base
 - Dolore, dispnea, altri disturbi del sonno
- Igiene del sonno
 - Evitare alcol, tabacco, caffeina
 - Evitare i sonnellini diurni
- **CBT-I**
 - Controllo degli stimoli
 - Restrizione del sonno
- Farmacoterapia

CBT-I: terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia.
a. Alessi CA, et al. Sleep. 2020;44:zsa235.

In questo particolare studio pubblicato da Jennifer Martin e altri, una sperimentazione randomizzata che ha valutato l'intervento su pazienti con insonnia e apnea del sonno che ricevevano la terapia CPAP, in quel contesto, è stato osservato un certo miglioramento dell'aderenza alla CPAP.

Quali sono le conoscenze sulle farmacoterapie per l'insonnia nell'OSA?

Benzodiazepine^[a]

- Effetti deleteri teorici nell'OSA

BZRA (farmaci Z)

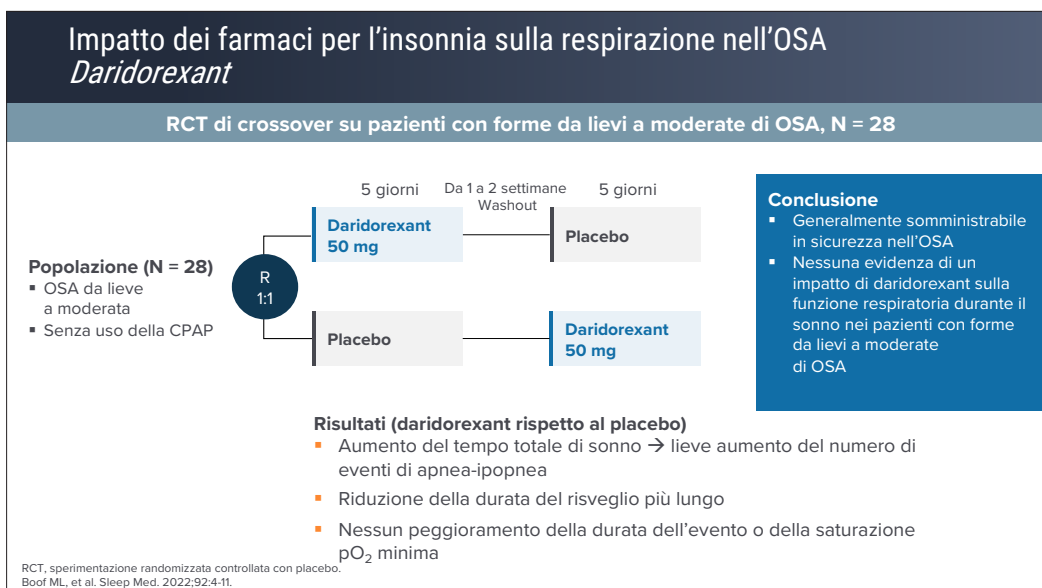
- Possono svolgere un ruolo nel miglioramento dell'aderenza alla CPAP nelle persone con OSA^[b]

Antagonisti dei recettori dell'oressina^[c-e]

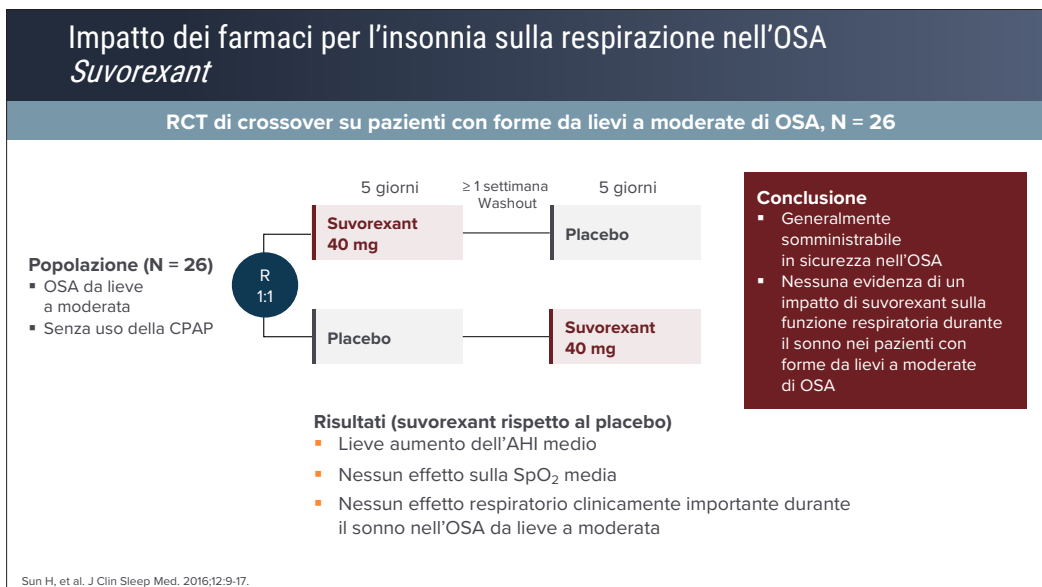
- Inibiscono le azioni di promozione della veglia dei peptidi oressinici
- Esistono alcune evidenze a sostegno della sicurezza nelle persone con OSA

a. Ragnoli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9248; b. Lettieri CJ, et al. Ann Intern Med. 2009;151:696-702; c. Boof ML, et al. Sleep Med. 2022;92:4-11; d. Cheng JY, et al. J Sleep Res. 2020;29:e13021; e. Sun H, et al. J Clin Sleep Med. 2016;12:9-17.

