

Apnee centrali e malattie cardiovascolari

Francesco Gentile¹, Paolo Sciarrone², Francesco Buoncristiani², Vincenzo Castiglione¹, Francesca Bramanti², Giovanni Iudice², Roberta Poletti², Claudio Passino^{1,2}, Michele Emdin^{1,2}, Alberto Giannoni^{1,2}

¹Health Science Interdisciplinary Center, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

²Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa

Central apneas (CA) and periodic breathing (PB) are the most common related breathing disorders in heart failure, being observed in up to 50% of patients. Once considered only a sleep-related phenomenon, actually CA/PB occur across the whole 24h period and their presence in the awake patient even in the upright position and during physical effort has been associated with a worse clinical profile and a greater mortality. Chemoreflex activation, circulatory time delay and altered plant gain are the pathophysiological determinants. While the use of guideline-recommended medical and device treatment represents the first step in the management of CA in heart failure patients, no specific therapy has been demonstrated to reduce CA-related impact on mortality. In particular, the use of non-invasive ventilation has yielded contradictory results in the context of large-scale randomized clinical trials. The design and testing of therapies targeting the pathophysiological triggers of CA, such as chemoreflex sensitivity, may prove valuable in the next future.

Key words. Central apneas; Chemoreflex; Cheyne-Stokes respiration; Heart failure; Periodic breathing.

G Ital Cardiol 2023;24(9):701-710

INTRODUZIONE

Tra le anomalie respiratorie che possono caratterizzare i pazienti con patologie cardiovascolari, le apnee centrali (*central apneas*, CA) sono state le prime ad essere descritte. È attribuito infatti al padre della medicina Ippocrate (470-379 a.C.) il primo riferimento: "Il suo respiro era lento e profondo, come una persona che dimentica per un po' il bisogno di respirare, per poi ricordersene improvvisamente"¹. Bisogna attendere circa duemila anni per ritrovare ulteriori descrizioni di tale fenomeno, tra i casi descritti prima da John Hunter (1781) e successivamente da John Cheyne (1818) e William Stokes (1854) in pazienti probabilmente affetti da scompenso cardiaco (SC)^{1,2}. Sarà proprio da questi ultimi due medici che prenderà il nome il ben noto pattern respiratorio caratterizzato dall'alternarsi di CA e fasi di iperventilazione con un caratteristico aspetto "crescendo-decrescendo", cioè il respiro periodico (*periodic breathing*, PB) e il respiro di Cheyne-Stokes (*Cheyne-Stokes respiration*, CSR)³.

NOMENCLATURA

A differenza delle osservazioni puramente semeiologiche che caratterizzano tali descrizioni storiche, ad oggi, le CA presentano criteri diagnostici e classificativi ben definiti. Secondo l'ultima Task Force dell'Accademia Americana della Medicina del Sonno, si definisce apnea "una riduzione del flusso d'aria di almeno il 90% rispetto al basale, con una durata di almeno

10s"⁴. Si definisce invece ipopnea "una riduzione del flusso d'aria di almeno il 30%, per almeno 10s e associata ad una riduzione di almeno il 3% della saturazione d'ossigeno (SaO₂)"⁴. Le apnee si definiscono centrali nel caso di simultanea assenza del flusso d'aria nasale e dei movimenti respiratori registrati a livello toracico e addominale. Si definiscono, invece, ostruttive (*obstructive sleep apneas*, OSA) nel caso in cui l'assenza di flusso d'aria nasale è associata a movimenti respiratori toracici e/o addominali. Infine, le apnee miste sono una combinazione delle CA e delle OSA e, solitamente, iniziano come CA e terminano come OSA (Figura 1)⁴. La severità di tali fenomeni nel singolo paziente viene stratificata in base al numero di eventi/ora, sintetizzato dall'indice apnea/ipopnea (*apnea hypopnea index*, AHI): <5 eventi/h pattern respiratorio normale, 5-14 eventi/h apnee di grado lieve, 15-29 eventi/h apnee di grado moderato, ≥30 eventi/h apnee di grado severo⁴. In presenza di un AHI ≥5 eventi/h, si può parlare di CSR nel caso in cui siano presenti almeno tre CA/h, separate da fasi di iperventilazione con aspetto crescendo-decrescendo e durata del ciclo di 45-90s⁵. In analogia, è possibile determinare anche l'indice di apnea centrale (*central apnea index*, CAI) depurato dalle ipopnee. In assenza di CA, tale pattern oscillatorio è invece definito PB⁴. A tal proposito, si definisce PB da sforzo (*exertional respiratory ventilation*, EOV), un caratteristico pattern respiratorio oscillatorio che può essere osservato durante l'esecuzione di un test cardiopolmonare nei pazienti con SC^{6,7}. Sebbene in assenza di un consenso definitivo, l'EOV è classicamente definito come una fluttuazione della ventilazione >15% rispetto al valore basale, presente a riposo e persistente per la maggior parte (>66%) del test⁶.

DIAGNOSI

Secondo le raccomandazioni internazionali, la diagnosi dei disturbi respiratori può essere effettuata mediante varie tecniche di complessità, disponibilità e costi differenti⁴. Il *gold*

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 07.03.2023; nuova stesura 23.04.2023; accettato 27.04.2023.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Emdin Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Piazza Martiri della Libertà 33, 56124 Pisa
e-mail: emdin@ftgm.it, m.emdin@sssup.it

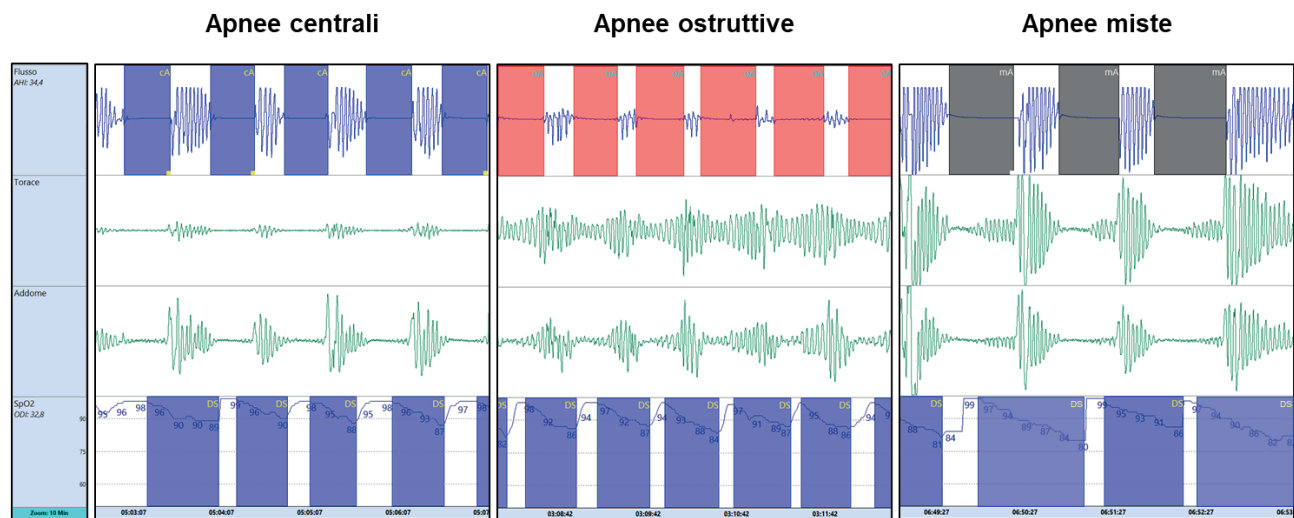


Figura 1. Apnee centrali vs ostruttive vs miste al monitoraggio cardiorespiratorio nel paziente scompensato. Le apnee centrali si distinguono dalle apnee ostruttive per l'assenza di movimenti respiratori toracici e addominali in corrispondenza dell'interruzione del flusso d'aria nasale. Le apnee miste spesso iniziano come centrali e terminano come ostruttive.

