

Διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς υπό χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση

Γ.Χ. Κοσμάδης

Περίληψη

Οι διαταραχές ύπνου καθώς και οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο δεν είναι σπάνιες σε ασθενείς με Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΤΣΧΝΝ), ενώ φαίνεται ότι υποδιαγιγνώσκονται ή/και αντιμετωπίζονται ατελώς. Παράλληλα, οι διαταραχές ύπνου αποτελούν παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Οι πιο συχνές διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ είναι η αϋπνία, η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η αποφρακτική και κεντρική άπνοια του ύπνου (ΑτΥ), καθώς και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) που μπορεί να συνοδεύεται από περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (ΠΚΑΥ). Ένας συνδυασμός ουραιμικών και μη ουραιμικών παραγόντων θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Η θεραπεία τους περιλαμβάνει συντηρητικά και φαρμακολογικά μέτρα που, σε πολλές περιπτώσεις, μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

Λέξεις-κλειδιά: αιμοκάθαρση, αϋπνία, διαταραχές ύπνου, περιτοναϊκή κάθαρση, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, σύνδρομο άπνοιας του ύπνου.

Εισαγωγή

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν χαμηλή ποιότητα ζωής, παρά τις τεχνολογικές και φαρμακολογικές προόδους στη θεραπεία τους κατά τις τελευταίες δεκαετίες¹. Η καινοτόμος έρευνα έχει προσφέρει σημαντική βελτίωση σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ), τη στιγμή που καθημερινά προβλήματα, όπως οι διαταραχές ύπνου, ενίοτε μπαίνουν σε δεύτερη μοίρα. Η ΤΣΧΝΝ επηρεάζει την ποιότητα του ύπνου, με άμεσο αντίκτυπο στην ψυχική/συναισθηματική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ασθενών².

Στην παρούσα ανασκόπηση θα καταγραφούν οι συχνότερες διαταραχές ύπνου στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ, οι πιθανότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί τους, η επίδραση αυτών των διαταραχών στη νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και ορισμένα από τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπισή τους.

Ορισμός, ταξινόμηση και παθογένεια των διαταραχών ύπνου

Οι συχνότερες διαταραχές ύπνου είναι:

1. Αϋπνία. Ως αϋπνία ορίζεται η δυσκολία στην επαγωγή και διατήρηση του ύπνου ή η πτωχή ποιότητα του ύπνου, εφόσον υπάρχουν κατάλληλο περιβάλλον και συνθήκες, σε συνδυασμό με διαταραχές γνωστικής και συναισθηματικής εγρήγορης κατά την αφύπνιση^{2,3}. Η Διεθνής Ταξινόμηση για τις διαταραχές ύπνου προτείνει τέσσερις τύπους αϋπνίας που αναφέρονται στον πίνακα 1.

Με βάση τη διάρκειά της, η αϋπνία μπορεί να είναι οξεία, όταν διαρκεί για λίγες νύχτες, παροδική όταν διαρκεί για δύο ή τέσσερις εβδομάδες και χρόνια όταν οι διαταραχές ύπνου διαρκούν πάνω από ένα μήνα. Το πρόβλημα της αϋπνίας είναι πηγή έντονης δυσφορίας για τον ασθενή και διαταράσσει τις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής. Μπορεί να συνοδεύεται από

- Υπερβολική υπνηλία και κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας
- Μειωμένη πνευματική διαύγεια κατά τη διάρκεια της ημέρας
- Γνωστικές διαταραχές
- Ναρκοληψία, υπνοβασία και εφιάλτες.

Οι παθογενετικοί παράγοντες της αϋπνίας σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ δεν έχουν ακόμη καθοριστεί με σαφήνεια. Λόγω της πληθώρας των διαγνωστικών μεθόδων και της υποκειμενικότητας στην εκτίμηση των διαταραχών αυτών, υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τους παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεια αυτής της κλινικής οντότητας. Οι κυριότεροι από αυτούς αναφέρονται παρακάτω.

Ηλικία / φύλο. Η προχωρημένη ηλικία και το άρρεν φύλο φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι παρά-

γοντες κινδύνου για την εμφάνιση αϋπνίας⁴.

Αναμία. Σύμφωνα με ορισμένες αναφορές, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και της ποιότητας του ύπνου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση⁵. Από την μελέτη SLEPO προέκυψε ότι η χορήγηση ερυθροποιητικής με πλήρη διόρθωση της αναμίας δείχνει να βελτιώνει τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου των ασθενών αυτών⁶.

