

# OSA e sonnolenza

## Anna Lo Bue

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è caratterizzata da episodi ricorrenti di chiusura faringea parziale o completa che si verificano durante il sonno. È un problema sanitario molto diffuso: fino al 9% delle donne e il 24% degli uomini, nella popolazione generale di mezza età, hanno un indice di apnea-ipopnea (AHI) di almeno cinque apnee per ora di sonno.

Russamento, eccessiva sonnolenza diurna (EDS), astenia e sonno non ristoratore sono i sintomi più frequenti riscontrati dai pazienti con apnee ostruttive nel sonno (OSA). Tra di essi, la EDS è il sintomo a maggiore impatto sulla qualità della vita e che maggiormente sembra avere un valore prognostico sulla “salute cardiovascolare”; inoltre, è quello associato a un aumento del rischio di incidenti stradali e sul lavoro. Si definisce EDS la presenza di “episodi quotidiani di un bisogno irrefrenabile di dormire, da almeno tre mesi”. Si stima che si verifichi nel 10-25% della popolazione generale. La

EDS è stata riportata in 14-58% di soggetti con OSA (a seconda del grado di severità dell’OSA alla diagnosi). Essa è distinta dalla astenia, ovvero dalla mancanza soggettiva di energia fisica o mentale, con cui può coesistere in alcuni pazienti.

La gravità dell’EDS, valutata soggettivamente e oggettivamente (Tabella 1), varia notevolmente tra i pazienti con OSA e non correla con l’AHI. Se l’AHI non prevede la severità dell’EDS, esso spiega però una struttura del sonno disturbata con aumento della sua frammentazione e una riduzione del sonno profondo. Considerata dal punto di vista della “funzione ristoratrice del sonno”, sembra ovvio sospettare che la frammentazione del sonno e una riduzione di quello profondo possano portare a EDS in alcuni pazienti. Fino a che punto, però, non è chiaro. Sta diventando sempre più evidente che il meccanismo della sonnolenza diurna nei pazienti con OSA è di natura multifattoriale. Numerosi studi oramai ritengono che l’AHI non sia correlato con il grado di sonnolenza diurna nei pazienti con OSA, e che il suo fattore decisivo sia principalmente l’ipossiemia

<b>DISTURBI SNC</b>	Narcolessia di tipo 1 Narcolessia di tipo 2 Ipersonnia idiopatica Sindrome di Kleine-Levin
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	Apnee ostruttive nel sonno Apnee centrali nel sonno
<b>DISTURBI DEL RITMO CIRCADIANO</b>	Disturbo da fase di sonno anticipata Disturbo da fase di sonno ritardata Disturbo dei turnisti <i>Jet lag</i>
<b>EDS SECONDARIA AD ALTRE CAUSE</b>	Sonno insufficiente iatrogene (BDZ, oppiacei, alcool) Mediche (M. Parkinson, infezioni, ipotiroidismo) Psichiatriche (depressione, disturbo bipolare)

**Tabella 1.** Diagnosi differenziale della eccessiva sonnolenza diurna (EDS).

notturna e, maggiore il suo grado, maggiore la sua correlazione con il punteggio della scala di Epworth (ESS). Recenti studi hanno infatti dimostrato che l'ipossia cronica a lungo termine è un importante meccanismo che porta alla sonnolenza diurna e che l'ipossiemia intermittente durante la notte è il principale determinante della sonnolenza diurna nei pazienti con OSA. Sono state analizzate le ragioni che possono essere correlate al danno dei neuroni corticali cerebrali causato dall'infiammazione sistemica e dallo stress ossidativo indotto dall'ipossiemia. Ciò suggerisce che, rispetto al semplice indice di saturazione di ossigeno e indice AHI, la percentuale di tempo trascorsa con saturazione ossiemoglobinica inferiore al 90% può riflettere meglio la possibilità di sonnolenza diurna nei pazienti con OSA.

La pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) è considerata il trattamento standard della OSAS. L'effetto benefico della CPAP si ottiene generalmente dopo solo poche settimane di trattamento, con un ritorno alla normalità della qualità della vita. Tuttavia,

la EDS residua (EDSr), nonostante un trattamento appropriato con CPAP, si registra, nei diversi studi, dal 5 al 22% di questi pazienti.

Ci sono alcuni aspetti fondamentali da considerare prima di passare a ricercare altre cause responsabili della sonnolenza diurna residua nei soggetti OSA in trattamento con CPAP: la diagnosi di OSA è certa? La durata del sonno è adeguata? La titolazione della CPAP è corretta? La *compliance* è ottimale?