standard in questo contesto è rappresentato dalla polisonnografia (PSG) tradizionale. La PSG rappresenta una registrazione multiparametrica, eseguita di notte in laboratorio, ideata per studiare l'interazione tra variabili fisiologiche/patologiche e le diverse fasi del sonno. Oltre ai segnali respiratori (flusso d'aria, movimenti respiratori, SaO₂), vengono registrati l'elettroencefalogramma, l'elettrooculogramma e l'elettromiogramma⁴. Tuttavia, l'esecuzione della PSG necessita di un ambiente controllato, strumentazione specifica e personale tecnico e medico dedicato, con costi elevati e disponibilità limitata⁴. Al fine di superare tali limiti e facilitare la diagnosi dei disturbi respiratori, sono state ideate tecniche alternative, tra cui la PSG ambulatoriale e il monitoraggio cardiorespiratorio (MCR)⁸. Il MCR consiste in una registrazione multiparametrica (flusso d'aria, movimenti respiratori, SaO₂ e frequenza cardiaca), ospedaliera o ambulatoriale, tale da permettere la diagnosi e stadiazione dei disturbi respiratori a un costo molto più basso rispetto alla PSG, ma con una simile accuratezza⁹. Inoltre, sebbene non permetta uno specifico studio del sonno, il MCR permette di effettuare registrazioni di durata fino a 24 h, estendendo la valutazione dei disturbi respiratori (in particolare delle CA) anche al periodo diurno¹⁰⁻¹³. Anche l'utilizzo di semplici registrazioni poligrafiche della durata di pochi minuti, in uso corrente nel nostro laboratorio, ha permesso di identificare la presenza di CA/CSR nel periodo diurno nei pazienti con SC, sia in posizione supina che in ortostatismo¹⁴⁻¹⁷.

EPIDEMIOLOGIA

Nella popolazione generale, il riscontro di CA è raro, essendo documentabili nell'1% degli individui¹⁸. Sebbene esista una forma idiopatica generalmente benigna¹⁹, un'alta incidenza di CA può riguardare diverse condizioni fisiologiche, fisiopatologiche e con valenza clinica²⁰. Le CA e il PB sono spesso descritti nei neonati prematuri, per l'imaturità dei centri di controllo del respiro, e nell'adulto sano ad alta quota, a causa dell'iperventilazione secondaria all'ipossiemia e alla conseguente ipocapnia che sconfinano al di sotto della soglia apneica²⁰. Inoltre,

le CA possono riguardare fino al 70% dei pazienti neurologici, soprattutto in seguito ad eventi cerebrovascolari (in particolare in forme con impegno bilaterale), e sono state descritte anche in pazienti con insufficienza renale terminale²¹.

La prevalenza e la severità delle CA è particolarmente rilevante nei pazienti con SC a frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF). Uno dei primi studi che ha sottoposto a PSG i pazienti con HFrEF ha dimostrato infatti una prevalenza di CA del 40%²². Diversi studi hanno poi confermato che le CA possono riguardare fino al 70% dei pazienti con HFrEF (utilizzando un *cutpoint* di AHI di 5 eventi/h), sia nel contesto acuto che cronico e nonostante il progressivo miglioramento terapeutico^{11-13,17,23-26}. I principali predittori clinici di CA in questi pazienti sono rappresentati dall'età, dal sesso maschile, dalla presenza di fibrillazione atriale, dall'ipocapnia basale e da valori più elevati di peptidi natriuretici^{16,27-29}. Inoltre, sebbene la maggior parte degli studi abbiano valutato la presenza di CA nel periodo notturno, l'utilizzo del MCR e di registrazioni poligrafiche brevi ha permesso di evidenziare come le CA possano essere riscontrate anche nel periodo diurno durante la veglia in una percentuale dal 30% al 50% dei pazienti (Figura 2)^{10,11,16}.

Pochi studi hanno analizzato le CA nei pazienti con SC a frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), osservando una prevalenza e severità che incrementa con il peggiorare del grado di disfunzione diastolica e sistolica e con l'aumento delle pressioni di riempimento^{12,30,31}. Sebbene nel periodo diurno le CA rappresentino il fenomeno ventilatorio più frequente indipendente della frazione di eiezione, almeno nei pazienti con HFpEF, le OSA sembrano prevalere nel periodo notturno³². A tal riguardo, la severità dei disturbi respiratori del sonno nei pazienti con HFpEF risulta associata al sesso maschile, all'età avanzata, all'indice di massa corporea aumentato e a una severità clinica maggiore rappresentata dalla classe New York Heart Association (NYHA)^{27,33}.

La prevalenza dell'EOV è stata sinora analizzata solo in pochi studi. In un lavoro di Corrà et al.⁶ (n=323, HFrEF),

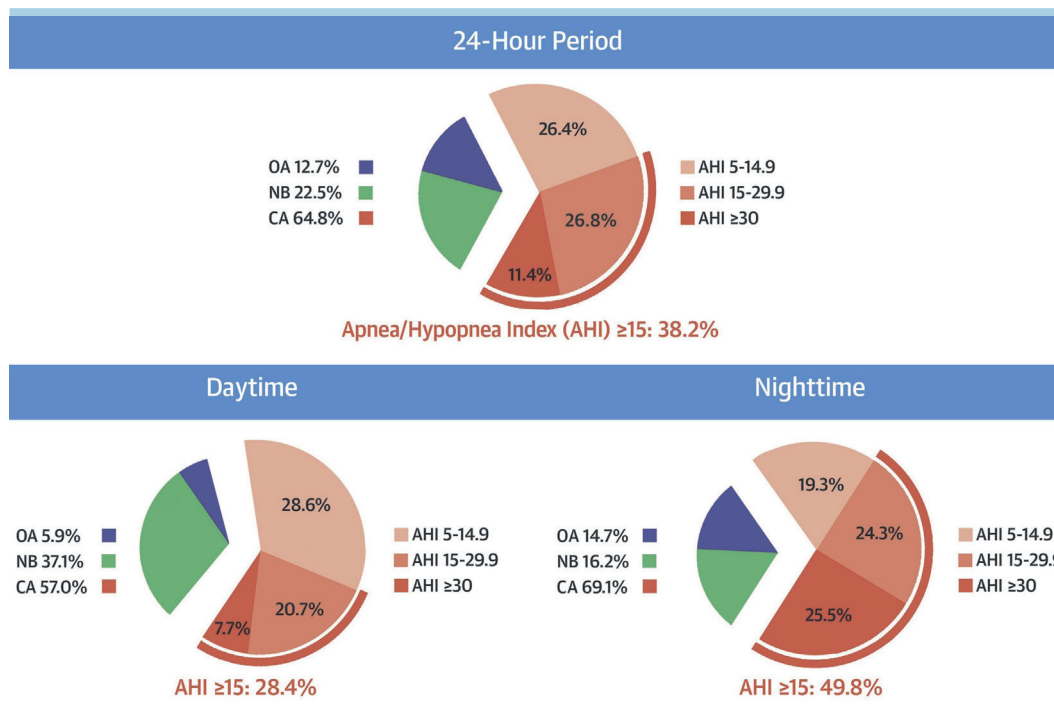


Figura 2. Prevalenza dei disturbi respiratori nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Attraverso l'utilizzo di un monitoraggio cardiorespiratorio ambulatoriale in 525 pazienti con scompenso cardiaco cronico, è stato osservato come solo una piccola percentuale presentasse un indice apnea/ipopnea (AHI) <5/h (NB). È stato inoltre osservato come le apnee centrali (CA) rappresentassero il fenomeno più frequente sia nel periodo diurno che notturno, rispetto alle apnee ostruttive (OA), con una forma moderato-severa in circa la metà dei pazienti nel periodo notturno. Riprodotta con permesso da Emdin et al.¹¹

l'EOV veniva descritto nel 12% dei pazienti. Recentemente, analizzando i dati del registro MECKI, è stata invece osservata una prevalenza dell'EOV del 17% e 16% nei pazienti con HFrEF (n=4482) e SC con frazione di eiezione lievemente ridotta (n=1239), rispettivamente³⁴.

Infine, un'alta incidenza di CA è stata riportata nei pazienti con sindrome coronarica acuta in terapia con ticagrelor³⁵⁻³⁷. In questo contesto, la presenza delle CA sembrerebbe dipendere dal meccanismo d'azione del farmaco ed è stata associata ad un'aumentata sensibilità chemocettiva centrale e ad una maggiore incidenza di dispnea³⁵⁻³⁷.

FISIOPATOLOGIA

I meccanismi fisiopatologici alla base delle CA sono complessi e sono, da diversi decenni, oggetto di ricerca. Nel corso del secolo scorso, sono stati messi a punto una serie di modelli matematici al fine di integrare le diverse componenti alla base di questo fenomeno e teorizzarne le reciproche interazioni^{38,39}. Essendo il centro di controllo del respiro un sistema chiuso a ciclo continuo, basato su meccanismi a feedback, un ruolo chiave è stato attribuito al concetto del *loop gain* (LG), definito come il rapporto tra la risposta di un sistema a una perturbazione e la perturbazione stessa⁴⁰. Mentre in condizioni fisiologiche (LG <1) il sistema riesce a mantenersi stabile, un incremento del LG (≥1) può determinare una risposta sproporzionata a eventuali perturbazioni, con la comparsa di fenomeni oscillatori³⁸⁻⁴⁰. Sono stati quindi identificati i possibili determinanti del LG (Figura 3): l'incremento della

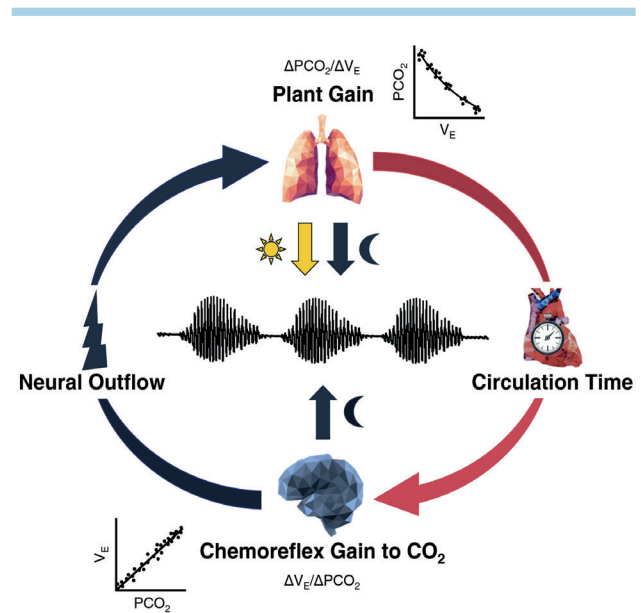


Figura 3. Determinanti fisiopatologici delle apnee centrali nello scompenso cardiaco. Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, il *plant gain* (cioè la variazione dei gas respiratori al variare della ventilazione) è il determinante principale della severità delle apnee centrali nel periodo diurno. La sensibilità chemocettiva (in particolare all'anidride carbonica) è stata invece identificata come il principale determinante delle apnee centrali nel periodo notturno. Infine, il tempo di circolo rappresenta il fattore maggiormente associato alla durata delle fasi di apnea e iperventilazione. Riprodotta con permesso da Giannoni et al.⁴⁰

risposta ventilatoria alle variazioni dei gas ematici mediata dai chemocettori centrali e periferici (*controller gain*); l'incremento della risposta dei gas ematici alla ventilazione (*plant gain*); l'incremento del tempo di circolo ovvero un ritardo tra le concentrazioni di gas a livello alveolare e quelle percepite a livello dei chemocettori³⁸⁻⁴⁰. In tali condizioni, in seguito all'esposizione a fattori scatenanti di varia natura (come l'ipossia e/o l'ipercapnia), l'iperattivazione dei chemocettori determina una risposta ventilatoria eccessiva, con riduzione dei valori di anidride carbonica arteriosa (PaCO₂) fino a raggiungere la cosiddetta "soglia apneica" (cioè un valore di PaCO₂ tale da inibire i centri del respiro), con comparsa di apnea neuromediata. A tale fase segue lo sviluppo di ipercapnia e desaturazione, con una nuova stimolazione dei chemocettori e perpetuazione dell'instabilità³⁸⁻⁴¹.

Il ruolo della sensibilità chemocettiva è stato quello più estesamente studiato sia nell'ambito sperimentale che clinico^{15,17,40-46}. Un'aumentata risposta ventilatoria all'ipercapnia (*hypercapnic ventilatory response*, HCVR), mediata principalmente dai chemocettori centrali, è stata identificata come un solido predittore delle CA nei pazienti con SC⁴¹. Diversi studi hanno inoltre confermato come l'aumento dell'HCVR, in particolare se associato ad un aumento della risposta ventilatoria all'ipossia (*hypoxic ventilatory response*, HVR), rappresenti uno dei determinanti principali della presenza e severità delle CA^{44,46}. Inoltre, un importante contributo fisiopatologico è stato recentemente attribuito all'*output* autonomo del chemoriflesso⁴⁷. Infatti, insieme alla riduzione della sensibilità del baroriflesso e all'aumentata risposta dell'ergoriflesso, la risposta chemocettiva sembra responsabile dello squilibrio simpato-vagale che caratterizza i pazienti con SC^{43,44,46,47}. In questo contesto, l'aumento di HCVR e HVR è stato infatti associato ad una maggiore severità dei sintomi, una peggiore efficienza ventilatoria durante lo sforzo, una maggiore attivazione neuromonale e instabilità aritmica ed è stato identificato come un predittore indipendente di mortalità e riospedalizzazioni^{43,44,46}. L'iperattività dei chemocettori è dunque emersa come un potenziale target terapeutico per ridurre l'incidenza delle CA e, in generale, per migliorare ulteriormente il trattamento dei pazienti con SC⁴⁸.

Il contributo del *plant gain* nella genesi delle CA, ipotizzato dai modelli matematici, è stato solo recentemente confermato in uno studio clinico⁴⁰. In particolare, è stato osservato come i pazienti con SC e CA presentassero un'elevazione del *plant gain* rispetto ai pazienti senza SC o ai soggetti sani⁴⁰. Inoltre, il *plant gain* è stato identificato come predittore chiave delle CA diurne, evidenziandone le possibili implicazioni terapeutiche, sebbene i determinanti anatomici e fisiologici e l'eventuale valore prognostico rimangano per ora ignoti⁴⁰.

Infine, il contributo fisiopatologico dell'aumentato tempo di circolo, secondo le evidenze disponibili dai modelli matematici e da studi sperimentali e clinici, sarebbe legato principalmente alla durata delle CA e del ciclo del CSR e non alla loro comparsa e severità^{40,49}.

Sebbene pochi studi abbiano analizzato la relazione tra tali meccanismi e la genesi dell'EOV, l'aumento della sensibilità chemocettiva, del *plant gain* e del tempo di circolo, insieme a un'aumentata risposta ventilatoria dell'ergoriflesso, possono essere considerati i determinanti più plausibili^{7,50}. Recentemente, Cunha et al.⁵¹ hanno inoltre osservato come il LG, derivato matematicamente a partire dall'analisi dell'oscillazione ventilatoria, sia effettivamente aumentato nei pazienti con EO. Inoltre, tale incremento del LG è stato associato a

un maggior rischio di eventi avversi, indipendentemente dai possibili fattori confondenti⁵¹.

PRESENTAZIONE CLINICA E IMPATTO PROGNOSTICO

Le CA raramente sono avvertite dal paziente (quando questo avviene, nel periodo diurno). Non sono associate a sintomi specifici, come il russamento, per cui non sono riconosciute dai pazienti, né testimoniate dai caregiver, come invece accade nelle OSA, e passano quindi inosservate^{52,53}. Allo stesso modo, sebbene diversi studi abbiano dimostrato come la presenza di CA si associ a un'aumentata sonnolenza diurna^{22,52,54}, anche questa spesso non viene riportata direttamente dai pazienti⁵⁵, ma può essere documentata mediante l'utilizzo di questionari specifici. Tuttavia, a differenza dei pazienti con OSA, anche l'utilità clinica di tali questionari appare limitata nei pazienti con SC, per la scarsa specificità dei sintomi riportati. Anche la relazione tra la dispnea e le CA non è del tutto chiara⁵⁶. Sebbene alcuni studi non abbiano dimostrato una chiara associazione tra la classe NYHA e l'incidenza di CA^{11,57,58}, queste mostrano spesso una correlazione con la tolleranza allo sforzo misurata oggettivamente, per esempio con il test cardiopolmonare^{11,59,60}. Inoltre, è stata osservata una possibile relazione tra il CSR e la dispnea parossistica notturna⁶¹. Allo stesso modo, gli episodi di dispnea accessoriale che si possono verificare nei pazienti in terapia con ticagrelor sono stati associati alla presenza e alla severità delle CA³⁵⁻³⁷. In entrambi i casi, la dispnea presenta verosimilmente una genesi multifattoriale, potendo essere secondaria sia al *discomfort* secondario all'iperventilazione che all'attivazione del riflesso chemocettivo, mediante proiezioni centrali dirette verso aree corticali e del sistema limbico deputate alla percezione di tale sintomo⁶².

Numerosi studi hanno analizzato l'impatto prognostico delle CA nei pazienti con HFrEF, dimostrando come la loro presenza e severità rappresenti un predittore indipendente di aritmie maligne e mortalità^{10,11,13,17,57,60,63-65}. Sebbene la maggior parte degli studi si siano focalizzati sul periodo notturno, la documentazione delle CA anche nel periodo diurno e in particolare nella posizione ortostatica è stata associata a un ulteriore peggioramento prognostico (Figura 4)^{10,11,16,17,65}. A supporto di tali dati, anche la presenza dell'EOV è stata associata ad una prognosi infausta, indipendentemente da altre variabili, incluso il consumo di ossigeno al test cardiopolmonare^{6,34}. A tal proposito, sebbene l'utilizzo di definizioni differenti possa aver influenzato i dati riguardanti l'impatto prognostico dell'EOV, è stato recentemente osservato come solamente utilizzando la definizione classica di Corrà et al.⁶ sia possibile identificare i pazienti a maggior rischio di eventi avversi⁶⁶.

Infine, sebbene le CA siano più prevalenti nel sesso maschile, il relativo impatto prognostico sembrerebbe essere maggiore nelle donne¹³, probabilmente a causa della differente risposta ventilatoria ed autonoma alla stimolazione dei chemocettori centrali nei due sessi⁶⁷. Tali dati sono inoltre in linea con le osservazioni compiute nei soggetti sani ad alta quota in cui la prevalenza e la severità di CA/PB sono significativamente maggiori nel sesso maschile, sebbene le implicazioni possibili di tale fenomeno rimangano da chiarire⁶⁸. Allo stesso modo, resta al momento da chiarire l'impatto clinico e prognostico delle CA in altre categorie di pazienti, come quelli con HFpEF, in terapia con ticagrelor e secondarie a condizioni extra-cardiache.

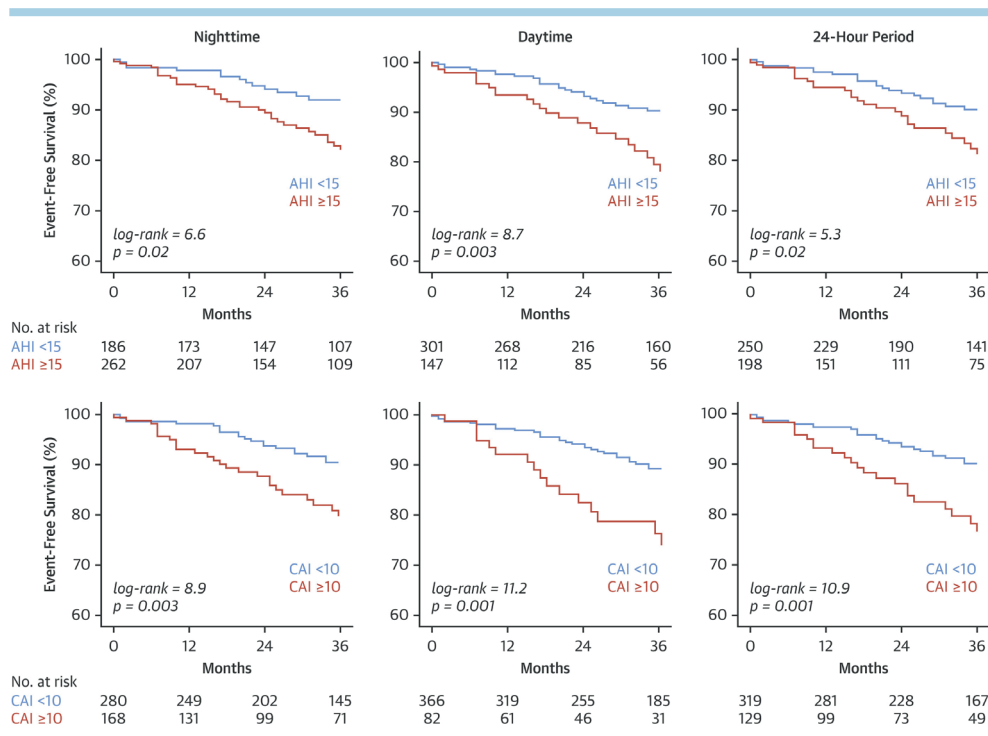


Figura 4. Impatto prognostico delle apnee centrali nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, la presenza di una forma moderato-severa di apnee centrali (intesa come un indice apnea/ipopnea [AHI] ≥15/h o un indice di apnea centrale [CAI] ≥10/h) è stata associata ad un significativo incremento del rischio di morte, in particolare quando persistente anche durante il periodo diurno. Riprodotta con permesso da Emdin et al.¹¹

Diversi meccanismi potrebbero essere alla base dell'impatto prognostico negativo delle CA e del CSR nei pazienti con SC. In particolare, l'ipossiemia e l'ipercapnia conseguenti alle CA possono determinare un'eccessiva e ripetitiva stimolazione dei chemocettori, con conseguente incremento del tono adrenergico e del rischio aritmico^{44,46}. Parallelamente, gli episodi di desaturazione possono, di per sé, facilitare lo stress ossidativo, l'infiammazione sistemica e il danno endoteliale⁶⁹. Infine, durante le fasi di iperventilazione del CSR, l'incremento dello spazio morto e lo sforzo muscolare possono ridurre l'efficienza respiratoria e, allo stesso tempo, sottendere oscillazioni emodinamiche a carico di entrambi i ventricoli, potenzialmente deleterie in caso di disfunzione cardiaca preesistente⁷⁰.

TRATTAMENTO

Considerato il loro impatto fisiopatologico, clinico e prognostico, la riduzione delle CA potrebbe apportare significativi benefici nei pazienti con SC^{71,72}. Nel corso degli ultimi anni, sono state quindi tentate diverse strategie terapeutiche^{71,72}. Mentre l'ottimizzazione della terapia dello SC rappresenta il primo approccio, le tecniche di ventilazione meccanica non invasiva (*non-invasive ventilation*, NIV), derivate dalla terapia delle OSA, non hanno apportato benefici prognostici, nonostante la riduzione numerica delle CA. Alla luce di tali risultati, è emersa la necessità di agire sui meccanismi fisiopatologici alla base delle CA. L'utilizzo di dispositivi bioelettronici (come la *phrenic nerve stimulation*, PNS), di miscele di gas (ossigeno o anidride carbonica) o di farmaci con effetto di modulazio-

ne del chemoriflesso ha infatti apportato risultati promettenti in studi preclinici e studi clinici di fase 2. Nei prossimi anni, l'esecuzione di studi clinici randomizzati è quindi attesa per confermare l'efficacia clinica e prognostica di queste terapie.

Ottimizzazione della terapia dello scompenso cardiaco

L'ottimizzazione della terapia dello SC, finalizzata alla riduzione delle pressioni di riempimento cardiaco e all'antagonismo neuroormonale, rappresenta il primo approccio nel trattamento delle CA⁷³. In particolare, l'utilizzo dei beta-bloccanti,⁷⁴ di sacubitril/valsartan⁷⁵⁻⁷⁷, così come l'impianto di dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca^{78,79} hanno dimostrato di ridurre il *burden* delle CA. Allo stesso modo, anche l'utilizzo di terapie interventistiche per lo SC avanzato, come la riparazione percutanea dell'insufficienza mitralica funzionale⁸⁰, l'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare a lungo termine⁸¹ e il trapianto cardiaco^{82,83} si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza delle CA.

Ventilazione meccanica non invasiva

Considerando gli effetti benefici nei pazienti con OSA, l'utilizzo della NIV notturna è stato testato anche nei pazienti con SC e CA, con l'obiettivo di ridurre l'impatto clinico e prognostico. Sulla base dei dati incoraggianti derivanti da studi preliminari⁸⁴, il trial CANPAP ha testato l'efficacia della pressione positiva continua delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP) notturna in 258 pazienti con SC e CA moderato-severa (AHI >15/h)⁸⁴⁻⁸⁶. Sebbene l'utilizzo della CPAP abbia significativamente ridotto l'AHI, migliorando l'os-

sigenerazione notturna, i livelli di catecolamine circolanti e la capacità funzionale, non ha apportato una significativa riduzione della mortalità⁸⁴⁻⁸⁶. Una successiva sottoanalisi ha suggerito che mentre la scarsa compliance alla CPAP porterebbe a tali risultati, la riduzione dell'AHI al di sotto dei 15 eventi/h (osservata in 57 pazienti) fosse invece associata a un significativo miglioramento della funzione sistolica ($p=0.001$) e della sopravvivenza ($p=0.043$) durante il follow-up⁸⁶.

Nel tentativo di superare i limiti della CPAP, è stata quindi ideata la ventilazione servo-adattativa (*adaptive servo-ventilation*, ASV), cioè un'ulteriore tecnica di NIV basata sull'utilizzo di una pressione di supporto inspiratoria dinamica, tale da adeguarsi istante per istante alla ventilazione del paziente⁸⁷. Rispetto alla CPAP, l'utilizzo dell'ASV ha infatti dimostrato una maggiore efficacia nel ridurre l'incidenza delle CA, una migliore qualità del sonno e una migliore tollerabilità riferita dai pazienti⁸⁸. Lo studio SERVE-HF ha quindi randomizzato 1325 pazienti con frazione di eiezione $\leq 45\%$ e AHI $\geq 15/h$ al trattamento con ASV o alla terapia medica ottimale. Tuttavia, l'utilizzo dell'ASV non ha determinato una riduzione dell'endpoint primario (un composito di morte, interventi cardiovascolari salvavita o ospedalizzazioni per SC), ma, al contrario, ha comportato un incremento della mortalità^{89,90}. Inoltre, il rischio di morte cardiovascolare, presumibilmente di morte improvvisa, è risultato essere più elevato nei pazienti ovvero che non erano stati ospedalizzati precedentemente all'inizio del follow-up, ovvero nei pazienti con severa disfunzione ventricolare⁹¹. Anche nello studio ADVENT-HF, i cui risultati sono stati preliminarmente presentati durante l'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia, l'utilizzo dell'ASV di nuova generazione non ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint primario, seppur in presenza di un trend non significativo di riduzione della mortalità del 22% nei pazienti con CA⁹².

Sebbene i risultati dei trial CANPAP e SERVE-HF abbiano portato alcuni autori ad ipotizzare che le CA possano rappresentare un fenomeno compensatorio, legato all'impatto emodinamico positivo delle fasi di iperpnèa, nei pazienti con SC⁹³, oltre alla scarsa compliance riportata, diversi limiti caratterizzano tale strategia. L'ostruzione delle vie aeree superiori, che rappresenta il target della CPAP nei pazienti con OSA, non è un determinante fisiopatologico delle CA. Inoltre, le CA non sono un fenomeno esclusivamente notturno, ma è la loro presenza e severità durante la veglia, ignorata dalla NIV, ad essere associata con il maggior rischio di eventi avversi^{10,11,17}. Sebbene l'impatto prognostico delle CA sembrerebbe essere maggiore nelle donne, queste sono state estremamente sotto rappresentate in entrambi gli studi^{13,85,90}. L'utilizzo di strategie mirate ai determinanti fisiopatologici delle CA *upstream* ed efficaci nell'arco delle 24 h può quindi rappresentare un'alternativa per questi pazienti.

Ossigenoterapia notturna e anidride carbonica

Una possibile alternativa alla NIV è rappresentata dall'ossigenoterapia notturna. Tale strategia ha infatti dimostrato di ridurre l'incidenza di CA e l'attività simpatica, con incremento della SaO₂, della capacità funzionale e della funzione sistolica^{94,95}. Sebbene l'ossigenoterapia sia anche meglio tollerata dai pazienti e più economica rispetto alla NIV, non sono attualmente disponibili dati sul relativo impatto prognostico. Lo studio LOFT-HF (NCT03745898) è stato infatti interrotto prematuramente per difficoltà nel reclutamento dei pazienti a causa della pandemia COVID-19.