Ουραιμία. Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και με υψηλά επίπεδα παραθορμόνης (PTH) παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο για αϋπνία^{4,7,8}. Η αιμοκάθαρση μπορεί να διαταράσσει τους βασικούς μηχανισμούς ρύθμισης του ύπνου και της θερμοκρασίας του σώματος. Έχειδειχθεί ότι σε πολλούς ασθενείς παρατηρούνται επεισοδικές αυξήσεις της θερμοκρασίας του σώματος κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης, μεταβολές στον κωκαδικό ρυθμό της θερμοκρασίας σώματος και αυξημένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να προσφέρουν μια εξήγηση για την πτωχή ποιότητα και πλημμελή ποσότητα του ύπνου αλλά και για την υπνηλία των ασθενών αυτών κατά τη διάρκεια της ημέρας⁷. Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς της πρωϊνής βάρδιας κοιμούνται λιγότερο κατά τη νύχτα πριν από την αιμοκάθαρση και παρουσιάζουν εντονότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της κάθαρσης σε σχέση με τους ασθενείς της απογευματινής βάρδιας. Ανεξάρτητα από τη βάρδια, η αυξημένη υπνηλία είναι εντονότερη κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού της αιμοκάθαρσης και μειώνεται σταδιακά αργότερα^{4,9}.

Η καφεΐνη, το αλκοόλ, τα διεγερτικά ποτά. Σε παλαιότερη μελέτη, η χρήση καφεΐνης και οινοπνεύματος δε βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ ασθενών με ή χωρίς αϋπνία υπό περιτοναϊκή κάθαρση¹⁰, ενώ άλλοι συγγραφείς ανέφεραν ότι το αλκοόλ, τα διεγερτικά ποτά και το κάπνισμα αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για διαταραχές του ύπνου^{9,11}.

Ψυχολογικοί παράγοντες. Άγχος, ανησυχία και ιστορικό κατάθλιψης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με διαταραχές του ύπνου¹².

Ορεξίνη. Σε πρόσφατη μελέτη, η ορεξίνη, ένα νευροπεπτίδιο που παράγεται στον υποθάλαμο, θεωρήθηκε ως πιθανό αίτιο της αϋπνίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Τα επίπεδα ορεξίνης του ορού αυξάνονται υπό φυσιολογικές συνθήκες το πρωί και οδηγούν στην αφύπνιση. Σε ασθενείς που

Πίνακας 1. Διεθνής Ταξινόμηση των διαταραχών ύπνου

- α. **Δυσυπνίες** –δυσχέρεια στην έναρξη ή τη διατήρηση του ύπνου ή υπερβολική υπνηλία. Αυτές διακρίνονται σε ενδογενείς, εξωγενείς και κωκαδικού ρυθμού διαταραχές του ύπνου.
- β. **Παραϋπνίες** - οι διαταραχές της διέγερσης, μερικής διέγερσης και μετάβασης φάσεων κατά τον ύπνο.
- γ. **Διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με ψυχιατρικές, νευρολογικές ή άλλες ιατρικές παθήσεις**
Συχνή (πάνω από 3 φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 1 μήνα) απουσία επαρκούς ύπνου.
- δ. **Προτεινόμενες διαταραχές του ύπνου**
Διαταραχές που έχουν προταθεί πρόσφατα ή όπου υπάρχει ανεπάρκεια πληροφοριών.

υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα επίπεδα αυτής της ουσίας είναι σημαντικά αυξημένα¹³.

Μελατονίνη, θερμοκρασία σώματος. Μεταβολές στην έκκριση και στα επίπεδα μελατονίνης, καθώς και ήπιες μεταβολές στη θερμοκρασία του σώματος μπορούν να διαταράξουν την καρδιακή ρύθμιση του ύπνου σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ^{14,15}.

2. Αποφρακτική και κεντρική άπνοια του ύπνου (ΑτΥ). Η ΑτΥ μπορεί να είναι αποφρακτική, κεντρική ή μεικτή. Η αποφρακτική ΑτΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οφείλεται σε χάλαση των μυών του φαρυγγικού τοιχώματος σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, όπως η παχυσαρκία. Η κεντρική ΑτΥ χαρακτηρίζεται από παύση της αναπνοής λόγω έλλειψης αναπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια του ύπνου που οφείλεται σε διακοπή ρυθμιστικών μηνυμάτων από το αναπνευστικό κέντρο του υποθαλάμου προς τους αναπνευστικούς μύες. Η ΑτΥ συνήθως συνοδεύεται από μείωση του κορεσμού οξυγόνου στο αίμα, αύξηση των επιπέδων διοξειδίου του άνθρακα και αύξηση της συμπαθητικομιμητικής δραστηριότητας. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο κατακερματισμός του νυχτερινού ύπνου. Ένα απνοϊκό επεισόδιο χαρακτηρίζεται από πλήρη διακοπή της ροής του αέρα με ή χωρίς συνοδό αναπνευστική προσπάθεια για διάστημα 10 δευτερολέπτων και άνω, ενώ υπόπνοια είναι η μείωση της ροής αέρα κάτω από το 50% της κανονικής. Η βαρύτητα της ΑτΥ μετράται με τον αριθμό των απνοϊκών/υπόπνοϊκών επεισοδίων ανά ώρα (υπο-απνοϊκός δείκτης – ΥΔ). Κλινικά, το σύνδρομο ΑτΥ χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό ροχαλητού και τουλάχιστον πέντε επεισοδίων άπνοιας ή/και υπόπνοιας ανά ώρα, με επακόλουθη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. ΥΔ άνω του 15 θεωρείται κλινικά σημαντικός.