I fattori eziologici che portano a una sonnolenza eccessiva persistente, nonostante l'uso ottimale della CPAP, sono oggetto di numerosi studi. Alcuni dati hanno suggerito un legame con variabili cliniche, come l'obesità. Anche se gli studi epidemiologici possono solo stabilire un'associazione piuttosto che un rapporto causale, alcuni autori hanno dimostrato che comuni condizioni mediche di comorbidità, principalmente depressione, diabete e malattie cardiache, contribuiscono ad aumentare la sonnolenza residua dei pazienti OSA adeguatamente trattati con CPAP.

Alcuni studi dimostrano che un aumento del punteggio ESS e una minore RDI alla va-

lutazione iniziale si sono rivelati predittivi di un'eccessiva sonnolenza diurna residua. In altre parole, i pazienti con più sonnolenza e apnea meno grave, hanno maggiori probabilità di continuare a manifestare sonnolenza dopo un trattamento CPAP ottimale. Questo dato sembra in parte contraddittorio con i risultati di studi randomizzati controllati che dimostrano invece, che quanto più gravi sono l'apnea e la sonnolenza, tanto maggiore è il beneficio ottenuto in termini di risoluzione della sonnolenza soggettiva. La prevalenza di sonnolenza diurna residua inferiore nell'OSA grave rispetto all'OSA moderata, suggerisce che la gravità dell'ipossia intermittente non è il principale determinante di sonnolenza diurna residua nei pazienti trattati con CPAP. Si può ipotizzare che, al momento della diagnosi, i pazienti si presentino in clinica quando i loro sintomi vengono percepiti e interferiscono sulle attività quotidiane. Se questi sintomi sono interamente dovuti all'apnea notturna, regrediscono con il trattamento. Tuttavia, se la causa dei loro sintomi è multifattoriale, è possibile che l'apnea notturna sia solo una delle cause (perché oltre all'apnea notturna, altri problemi hanno aumentato i sintomi a un livello critico), quindi la CPAP sarà meno efficace sui sintomi e quindi si registra la EDSr.

La risoluzione incompleta dell'EDS potrebbe riflettere la suscettibilità individuale al danno cerebrale ipossico o alla frammentazione del sonno. È stato ipotizzato che la sonnolenza residua sia correlata al danno cerebrale ipossico irreversibile che colpisce strutture deputate al controllo della veglia (il *locus coeruleus*, il rafe mediano e il proencefalo). Questo danno neuronale ipossico può spiegare sonnolenza diurna residua persistente e disfunzioni cognitive nonostante il trattamento. Tuttavia, non si può escludere una reattività differenziale all'insulto cere-

brale ipossico.

La sonnolenza residua nei pazienti OSA adeguatamente trattati rappresenta un importante problema clinico ed è il motivo per cui diversi studi clinici hanno testato l'efficacia di agenti che promuovono la veglia nel trattamento della sonnolenza diurna resistente alla CPAP dei pazienti OSA. Nuovi farmaci sono stati recentemente studiati in pazienti con OSA e si sono mostrati efficaci e senza effetti avversi rilevanti. Le indicazioni al trattamento farmacologico sono ben definite, e i primi risultati, riportano come opportuno la loro prescrizione dopo almeno tre mesi di trattamento con CPAP.

Occorre comunque ricordare che l'OSA è una malattia multi-sistemica in cui la risoluzione della sonnolenza è importante, ma ci sono anche altri aspetti e complicanze da risolvere. Se un farmaco riduce la sonnolenza, non bisogna dimenticare che la normalizzazione dell'indice apnea/ipopnea è l'obiettivo imprescindibile da raggiungere. Se la CPAP non è tollerata, occorre considerare altre possibili terapie.

### Bibliografia di riferimento

- GASA M, TAMISIER R, LAUNOIS SH, ET AL; Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology-FFP. *Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure.* J Sleep Res 2013;22:389-97.
- LAL C, WEAVER TE, BAE CJ, STROHL KP. *Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. mechanisms and clinical management.* Ann Am Thorac Soc 2021;18:757-68.
- STROLLO PJ JR, HEDNER J, COLLOP N, ET AL. *Solriamfetol for the treatment of excessive sleepiness in OSA: a placebo-controlled randomized withdrawal study.* Chest 2019;155:364-74.
- ZHANG J, WEAVER TE, ZHONG Z, ET AL. *White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study.* Sleep Med 2019;53:51-9.
- ZINCHUK A, YAGGI HK. *Phenotypic subtypes of OSA: a challenge and opportunity for precision medicine.* Chest 2020;157:403-20.