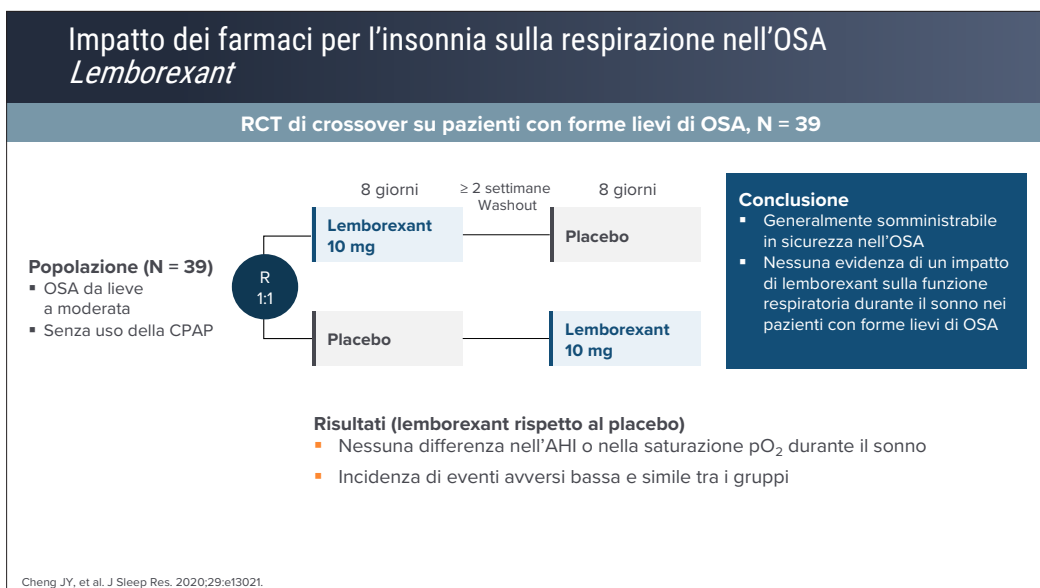
Cosa sappiamo della terapia con ipnotici e della terapia dell'apnea ostruttiva del sonno con insonnia in comorbidità? Come ho accennato, le benzodiazepine possono avere effetti deleteri, almeno in teoria. Lo vediamo quando si esegue una broncoscopia. Se si somministra una benzodiazepina con un narcotico oppioide, spesso si osserva una chiusura delle vie aeree. Osservando i dati clinici attuali, una quantità limitata di benzodiazepine può peggiorare l'apnea del sonno? Teoricamente, non è un gran problema. Anche i farmaci Z possono svolgere un ruolo nel migliorare l'aderenza alla CPAP. Quando dico farmaci Z, sto parlando di zolpidem o eszopiclone che, come vi ho mostrato, possono aiutare migliorando l'aderenza alla CPAP. Esistono alcuni agenti più recenti, che agiscono attraverso meccanismi tipo quello dell'oressina, che vengono utilizzati per l'insonnia. L'oressina è una sostanza chimica cerebrale importante per la regolazione del sonno; gli agonisti dell'oressina vengono utilizzati per la narcolessia e gli antagonisti per l'insonnia.



Questo particolare agente è chiamato daridorexant ed è stato studiato in una sperimentazione randomizzata sull'apnea del sonno. Come si può vedere, è stato osservato un lieve aumento del tempo totale di sonno e, di conseguenza, un leggero aumento degli eventi respiratori. Tuttavia, in generale, il numero e la gravità degli eventi rimanevano sostanzialmente invariati. Secondo me, ciò è ragionevolmente rassicurante riguardo alla possibilità di somministrare questo agente nell'apnea del sonno assicurando la sicurezza respiratoria.



Un agente diverso, chiamato suvorexant, è stato studiato in una sperimentazione randomizzata controllata con placebo condotta su 26 pazienti. Si può vedere un minimo aumento dell'indice di apnea-ipopnea, niente di cui preoccuparsi. Non vi è stato alcun effetto sulla saturazione e, in generale, non sono stati osservati effetti respiratori clinicamente importanti con questo agente nell'apnea del sonno. Secondo me, ancora una volta, questo è rassicurante riguardo alla possibilità di somministrare questi agenti in sicurezza alle persone con apnea del sonno e insonnia.