In considerazione del ruolo dell'ipocapnia nella genesi delle CA, anche la somministrazione di anidride carbonica è stata testata come possibile terapia. Sebbene questa sia stata associata ad una soppressione delle CA, l'alterazione della struttura del sonno e l'incremento dell'attività simpatica sono emerse come possibili conseguenze negative^{96,97}. L'utilizzo di una somministrazione dinamica di anidride carbonica durante l'iperventilazione, al fine di stabilizzare la respirazione minimizzando la dose di gas, è stata quindi proposta come una possibile strategia più sicura. Tuttavia, il relativo impatto sull'attività simpatica e le possibili conseguenze cliniche non sono note^{98,99}.

Stimolazione del nervo frenico

Un'ulteriore possibilità terapeutica per le CA è rappresentata dall'utilizzo di un dispositivo bioelettronico mirato alla stimolazione selettiva notturna del nervo frenico. L'efficacia della PNS è stata testata in uno studio clinico pilota su 151 soggetti con CA (64% con SC)¹⁰⁰⁻¹⁰². Dopo 6 mesi dall'impianto, la PNS è stata associata a una riduzione dell'AHI notturno, della qualità di vita e del sonno e delle ospedalizzazioni per SC¹⁰⁰⁻¹⁰². Nonostante l'invasività della procedura di impianto, la PNS ha inoltre mostrato un profilo di sicurezza ottimale e una buona tollerabilità da parte dei pazienti, anche a lungo termine¹⁰⁰⁻¹⁰². Questo trattamento promettente necessita quindi di validazione su un numero più ampio di pazienti e in termini di riduzione della mortalità.

Modulazione del chemoriflesso

Considerato il ruolo fisiopatologico e prognostico della sensibilità chemocettiva nei pazienti con SC e CA, la sua modulazione rappresenta un'opportunità terapeutica promettente.

Sebbene nel modello animale di SC la denervazione chirurgica dei chemocettori periferici abbia determinato effetti benefici, riducendo l'incidenza di CA e aritmie e migliorando la funzione autonoma e cardiaca¹⁰³, il rischio di desaturazione notturna ha sollevato preoccupazioni nell'unico studio pilota eseguito in pazienti con SC¹⁰⁴.

Una possibile alternativa, con un profilo di sicurezza migliore, è invece rappresentata dalla modulazione farmacologica dei chemocettori centrali. A tal proposito, la somministrazione del buspirone, un agonista del recettore serotoninergico 5-HT1A, ha dimostrato di ridurre la sensibilità chemocettiva e stabilizzare la respirazione in un modello murino con CA¹⁰⁵. Tali risultati sono stati quindi confermati nei pazienti con SC e CA ($n=16$) arruolati nello studio clinico randomizzato di tipo cross-over BREATH¹⁰⁶. Rispetto al placebo, la somministrazione di buspirone per 1 settimana ha infatti determinato una riduzione dell'HCVR e delle CA, sia nel periodo diurno che notturno (Figura 5)¹⁰⁶. Ulteriori studi sono attesi per valutare l'efficacia del buspirone su endpoint clinici in questi pazienti.

Infine, altri due farmaci sono stati testati per il trattamento delle CA nei pazienti con SC: l'acetazolamide e la teofillina. L'acetazolamide è un inibitore dell'anidrasi carbonica che determina una lieve acidosi metabolica, riducendo la soglia apneica e quindi l'incidenza delle CA¹⁰⁷. Tuttavia, l'incremento dell'HCVR e la riduzione dell'efficienza ventilatoria durante il test cardiopolmonare sono emersi come possibili effetti indesiderati^{104,107}. La teofillina, per la sua azione stimolante la ventilazione, è stata testata in uno studio randomizzato, dimostrando un miglioramento dell'AHI e della SaO₂. Le numerose interazioni farmacologiche e il rischio di effetti avversi, tra cui la tossicità neurologica e la suscettibilità aritmica, limitano però l'utilizzo della teofillina nei pazienti con SC¹⁰⁸.

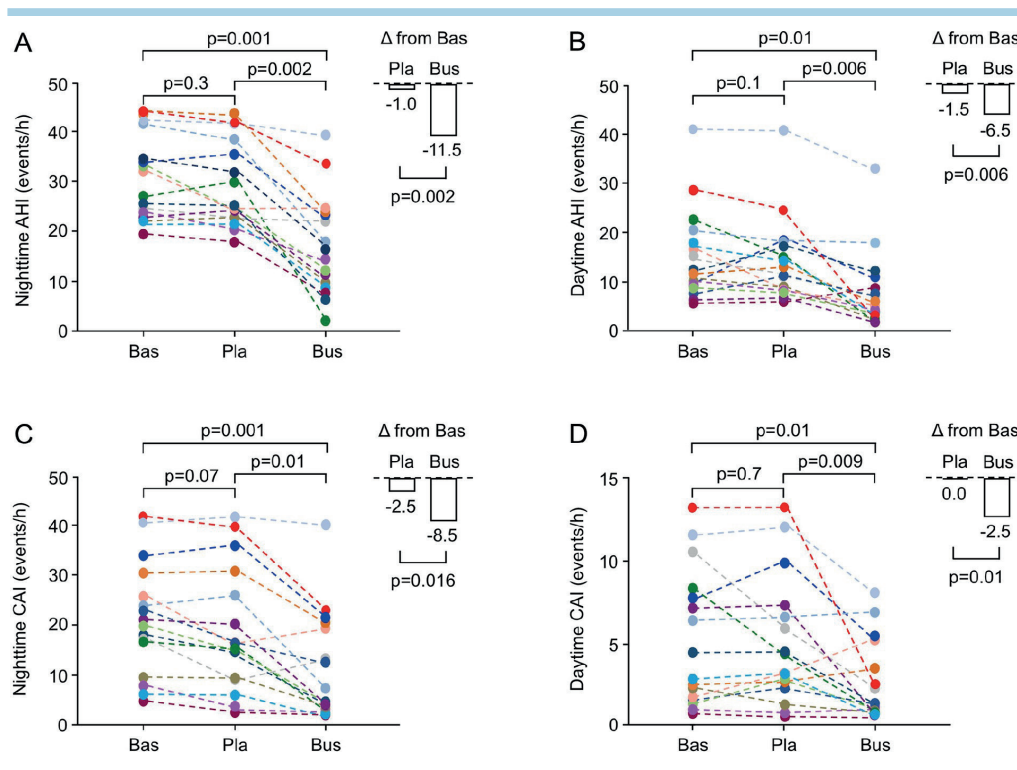


Figura 5. Efficacia del buspirone nel ridurre l'incidenza di apnee centrali nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Riducendo la sensibilità chemocettiva centrale, l'assunzione di buspirone è associata a una significativa riduzione dell'incidenza di apnee centrali sia nel periodo notturno (come indicato nei pannelli A, in termini di AHI, e C, in termini di CAI) che diurno (come indicato nei pannelli B, in termini di AHI, e D, in termini di CAI) nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (n=16). AHI, indice apnea/ipopnea; Bas, basale; Bus, buspirone; CAI, indice di apnea centrale; Pla, placebo. Riprodotta con permesso da Giannoni et al.¹⁰⁶

CONCLUSIONI

In passato considerate un raro fenomeno esclusivamente correlato al sonno o allo scompenso cardiaco terminale, le CA rappresentano un fenomeno molto frequente nei pazienti con SC cronico anche apparentemente stabile, sia nel periodo notturno che diurno. L'utilizzo di strumenti diagnostici ambulatoriali, come il MCR, rappresenta oggi un'alternativa disponibile, economica, ed efficiente rispetto alla PSG tradizionale per la diagnosi e la stadiazione. Sebbene la presenza di CA sia stata associata ad una peggiore capacità funzionale e disfunzione autonoma e a una maggiore mortalità, la soppressione delle CA notturne con la NIV non ha apportato un significativo miglioramento prognostico. La scarsa compliance dei pazienti alla NIV e l'aver sottovalutato la presenza e l'impatto prognostico della componente diurna delle CA potrebbe aver contribuito a tali risultati scoraggianti. Considerando i complessi meccanismi alla base di tale fenomeno e i risultati promettenti di recenti studi preliminari, l'utilizzo di strategie efficaci nell'arco delle 24h e mirate ai determinanti fisiopatologici delle CA, come l'aumentata sensibilità chemocettiva, potrebbe rappresentare un'interessante opportunità terapeutica da testare in studi clinici randomizzati di adeguata numerosità campionaria al fine di ridurre l'impatto clinico e prognostico.

Per fare terapia, bisogna fare diagnosi, e il gap diagnostico esistente ha origine nella mancata percezione da parte del clinico della rilevanza delle CA (quando non addirittura nella mancata conoscenza del fenomeno), nel difficile accesso in

ambito cardiologico alla strumentazione diagnostica (di normale appannaggio dei neurologi e degli pneumologi) e nella mancata cultura dell'interpretazione del risultato diagnostico in funzione di stratificazione del rischio e di *decision-making*. Confidiamo con questo contributo di avere suscitato l'interesse della platea cardiologica italiana.

RIASSUNTO

Le apnee centrali (*central apneas*, CA) e il respiro periodico (*periodic breathing*, PB) sono i più comuni disturbi respiratori nello scompenso cardiaco, interessando circa il 50% dei pazienti. Una volta considerati fenomeni correlati al sonno, le CA e il PB possono verificarsi anche nel periodo diurno e la loro presenza durante la veglia anche in posizione ortostatica e durante lo sforzo è stata associata ad un aggravamento clinico e prognostico. L'attivazione del chemoriflesso, il ritardo del tempo di circolo e l'alterazione del *plant gain* sono i determinanti fisiopatologici delle CA. Sebbene l'implementazione della terapia medica ottimale per lo scompenso cardiaco rappresenti il primo passo nella gestione delle CA, finora, nessuna terapia specifica ha dimostrato di diminuirne il relativo impatto prognostico. In particolare, l'uso della ventilazione non invasiva ha apportato risultati contraddittori nel contesto di ampi studi clinici randomizzati. Disegnare e testare terapie mirate ai determinanti fisiopatologici della CA, come la sensibilità chemocettiva, potrebbe rivelarsi utile nel prossimo futuro.

Parole chiave. Apnee centrali; Chemoriflesso; Respiro di Cheyne-Stokes; Respiro periodico; Scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Emdin M, Aimo A. Historical background and glossary of the apnea phenomenon. In: Emdin M, Giannoni A, Passino C, eds. *The Breathless Heart: Apneas in Heart Failure*. Cham: Springer International Publishing; 2017:1-9.
2. Fletcher A, Moor D. The lives and works of John Cheyne (1777-1836) and William Stokes (1804-1878). *J Intensive Care Soc* 2017;18:323-5.
3. Sternbach GL. John Cheyne and William Stokes: periodic respiration. *J Emerg Med* 1985;3:233-6.
4. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
5. Lorenz R, Ito A. The definition of "Cheyne-Stokes rhythms". *Acta Neurochir* 1978;43:61-76.
6. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002;121:1572-80.
7. Gentile F, Fabiani I, Emdin M. Exercise oscillatory ventilation in heart failure and brain-lung-heart-muscle crosstalk. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1689-91.
8. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1994;17:372-7.
9. Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Carmona-Bernal C, et al. Home respiratory polygraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur Respir J* 2004;24:443-8.
10. Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, et al. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest* 2007;132:1463-71.
11. Emdin M, Mirizzi G, Giannoni A, et al. Prognostic significance of central apneas throughout a 24-hour period in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1351-64.
12. Borrelli C, Gentile F, Sciarrone P, et al. Central and obstructive apneas in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:125.
13. Gentile F, Borrelli C, Sciarrone P, et al. Central apneas are more detrimental in female than in male patients with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024103.
14. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997;96:246-52.
15. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999;100:2418-24.
16. Poletti R, Passino C, Giannoni A, et al. Risk factors and prognostic value of daytime Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009;137:47-53.
17. Giannoni A, Gentile F, Sciarrone P, et al. Upright Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2934-46.
18. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and characteristics of central compared to obstructive sleep apnea: analyses from the Sleep Heart Health study cohort. *Sleep* 2016;39:1353-9.
19. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:493-505.
20. Giannoni A, Borrelli C, Raglianti V. Hypopneas and apneas as physiological and pathological phenomena throughout the life span. In: Emdin M, Giannoni A, Passino C, eds. *The Breathless Heart: Apneas in Heart Failure*. Cham: Springer International Publishing; 2017:35-90.
21. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. In: Terjung R, ed. *Comprehensive Physiology*. 1st ed. Bethesda, MD: John Wiley & Sons; 2013:141-63.
22. 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;97:2154-9.
23. Hoffman R, Agatston A, Krieger B. Cheyne-Stokes respiration in patients recovering from acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1990;97:410-2.
24. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:1463-9.
25. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:251-7.
26. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med* 2008;4:38-42.
27. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2016;4:116-25.
28. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009;15:279-85.
29. Herrscher TE, Akre H, Overland B, Sandvik L, Westheim AS. Clinical predictors of sleep apnoea in heart failure outpatients. *Int J Clin Pract* 2014;68:725-30.
30. Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997;111:1488-93.
31. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:602-8.
32. Gentile F, Ghionzoli N, Borrelli C, et al. Epidemiological and clinical boundaries of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1233-43.
33. Baniak LM, Chasens ER. Sleep disordered breathing in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Geriatr Nurs* 2018;39:77-83.
34. Rovai S, Corrà U, Piepoli M, et al. Exercise oscillatory ventilation and prognosis in heart failure patients with reduced and mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1586-95.
35. Giannoni A, Emdin M, Passino C. Cheyne-Stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor-related dyspnea. *N Engl J Med* 2016;375:1004-6.
36. Giannoni A, Borrelli C, Gentile F, et al. Central apnoeas and ticagrelor-related dyspnoea in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:180-8.
37. Meurin P, Ben Driss A, Defrance C, et al. Central sleep apnea after acute coronary syndrome and association with ticagrelor use. *Sleep Med* 2021;80:39-45.
38. Khoo MC. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 2000;122:167-82.
39. Francis DP, Willson K, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation* 2000;102:2214-21.
40. Giannoni A, Gentile F, Navari A, et al. Contribution of the lung to the genesis of Cheyne-Stokes respiration in heart failure: plant gain beyond chemoreflex gain and circulation time. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012419.
41. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:949-54.
42. Schultz HD, Marcus NJ, Del Rio R. Role of the carotid body chemoreflex in the pathophysiology of heart failure: a perspective from animal studies. *Adv Exp Med Biol* 2015;860:167-85.
43. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients

- with chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:544-9.
- 44.** Giannoni A, Emdin M, Poletti R, et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci* 2008;114:489-97.
- 45.** Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, et al. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1975-80.
- 46.** Giannoni A, Gentile F, Buoncrisiani F, et al. Chemoreflex and baroreflex sensitivity hold a strong prognostic value in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2022;10:662-76.
- 47.** Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:1974-82b.
- 48.** Langner-Hetmańczyk A, Tubek S, Niewiński P, Ponikowski P. The role of pharmacological treatment in the chemoreflex modulation. *Front Physiol* 2022;13:12616.
- 49.** Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:376-81.
- 50.** Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1458-67.
- 51.** Cunha GJL, Maltês S, Rocha BML, et al. Beyond exercise oscillatory ventilations: the prognostic impact of loop gain in heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:498-505.
- 52.** Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: A prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-8.
- 53.** Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea. *Chest* 2007;131:595-607.
- 54.** Hanly P, Zuberi-Khokhar N. Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 1995;107:952-8.
- 55.** Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716-22.
- 56.** Blackshear JL, Kaplan J, Thompson RC, Safford RE, Atkinson EJ. Nocturnal dyspnea and atrial fibrillation predict Cheyne-Stokes respirations in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1995;155:1297-302.
- 57.** Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:61-74.
- 58.** Grimm W, Sosnovskaya A, Timmesfeld N, Hildebrandt O, Koehler U. Prognostic impact of central sleep apnea in patients with heart failure. *J Card Fail* 2015;21:126-33.
- 59.** Skobel E, Norra C, Sinha A, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C. Impact of sleep-related breathing disorders on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:505-11.
- 60.** Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
- 61.** Harrison TR, King CE, Calhoun JA, Harrison WG. Congestive heart failure: XX. Cheyne-Stokes respiration as the cause of paroxysmal dyspnea at the onset of sleep. *Arch Intern Med* 1934;53:891-910.
- 62.** Buchanan GF, Richerson GB. Role of chemoreceptors in mediating dyspnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:9-19.
- 63.** Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J* 2016;37:1695-703.
- 64.** Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2028-34.
- 65.** La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Clinical relevance of short-term day-time breathing disorders in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:949-54.
- 66.** Ribeiro GDS, Deresz LF, Salvioni E, Hansen D, Agostoni P, Karsten M. Sensitivity and specificity of different exercise oscillatory ventilation definitions to predict 2-year major adverse cardiovascular outcomes in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2022;360:39-43.
- 67.** Gentile F, Emdin M, Passino C, Giannoni A. Sex-related difference in sympathetic chemoreflex response: does it matter in clinical disease? *J Physiol* 2022;600:4247-8.
- 68.** Lombardi C, Meriggi P, Agostoni P, et al. High-altitude hypoxia and periodic breathing during sleep: gender-related differences. *J Sleep Res* 2013;22:322-30.
- 69.** Park AM, Suzuki YJ. Effects of intermittent hypoxia on oxidative stress-induced myocardial damage in mice. *J Appl Physiol* (1985) 2007;102:1806-14.
- 70.** Giannoni A, Raglianti V, Taddei C, et al. Cheyne-Stokes respiration related oscillations in cardiopulmonary hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2019;289:76-82.
- 71.** Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:72-84.
- 72.** Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation* 2017;136:1840-50.
- 73.** Fudim M, Shahid I, Emani S, et al. Evaluation and treatment of central sleep apnea in patients with heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2022;47:101364.
- 74.** Köhnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med* 2007;101:850-3.
- 75.** Passino C, Sciarone P, Vergaro G, et al. Sacubitril-valsartan treatment is associated with decrease in central apneas in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2021;330:112-9.
- 76.** Wang Y, Branco RF, Salanito M, Penzel T, Schöbel C. Effects of sacubitril-valsartan on central and obstructive apneas in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Sleep Breath* 2023;27:283-9.
- 77.** Mapelli M, Mattavelli I, Salvioni E, et al. Impact of sacubitril/valsartan on surfactant binding proteins, central sleep apneas, lung function tests and heart failure biomarkers: Hemodynamic or pleiotropism? *Front Cardiovasc Med* 2022;9:971108.
- 78.** Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68-71.
- 79.** Kara T, Novak M, Nykodym J, et al. Short-term effects of cardiac resynchronization therapy on sleep-disordered breathing in patients with systolic heart failure. *Chest* 2008;134:87-93.
- 80.** Paulus MG, Liedtke T, Hamerle M, et al. Impact of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair on central sleep apnoea. *Clin Res Cardiol* 2023;112:594-604.
- 81.** Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, et al. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol* 2010;138:317-9.
- 82.** Braver HM, Brandes WC, Kubiet MA, Limacher MC, Mills RM, Block AJ. Effect of cardiac transplantation on Cheyne-Stokes respiration occurring during sleep. *Am J Cardiol* 1995;76:632-4.
- 83.** Thalhofer SA, Kivus U, Dorow P. Influence of orthotopic heart transplantation on breathing pattern disorders in patients with dilated cardiomyopathy. *Sleep Breath* 2000;4:121-6.
- 84.** Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-7.
- 85.** Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for

central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.

- 86.** Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173-80.
- 87.** Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest* 2014;146:514-23.
- 88.** Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:614-9.
- 89.** Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012;142:1211-21.
- 90.** Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095-105.
- 91.** Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:873-81.
- 92.** ADVENT-HF: Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure and

Sleep Apnea. <https://www.cfrjournal.com/video-index/esc-22-advent-hf-adaptive-servo-ventilation-patients-heart-failure-and-sleep-apnoea> [ultimo accesso 6 febbraio 2023].

- 93.** Naughton MT. Cheyne-Stokes respiration: friend or foe? *Thorax* 2012;67:357-60.
- 94.** Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med* 2016;17:149-57.
- 95.** Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, Lüscher TF, Noll G. Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 2003;123:366-71.
- 96.** Steens RD, Millar TW, Su X, et al. Effect of inhaled 3% CO₂ on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994;17:61-8.
- 97.** Szollosi I, Jones M, Morrell MJ, Helfet K, Coats AJS, Simonds AK. Effect of CO₂ inhalation on central sleep apnea and arousals from sleep. *Respiration* 2004;71:493-8.
- 98.** Mebrate Y, Willson K, Manisty CH, et al. Dynamic CO₂ therapy in periodic breathing: a modeling study to determine optimal timing and dosage regimes. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107:696-706.
- 99.** Giannoni A, Baruah R, Willson K, et al. Real-time dynamic carbon dioxide administration: a novel treatment strategy for stabilization of periodic breathing with potential application to central sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1832-7.
- 100.** Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central

sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:889-94.

- 101.** Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:974-82.
- 102.** Fox H, Oldenburg O, Javaheri S, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep* 2019;42:zsz158.
- 103.** Marcus NJ, Del Rio R, Schultz EP, Xia XH, Schultz HD. Carotid body denervation improves autonomic and cardiac function and attenuates disordered breathing in congestive heart failure. *J Physiol* 2014;592:391-408.
- 104.** Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:391-400.
- 105.** Yamauchi M, Dostal J, Kimura H, Strohl KP. Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol* (1985) 2008;105:518-26.
- 106.** Giannoni A, Borrelli C, Mirizzi G, Richerson GB, Emdin M, Passino C. Benefit of buspirone on chemoreflex and central apnoeas in heart failure: a randomized controlled crossover trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:312-20.
- 107.** Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:234-7.
- 108.** Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:562-7.