Η ΑτΥ σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ είναι πολυπαράγοντική και πολλοί από τους παράγοντες που αφορούν το γενικό πληθυσμό σχετίζονται με την παρουσία της σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

α) Οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για ΑτΥ. Δείκτης μάζας Σώματος (ΔΜΣ) άνω των 25 kg/m² σε συνδυασμό με αρτηριακή υπέρταση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΑτΥ σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ¹⁶.

β) Η αποφρακτική ΑτΥ σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ μπορεί να σχετίζεται με απόφραξη από οίδημα των αεραγωγών η οποία οφείλεται σε υπερυδάτωση και χάλαση του τόνου των μυών του φαρυγγικού τοιχώματος λόγω ουραιμίας και νευροπάθειας.

Ατομα με ανατομικές ιδιαιτερότητες (στενοί αεραγωγοί, μικρογναθία/οπισθογναθία, κεντρική παχυσαρκία) έχουν προδιάθεση για αποφρακτική ΑτΥ. Στα άτομα αυτά απαιτείται αυξημένη δραστηριότητα των διατατήρων μυών του φάρυγγα για να διατηρηθεί η βατότητα των αεραγωγών¹⁷.

γ) Η σχετιζόμενη με την αιμοκάθαρση υποξαιμία, που παλαιότερα είχε θεωρηθεί ότι οφείλεται σε λευκοκυτταρική στάση στο πνευμονικό παρέγχυμα, σήμερα πιστεύεται ότι προκαλείται από διάχυση CO₂ στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης, με ταυτόχρονο κυψελιδικό υποαερισμό κατά την προσπάθεια διατήρησης φυσιολογικού PaCO₂¹⁸.

δ) Η μεταβολή της αναπνευστικής χημειοαπόκρισης λόγω μεταβολικής οξέωσης και ουραιμίας, μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεια της ΑτΥ¹⁸. Η ευαισθησία των κεντρικών και των περιφερειακών χημειοϋποδοχέων είναι μειωμένη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με ΑτΥ¹⁹.

ε) Η μείωση του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και η αργή ροή διττανθρακικών από την κυκλοφορία προς τον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένο ύπνο και αναπνευστική αστάθεια¹⁴.

στ) Τα διαλύματα αιμοκάθαρσης με οξείκα φαίνεται ότι επάγουν την υποξαιμία κατά την αιμοκάθαρση²⁰.

ζ) Μεγάλοι όγκοι διαλυμάτων κατά τη νυχτερινή αλλαγή μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση και επιδείνωση της ΑτΥ. Η παρουσία υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα προκαλεί μείωση του όγκου αναπνοής, αναδεικνύοντας την επίδρασή του στη διαφραγματική λειτουργία και τη μηχανική αποδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος²¹.

3. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) και περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (ΠΚΑΥ). Το ΣΑΠ είναι μια κοινή νευρολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τάση για κίνηση των ποδιών και δυσαισθησία κάτω άκρων που επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της νυχτερινής κυρίως ανάπαυσης, με προσωρινή ανακούφιση κατά την εγρήγορση²². Ως ΠΚΑΥ ορίζεται από το ακούσιο περιοδικό τίναγμα των άνω και κάτω άκρων για 20-30 δευτερόλεπτα τουλάχιστον 5 φορές την ώρα, κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό συνοδεύεται από παροδικές αφυπνίσεις που διαταράσσουν τη συνέχεια του ύπνου.

Σε ότι αφορά την παθογένεια του ΣΑΠ, οι κύριοι μηχανισμοί που έχουν μελετηθεί είναι οι ακόλουθοι:

Κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε ορισμένες μελέτες με τη χρήση εξελιγμένων νευρολογικών απεικονιστικών μεθόδων, το ΣΑΠ συσχετίστηκε με δυσλειτουργία των υποφλοιϊκών περιοχών του εγκεφάλου καθώς και με τους ντοπαμινεργικούς άξονες²³. Η θεραπευτική δράση των κεντρικώς δρώντων ντοπαμινεργικών αγωνιστών στο ΣΑΠ και παράλληλα η απουσία δράσης των περιφερικώς δρώντων ντοπαμινεργικών αγωνιστών υποδηλώνουν τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος και των ντοπαμινεργικών κέντρων στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ.

Ηλικία/Ουραιμικοί παράγοντες. Η παρουσία του ΣΑΠ σχετίζεται με την ηλικία των ασθενών, το διάστημα σε αιμοκάθαρση καθώς και με τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης που είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ΣΑΠ²⁴. Επίσης, το γεγονός της επανεμφάνισης του ΣΑΠ 10 ημέρες έως 2 μήνες μετά από απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος και η ύφεσή του μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, αποτελούν απόδειξη της συμμετοχής ουραιμικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία του²⁵.

Αναιμία/Φώσφορος/PTH. Σε αρκετές μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου σχετίζονταν ανεξάρτητα με την παρουσία ΣΑΠ²³. Στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ φαίνεται συμμετέχει ο μεταβολισμός του σιδήρου, κυρίως στα εγκεφαλικά κύτταρα. Πιθανή πτώση των επιπέδων του σιδήρου στον εγκεφαλικό ιστό απαραίτητου στη σύνθεση της ντοπαμίνης, φαίνεται ότι σχετίζεται με δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος του εγκεφάλου.

Συχνότητα διαταραχών ύπνου

Η συχνότητα των διαταραχών ύπνου έχει μελετηθεί σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς από διάφορες φυλές και βρέθηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 65% και 70%, ενώ παρατηρείται υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας στο 12%^{9,11}.

Η συχνότητα της ΑτΥ είναι 10 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ από ότι στο γενικό πληθυσμό και κυμαίνεται μεταξύ 16% και 80%, ανάλογα με τη μέθοδο εκτίμησης που εφαρμόζεται και τα διαγνωστικά κριτήρια των διαταραχών αναπνοής κατά τον ύπνο^{9,26}. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι αποφρακτικού τύπου²⁷. Σχετίζεται θετικά με υψηλότερο ΔΜΣ, με υψηλότερη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης και διαβήτη, με υψηλότερα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης ορού

και έχει αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα διττανθρακικών του ορού καθώς επίσης και με τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου²⁷. Η συχνότητα της αϋπνίας και της ΑτΥ είναι εξίσου υψηλή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση²⁸.

Σε ό,τι αφορά το ΣΑΠ και τις ΠΚΑΥ, η επίπτωσή τους φθάνει το 3-15% στο γενικό πληθυσμό και το 20-40% σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση^{9,22}. Οι δύο αυτές νευρολογικές διαταραχές φαίνεται ότι είναι αλληλένδετες (οι ΠΚΑΥ συνυπάρχει πολύ-υπνογραφικά σχεδόν στο 90% των ασθενών με ΣΑΠ) και μαζί φαίνεται να συνδέονται με την ποιότητα του ύπνου καθώς και την ποιότητα ζωής²⁹. Επίσης παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με την αϋπνία, αφού συμπτωματολογία ΣΑΠ παρατηρείται στο 52-62% των ασθενών με αϋπνία^{4,30}.

Μέθοδοι εκτίμησης-διαγνωστικά εργαλεία

Η λήψη ιστορικής είναι σημαντική καθώς καμιά εργαστηριακή δοκιμασία δεν μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση, ενώ η φυσική εξέταση συνήθως δεν αναδεικνύει παθολογικά ευρήματα.

Κατά τα τελευταία εξήντα χρόνια, η πολυσωματοκαταγραφική ανάλυση είναι το κύριο διαγνωστικό εργαλείο στην ιατρική του ύπνου. Περιλαμβάνει μεταξύ άλλων μετρούμενων παραμέτρων και τη νυκτερινή οξυμετρία, η οποία έχει υψηλή εξειδίκευση αλλά πολύ χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση απνοϊκών επεισοδίων. Ένα τέτοιο επεισόδιο ορίζεται από τη μείωση αρτηριακού κορεσμού του οξυγόνου κατά 4% ή και παραπάνω σε σχέση με την αρχική τιμή και για διάστημα 10 δευτερολέπτων και άνω. Σε άλλες περιπτώσεις μια περιορισμένη μελέτη ύπνου (αναπνευστική πολυγραφία) μπορεί να καταγράψει παραμέτρους όπως είναι το ροχαλητό, οι κινήσεις στήθους/κοιλιακής χώρας, ο καρδιακός ρυθμός και η ρινοστοματική ροή αέρα. Τέλος υπάρχει η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου η οποία, εκτός των ανωτέρω, περιλαμβάνει και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα και ηλεκτρομυογράφημα³¹.

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προταθεί πολλά ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση των ποσοτικών και ποιοτικών παραμέτρων των διαταραχών του ύπνου. Για την αϋπνία συχνότερα χρησιμοποιούνται το Pittsburgh Sleep Quality Index, το Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, το Karolinska Sleep Diary, το Sleep Problems Index³², το Sleep Di-

sorder Questionnaire³³, και πρόσφατα το Athens Insomnia Scale³⁴, ένα ερωτηματολόγιο που έχει αναπτυχθεί σύμφωνα με την τελευταία αναθεώρηση της διεθνούς Ταξινόμησης Διαταραχών του Ύπνου.

Για τη μέτρηση της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι το Epworth Sleepiness Scale⁶, το Multiple Sleep Latency Test και το Maintenance of Wakefulness Testing. Σχετικά με το σύνδρομο ΑτΥ, το ερωτηματολόγιο του Πανεπιστημίου του Marburg³⁵ καθώς και το ερωτηματολόγιο του Βερολίνου (για τον προσδιορισμό ασθενών σε κίνδυνο για ΑτΥ)³⁶, έχουν αποδειχτεί αξιόπιστα και ακριβή.

Η διάγνωση του ΣΑΠ/ΠΚΑΥ βασίζεται σε στοιχεία που λαμβάνονται κατά τη λήψη του ιστορικού από τον ασθενή και τον/την σύντροφό του και σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας μελέτης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (IRLSSG)³⁷. Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία βασικών, επικουρικών και συσχετιζόμενων κλινικών κριτηρίων (Πίν. 2)³⁸.

Επιπτώσεις στη νοσηρότητα και στη θνητότητα

Η ΑτΥ φαίνεται ότι έχει επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση, στα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα. Είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ³⁹. Η νυχτερινή υποξία, βασικό χαρακτηριστικό της ΑτΥ, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό επεισόδιο είναι πέντε φορές υψηλότερος σε ασθενείς με μέσο κορεσμό οξυγόνου κατά τη νύχτα κά-

τω από 95%³⁹. Ο συχνά χαμηλός κορεσμός του οξυγόνου που οφείλεται σε ΑτΥ, σχετίζεται επίσης με σοβαρή στεφανιαία νόσο, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, πνευμονική υπέρταση, αρρυθμίες καθώς και αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ²¹. Διαταραχές του αυτόνομου καρδιαγγειακού ελέγχου και μη πτώση (non-dipping) της αρτηριακής πίεσης κατά τη νύχτα σχετίζονται με νυχτερινή υποξαιμία και συγγεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μπορεί να συμβάλουν στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση (re-modelling)^{40,41}.

Θεραπεία

Η θεραπεία των διαταραχών ύπνου μπορεί να είναι μη φαρμακολογική (Πίν. 3) και φαρμακολογική (Πίν. 4). Η μη φαρμακολογική θεραπεία περιλαμβάνει συμβουλές υγιεινής και συμπεριφοράς του ύπνου στην προσπάθεια ενίσχυσης της περιοδικότητας των βιορυθμών ύπνου/έγερσης⁴² (Πίν. 3).

Αϋπνία. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της αϋπνίας των ασθενών σε αιμοκάθαρση είναι οι ντοπαμινεργικοί παράγοντες (λεβοντόπα ή οι αγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης: προαμπεξόλη, ροπινιρόλη, περγολίδη ή καμπεργκολίνη). Εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν η γκαμπαπεντίνη, οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή. Σε πρόσφατη μελέτη, η πιεσοθεραπεία (acupressure) φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα της κόπωσης και να βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου, καθώς και την ψυχολογική κατάσταση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με αϋπνία⁴³. Η ζαλεπλόνη είναι ένας μη

Πίνακας 3. Οδηγίες υγιεινής του ύπνου από την Αμερικανική Εταιρεία Ύπνου (American Sleep Association, ΑΣΑ)

Διατηρείτε μια τακτική ρουτίνα ύπνου
Αποφεύγετε τη μεσημεριανή κατάκλιση αν αυτό είναι δυνατόν
Μη μένετε ξύπνιοι στο κρεβάτι για περισσότερο από 5-10 λεπτά
Μη βλέπετε τηλεόραση σε κατάκλιση και μη διαβάσετε στο κρεβάτι
Προσοχή στην καφεΐνη
Αποφεύγετε ακατάλληλες ουσίες που επηρεάζουν τη διαδικασία του ύπνου
Καλό είναι να ασκήσετε τακτικά αλλά όχι τις βραδινές ώρες
Το υπνοδωμάτιο πρέπει να είναι ήσυχο και άνετο
Αν έχετε την τάση να κοιτάτε την ώρα κατά τη διάρκεια της νύχτας, απομακρύνετε το ρολόι
Καλό είναι να έχετε μια άνετη ρουτίνα πριν το βραδινό ύπνο

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών της Διεθνούς ομάδας μελέτης του συνδρόμου (International Restless Legs Syndrome Study Group)

Βασικά διαγνωστικά κριτήρια

Τάση για κίνηση των ποδιών

Έναρξη ή επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά την κατάκλιση

Ανακούφιση με την έγερση/κινητοποίηση

Καρδιακός ρυθμός εμφάνισης συμπτωμάτων

Επικουρικά κριτήρια

Οικογενειακό ιστορικό ΣΑΠ

Ανταπόκριση στους αγωνιστές ντοπαμίνης

Συσχετιζόμενα κλινικά χαρακτηριστικά

Συνυπάρχουσα διαταραχή ύπνου

Φυσιολογική φυσιική εξέταση

Πίνακας 4. Θεραπευτικές επιλογές των διαταραχών του ύπνου

Αϋπνία

Ντοπαμινεργικοί παράγοντες (λεβοντόπα ή αγωνιστές ντοπαμίνης:πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη, περγολίδη ή καμπεργολίνη)

Γκαμπαπεντίνη

Βενζοδιαζεπίνες

Οπιοειδή

Πιεσοθεραπεία (acupressure)

Ζαλεπλόνη

Ζολπιδέμη

Άπνοια του ύπνου

Η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP)

Μείωση σωματικού βάρους στους παχύσαρκους ασθενείς
Χειρουργικές διορθωτικές επεμβάσεις (γλωτιδοφαρυγγοπλαστική, ρινοπλαστική, αμυγδαλεκτομή κλπ).

Αποτελεσματική κάθαρση και ημερήσια νυχτερινή αιμοκάθαρση

Νυχτερινή αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση αντί της συμβατικής περιτοναϊκής κάθαρσης

Χορήγηση διαλύματος αμινοξέων

Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών

Διόρθωση της αναιμίας με ερυθροποιητίνη και σίδηρο

Μεταμόσχευση νεφρού

Λεβοντόπα / Καρβιντόπα

Εργοταμινικοί αγωνιστές ντοπαμίνης (περγολίδη κτλ)

Μη εργοταμινικοί αγωνιστές ντοπαμίνης (πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη)

Μεθαδόνη – σε ανθεκτικό στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές σύνδρομο

Αντιεπιληπτικά σκευάσματα (καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη)

βενζοδιαζεπινικός υπνωτικός παράγοντας της τάξης των πυραζολοπυριμιδών και έχει θετική επίδραση στην ποιότητα του ύπνου ασθενών υπό αιμοκάθαρση με χαμηλά ποσοστά παρενεργειών⁴⁴. Η ζολπιδέμη, ένα βραχείας δράσης μη βενζοδιαζεπινικό υπνωτικό που ενεργοποιεί τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ, διαπιστώθηκε ότι είναι καλά ανεκτό σε ομάδα ασθενών υπό αιμοκάθαρση⁴⁵. Υπάρχει όμως και ο αντίλογος. Σε πρόσφατη μελέτη, το 14% από 3.690 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών ελάμβαναν βενζοδιαζεπίνες και ζολπιδέμη, γεγονός που σχετιζόταν με αύξηση του ποσοστού θνησιμότητας κατά 15%⁴⁶. Είναι άγνωστο αν αυτό το εύρημα οφείλεται στην καθεαυτό χρήση των σκευασμάτων αυτών ή στην αιτία της χορήγησής τους, δηλαδή τους αιτιολογικούς παράγοντες των διαταραχών ύπνου.

Άπνοια του Ύπνου. Η συνεχής θετική πίεση

των αεραγωγών (CPAP) και η μείωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς είναι οι παραδοσιακές θεραπείες για την ΑτΥ. Χειρουργικές διορθωτικές επεμβάσεις (Γλωτιδοφαρυγγοπλαστική, ρινοπλαστική, αμυγδαλεκτομή κλπ) μπορούν να προσφέρουν ανακούφιση σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Αποτελεσματική κάθαρση και καθημερινή νυχτερινή αιμοκάθαρση μπορεί να μειώσει τη βαρύτητα της ΑτΥ^{26,47}. Σε πρόσφατη μελέτη, η νυχτερινή αιμοκάθαρση μείωσε τη συχνότητα των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας καθώς και τη διάρκεια της νυχτερινής υποξαιμίας⁴⁸. Στο ίδιο πλαίσιο, άλλη μελέτη έδειξε ότι η συμπτωματολογία της ΑτΥ ήταν σημαντικά βελτιωμένη σε ασθενείς υπό νυχτερινή αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση σε σχέση με τη συμβατική περιτοναϊκή κάθαρση⁴⁹. Σε παλαιότερη δημοσίευση, η χορήγηση διαλύματος αμινοξέων αύξησε το αναπνευστικό έργο και βελτίωσε την ποιότητα του ύπνου καθώς και των αναπνευστικών παραμέτρων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΑτΥ⁵⁰.

Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών. Η θεραπεία του ΣΑΠ μπορεί να είναι υποστηρικτική (μη φαρμακευτική) ή/και φαρμακευτική. Αποτελεσματική απόκριση μπορεί να επιτευχθεί στο 80% περίπου των ασθενών με ΣΑΠ. Βασική αρχή της θεραπείας του ΣΑΠ είναι η μείωση ή διακοπή δυνητικά ενοχοποιητικών σκευασμάτων (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της σεροτονίνης, λίθιο, και ανταγωνιστές ντοπαμίνης)⁵¹. Η διόρθωση της αναιμίας με ερυθροποιητίνη και η ενδοφλέβια έγχυση υψηλής δόσης σιδήρου συσχετίστηκε με σημαντική, αλλά παροδική, μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ⁵². Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, πρόγραμμα άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης οδήγησε σε σημαντική μείωση της συμπτωματολογίας του ΣΑΠ⁵³. Η Λεβοντόπα/καρβιντόπα, η εργοταμίνη και οι μη εργοταμινικοί αγωνιστές ντοπαμίνης έχουν επίσης διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση αυτού του συνδρόμου. Η περγολίδη, που είναι εργοταμινικός αγωνιστής ντοπαμίνης, σε δόση 0,25 mg πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση, μπορεί να προκαλέσει παροδική βελτίωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ⁵⁴. Παρ' όλα αυτά, έχει βρεθεί ότι η περγολίδη βρέθηκε να σχετίζεται με ανάπτυξη καρδιακής ίνωσης και βαλβιδοπάθειας και αποσύρθηκε από την κυκλοφορία στις ΗΠΑ αλλά είναι ακόμη σε χρήση σε άλλες χώρες⁵⁵. Οι πιο κοινοί μη εργοταμινικοί αγωνιστές ντοπαμίνης είναι η πραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη⁵⁶. Η ροπινιρόλη βρέθηκε

σε πρόσφατη μελέτη να είναι πιο αποτελεσματική από τη λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και ΣΑΠ⁵⁶. Άλλοι παράγοντες που φαίνεται ότι παρέχουν όφελος στο ιδιοπαθές ΣΑΠ έχουν περιορισμένη χρήση σε ουραιμικούς ασθενείς λόγω αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή και κλονιδίνη). Η χορήγηση μεθαδόνης σε ομάδα πασχόντων μείωσε τα συμπτώματα τουλάχιστον κατά 75% και μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή σε ανθεκτικό στους ντοπαμινεργικούς παράγοντες ΣΑΠ⁵⁷. Τα αντιεπιληπτικά σκευάσματα, όπως η καρβαμαζεπίνη ή η γκαμπαπεντίνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και ΣΑΠ. Το τελευταίο σε δόση 200 έως 300 mg μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης ήταν αρκετά αποτελεσματικό⁵⁸. Η μεταμόσχευση νεφρού σχετίζεται με εξάλειψη των συμπτωμάτων του ΣΑΠ²³ σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ.

Συμπεράσματα

Οι διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ δεν είναι σπάνιες. Οι παθογενετικοί τους μηχανισμοί σχετίζονται με την ουραιμία και τη θεραπεία υποκατάστασης. Οι διαταραχές ύπνου οδηγούν σε αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και αποτελούν αρνητικό παράγοντα επιβίωσης των ασθενών. Λόγω έλλειψης αδιάσειστων στοιχείων γύρω από τους αιτιολογικούς παράγοντες, οι θεραπευτικοί χειρισμοί μοιραία επικεντρώνονται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Αυτό το σημαντικό αλλά συχνά παραμελημένο ζήτημα χρήζει περισσότερων προσπαθειών στον τομέα της έρευνας. Μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για τη διευκρίνιση των μηχανισμών και την αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή των διαταραχών του ύπνου στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ.

Summary

Sleeping disorders in patients on chronic maintenance haemodialysis. G. Kosmadakis. Hemodialysis Unif «Helionephro», Rhodes, Greece. *Hellen Nephrol* 2010; 22 (1): 69-77.

Poor sleep and sleep-related breathing disorders are common in end-stage renal Disease (ESRD) patients but they are often unrecognized and under-treated. In addition, are associated with increased, sleep disorders morbidity and mortality in ESRD patients. The most frequent sleep disorders in ESRD patients

are conditioned insomnia, excessive daytime sleepiness, obstructive or central sleep apnea as well as restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD). A variety of uremic and non-uremic factors is considered to participate in the pathogenesis of sleep disorders in ESRD patients. The treatment of sleeping disorders includes various nonpharmacologic and pharmacologic measures. That can improve the functional capacity and quality of life in patients with ESRD.

Key words: haemodialysis, insomnia, peritoneal dialysis, restless legs syndrome, sleep apnea, sleep disorders.

Βιβλιογραφία

1. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 126-132.
2. Novak M, Shapiro CM, Mendelsohn D, Mucsi I. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19: 25-31.
3. Sanner BM, Tepel M, Esser M, et al. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1260-1265.
4. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 852-856.
5. Sabbatini M, Pisani A, Mirengi F, Cianciaruso B, Crispo A. The impact of haemoglobin on the quality of sleep in haemodialysis patients: which is the truth? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1947-1948.
6. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients. The SLEEPO study. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1089-1095.
7. De Santo RM, Bartiromo M, Cesare MC, Di Iorio BR. Sleeping disorders in early chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 64-67.
8. De Santo RM, Esposito MG, Cesare CM, et al. High prevalence of sleep disorders in hemodialyzed patients requiring parathyroidectomy. *J Ren Nutr* 2008; 18: 52-55.
9. Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 184-190.
10. Holley JL, Nespor S, Rault R. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 156-161.
11. Wen-Ching C, Paik-Seong L, Wen-Chieh W, et al. Sleep behavior disorders in a large cohort of Chinese (Taiwanese) patients maintained by long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 277-284.
12. Williams SW, Tell GS, Zheng B, Shumaker S, Rocco MV, Seivick MA. Correlates of sleep behavior among hemo-

- dialysis patients. The kidney outcomes prediction and evaluation (KOPE) study. *Am J Nephrol* 2002; 22: 18-28.
13. *Rayner HC*. Orexin as a possible cause of insomnia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1335-1336.
 14. *Parker KP, Bliwise DL, Rye DB*. Hemodialysis disrupts basic sleep regulatory mechanisms: building hypotheses. *Nurs Res* 2000; 49: 327-332.
 15. *Vaziri ND, Oveisi F, Wierszbieski M, Shaw V, Sporty LD*. Serum melatonin and 6-sulfatoxymelatonin in end-stage renal disease: effect on hemodialysis. *Artif Org* 1993; 17: 764-769.
 16. *Pfister M, Jakob SM, Marti HP, Frey FJ, Gugger M*. Ambulatory nocturnal oximetry and sleep questionnaire-based findings in 38 patients with end-stage renal disease *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1496-502.
 17. *Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane PA, Hanly PJ*. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: implications for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007; 30: 965-971.
 18. *Pierson DJ*. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care* 2006; 51: 413-422.
 19. *Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ*. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease *Eur Respir J* 2006; 28: 151-157.
 20. *Jean G, Piperno D, Francois B, Charra B*. Sleep apnea incidence in maintenance hemodialysis patients: influence of dialysate buffer. *Nephron* 1995; 71: 138-142.
 21. *Kraus MA, Hamburger RJ*. Sleep apnea in renal failure. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 88-92.
 22. *Molnar MZ, Novak M, Mucsi I*. Management of restless legs syndrome in patients on dialysis. *Drugs* 2006; 66: 607-624.
 23. *Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC*. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 763-771.
 24. *Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB*. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 900-909.
 25. *Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C*. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation *Mov Disord* 2002; 17: 1072-1076.
 26. *Hanly P*. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17: 109-114.
 27. *Tada T, Kusano KF, Ogawa A, et al*. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1190-1197.
 28. *Rodriguez A, Stewart D, Hotchkiss M, Farrell P, Klinger A, Finkelstein F*. Sleep Apnea in CAPD. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 123-126.
 29. *Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al*. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 571-577.
 30. *Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL*. Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol* 2003; 59: 280-288.
 31. *Stradling JR, Davies RJ*. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004; 59: 73-78.
 32. *Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, et al*. Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 655-665.
 33. *Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al*. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004; 5: 309-315.
 34. *Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB*. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 21: 68.
 35. *Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, et al*. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clin Nephrol* 2000; 53: 460-466.
 36. *Netzer N, Stoohs R, Netzer C, Clark K, Strohl K*. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
 37. *Walters AS, Lebrocq C, Dhar A, et al*. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-132.
 38. *Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J*. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
 39. *Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G*. Nocturnal hypoxemia: a neglected cardiovascular risk factor in end-stage renal disease? *Blood Purif* 2002; 20: 120-123.
 40. *Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA*. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70-77.
 41. *Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, et al*. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078-1084.
 42. American Sleep Association. <http://www.sleepassociation.org>
 43. *Tsay SL, Cho YC, Chen ML*. Acupressure and transcutaneous electrical acupoint stimulation in improving fatigue, sleep quality and depression in hemodialysis patients *Am J Chin Med* 2004; 32: 407-416.
 44. *Sabbatini M, Crispo A, Pisani A, et al*. Zaleplon improves sleep quality in maintenance hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: 99-103.
 45. *Fillastre JP, Geffroy-Josse S, Etienne I, et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following repeated doses in hemodialyzed uraemic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 1-9.
 46. *Winkelmayr WC, Mehta J, Wang PS*. Benzodiazepine use and mortality of incident dialysis patients in the United States. *Kidney Int* 2007; 72: 1388-1393.

47. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19: 210-216.
48. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102-107.
49. Sydney C.W. Tang, Bing Lam, Pui Pui Ku, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclic-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2607-2616.
50. Soreide E, Skeie B, Kirvela O, et al. Branched-chain amino acid in chronic renal failure patients: respiratory and sleep effects. *Kidney int* 1991; 40: 539-543.
51. Clavdetscher SC, Gugger M, Bassetti CL. Restless legs syndrome: clinical experience with long-term treatment. *Sleep Med* 2004; 5: 495-500.
52. Sloan JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 663-670.
53. Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, et al. Itra-dialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *ASAIO J* 2008; 54: 185-190.
54. Pieta J, Millar T, Zacharias J, Fine A, Kryger M. Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uremic patients. *Sleep* 1998; 21: 617-622.
55. Janzen L, Rich JA, Vercaigne LM. An overview of levo-dopa in the management of restless legs syndrome in a dialysis population: pharmacokinetics, clinical trials, and complications of therapy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 86-92.
56. Pellecchia MT, Vitale C, Sabatini M, et al. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. *Clin Neuro-pharmacol* 2004; 27: 178-181.
57. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005; 20: 345-348.
58. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 104-108.

* Παρελήφθη στις 27/11/08

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 20/4/09.

* Received for publication 27/11/08

Accepted in revised form 15/4/09

Αλληλογραφία:

Γ. Κοσμάδακης

Μονάδα Αιμοκάθαρσης

“Helionephro”

851 00 Ρόδος

Τηλ.: 22410 03300 εργασία

Κινητό: 6944 744975

e-mail: george.kosmadakis@googlemail.com