Anche un altro agente diverso, chiamato lemborexant, è stato studiato in una sperimentazione randomizzata. Si trattava di uno studio di breve durata sull'apnea del sonno, uno studio di crossover controllato con placebo, e non è stata riscontrata alcuna differenza nell'indice di apnea-ipopnea o nelle saturazioni e nessun evento avverso emergente dal trattamento concreto. Di nuovo, secondo me, questo è rassicurante riguardo alla possibilità di somministrare questo agente in modo sicuro in quel contesto.

E poi si sta studiando anche il trattamento farmacologico dell'apnea del sonno. Ovvero, si stanno valutando farmaci primari per trattare l'apnea notturna di per sé, che potrebbero aiutare anche con la frammentazione del sonno e i sintomi diurni. Il trattamento farmacologico è una specie di Santo Graal dell'apnea del sonno: non ci siamo ancora, ma è un'area di ricerca molto attiva.

Conclusioni



L'OSA è comune e ha importanti conseguenze sulla salute

La CPAP è un trattamento primario efficace



È importante affrontare l'OSA con l'insonnia in comorbidità

I medici di base sono nella posizione ideale per identificare e gestire le concomitanze



Gestire anche l'insonnia, non solo l'OSA

Somministrando la CBT-I o una farmacoterapia appropriata e assicurandosi che l'igiene del sonno sia ottimale

Per concludere, l'apnea del sonno è un disturbo comune con sequele neurocognitive e cardiovascolari maggiori. È una patologia sottodiagnosticata e non trattata. La terapia con CPAP, la pressione positiva continua delle vie aeree, è un ottimo trattamento per l'apnea del sonno. È efficace. L'aderenza alla CPAP può essere piuttosto variabile, tuttavia ritengo che con l'informazione, il supporto e la tecnologia moderna, le cose possano andare abbastanza bene. Affrontare l'apnea del sonno con insonnia in comorbidità è importante. È importante che i medici di base pensino a questa concomitanza. Prescrivere solo la terapia con CPAP può non essere la soluzione, come ho accennato, perché potrebbe esserci un predittore di scarsa aderenza. Anche affrontare le cause di base, migliorare l'igiene del sonno e pensare alla terapia comportamentale o alla farmacoterapia può essere vantaggioso. Non mi aspetto che un medico di base sia in grado di identificare tutte le cause e gli endotipi base, eccetera, ma essere consapevoli della loro esistenza può risultare molto utile. Anche solo riconoscere che non tutte le apnee del sonno sono uguali, riconoscere che esiste una variabilità fenotipica, può essere molto utile.

Medscape
EDUCATION GLOBAL

La ringraziamo per la Sua partecipazione a questa attività.

Grazie a tutti per l'attenzione. Continuate rispondendo alle domande che seguono e completate la valutazione. Questa trascrizione è stata adattata per questioni di stile e chiarezza.

Docenti e dichiarazioni di conflitto d'interesse

In qualità di organizzazione accreditata da ACCME, Medscape LLC richiede a tutti coloro che sono in grado di controllare i contenuti di un'attività formativa di dichiarare tutte le relazioni finanziarie pertinenti con interessi economici. L'ACCME definisce "relazioni finanziarie pertinenti" le relazioni finanziarie di qualsiasi importo, verificatesi negli ultimi 12 mesi, comprese le relazioni finanziarie di un coniuge o convivente che potrebbero creare conflitto di interessi.

Medscape LLC invita gli autori a identificare come tali i prodotti sperimentali e l'uso fuori etichetta di prodotti regolamentati dalla Food and Drug Administration statunitense alla prima menzione e, se del caso, nei contenuti.

Atul Malhotra, MD

Professore cattedratico di Medicina

Responsabile della Ricerca polmonare, terapia intensiva, medicina del sonno e fisiologia

Università della California, San Diego

La Jolla, California

Atul Malhotra, MD, ha le relazioni finanziarie pertinenti indicate di seguito:

- Consulente o collaboratore di: Corvus; Equillum; Jazz; LivaNova

Dichiarazione di non responsabilità

Questo documento è unicamente a scopo didattico. Per la lettura dei contenuti del presente documento non sarà riconosciuto alcun credito di Educazione continua in medicina (ECM). Per partecipare a questa attività, visitare www.medscape.org/viewarticle/977085

Per domande relative al contenuto di questa attività, contattare il fornitore dell'attività formativa all'indirizzo CME@medscape.net.

Per assistenza tecnica, contattare CME@medscape.net.

L'attività formativa presentata sopra può contemplare scenari simulati basati su casi. I pazienti raffigurati in tali scenari sono fittizi. Non vi è e non va ricercata alcuna associazione intenzionale con pazienti reali.

Il materiale qui presentato non riflette necessariamente le opinioni di Medscape LLC e delle aziende che supportano la programmazione formativa su medscape.org. Questi materiali possono trattare di prodotti terapeutici non approvati dalla Food and Drug Administration statunitense e dell'utilizzo di prodotti fuori etichetta approvati. È necessario consultare un professionista sanitario qualificato prima di utilizzare qualsiasi prodotto terapeutico discusso. I lettori sono tenuti a verificare tutte le informazioni e tutti i dati prima di trattare i pazienti o utilizzare le terapie descritte in questa attività formativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC