26ο Πανελλήνιο
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
9-12 Νοεμβρίου 2017 Athens Hilton Hotel, Αθήνα

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC COMPANY

Ο ύπνος στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Γεώργιος Χρυσοχεράκης

ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ
Κοντά μας νιώθετε ασφαλείς

Ορισμοί

Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ)

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)
in Kidney International Supplements (2017) 7, 1–59

Η χρόνια νεφρική νόσος ***(chronic kidney disease, CKD)*** είναι μια συχνή κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε διάστημα μηνών ή χρόνων και η οποία μπορεί να καταλήξει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου ***(end stage renal disease, ESRD)***.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

(2)

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

(1)

GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Νεφρική Ανεπάρκεια (ΝΑ)

- Οξεία (ΟΝΑ)
- Χρόνια (ΧΝΑ), ως αποτέλεσμα ESRD

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) in Kidney International Supplements (2017) 7, 1–59

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Ορίζεται:

- Από το επίπεδο του **GFR<15 mL/min/1.73m²** , που τις περισσότερες φορές συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα ουραιμίας ή
- Από την ανάγκη έναρξης θεραπείας υποκατάστασης για την αντιμετώπιση επιπλοκών, που οφείλονται στην μείωση του GFR, ειδάλλως αυξάνεται ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας.

➢ *Μερικοί ασθενείς με GFR>15mL/min/1,73m², χρειάζονται εξωνεφρική κάθαρση γιατί εμφανίζουν συμπτώματα ουραιμίας.*

Εξισώσεις που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (GFR ή καλύτερα *eGFR*)

- ***Τύπος MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)***

  Παραλλαγή 4 (απλοποιημένος τύπος):

  GFR (ml/min/1.73m²)= 186.3*κρεατινίνη ορού (mg/dl) -1.154 * ηλικία-0.203 (*0.742 αν η ασθενής είναι γυναίκα , *1.212 αν ο ασθενής είναι της μαύρης φυλής)

  Παραλλαγή 6:

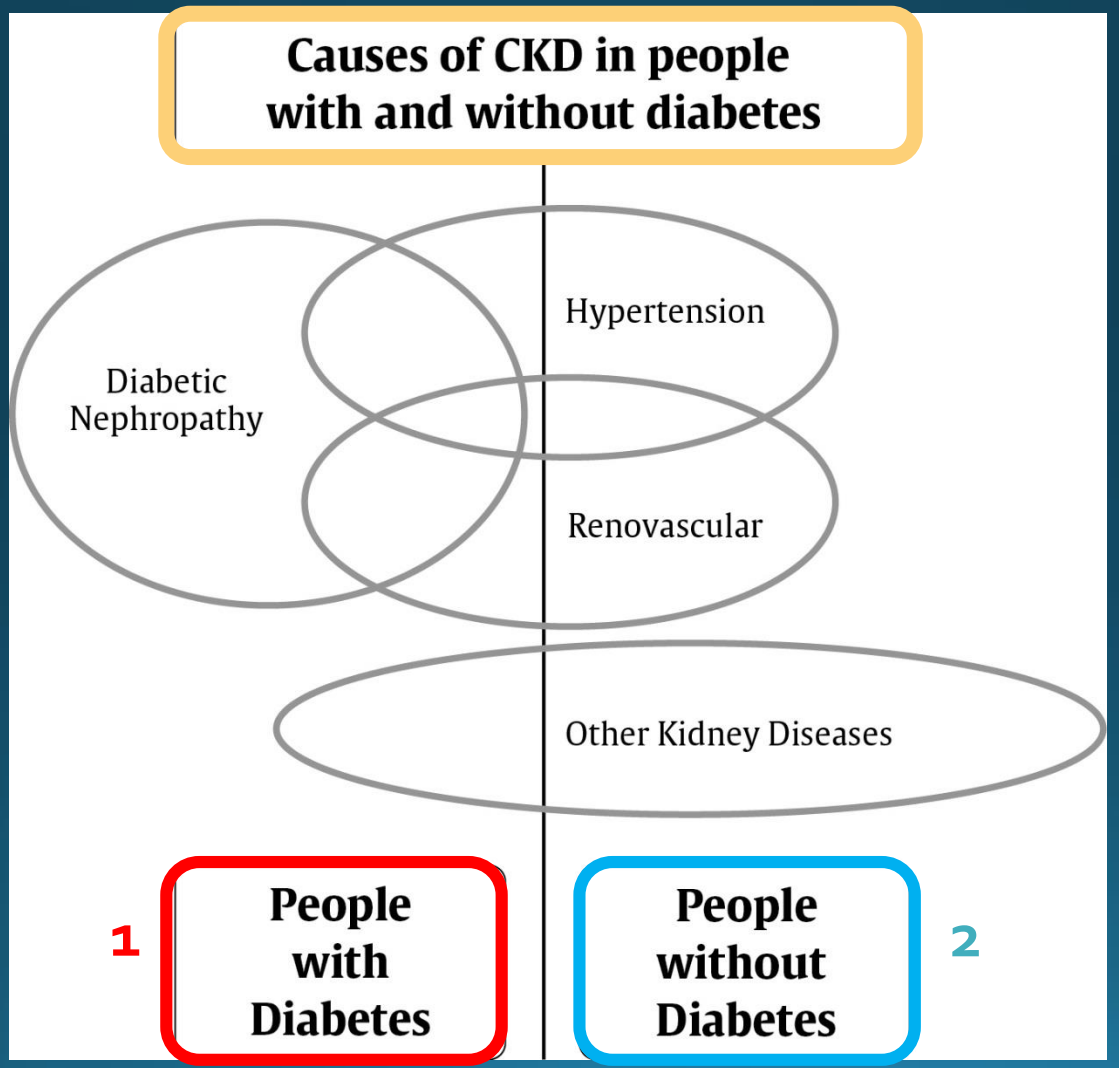
  GFR (ml/min/1.73m²)=170* κρεατινίνη ορού (mg/dl) -0,999 * ηλικία-0.176 *ουρία- 0.17*αλβουμίνη-0.318 (*0.762 αν η ασθενής είναι γυναίκα, *1.18 αν ο ασθενής είναι της μαύρης φυλής)

  → ***The 1.73m² refers to the standardized body surface area (BSA) used to normalize for all variables for an average 70 Kg man***.

- ***Τύπος Cockcroft-Gault***

  GFR (ml/min) = (140-ηλικία)*βάρος / 72*κρεατινίνη ορού (mg/dl) (*0,85 αν η ασθενής είναι γυναίκα)

Μια σύνοψη των αιτίων που οδηγούν σε ΧΝΝ



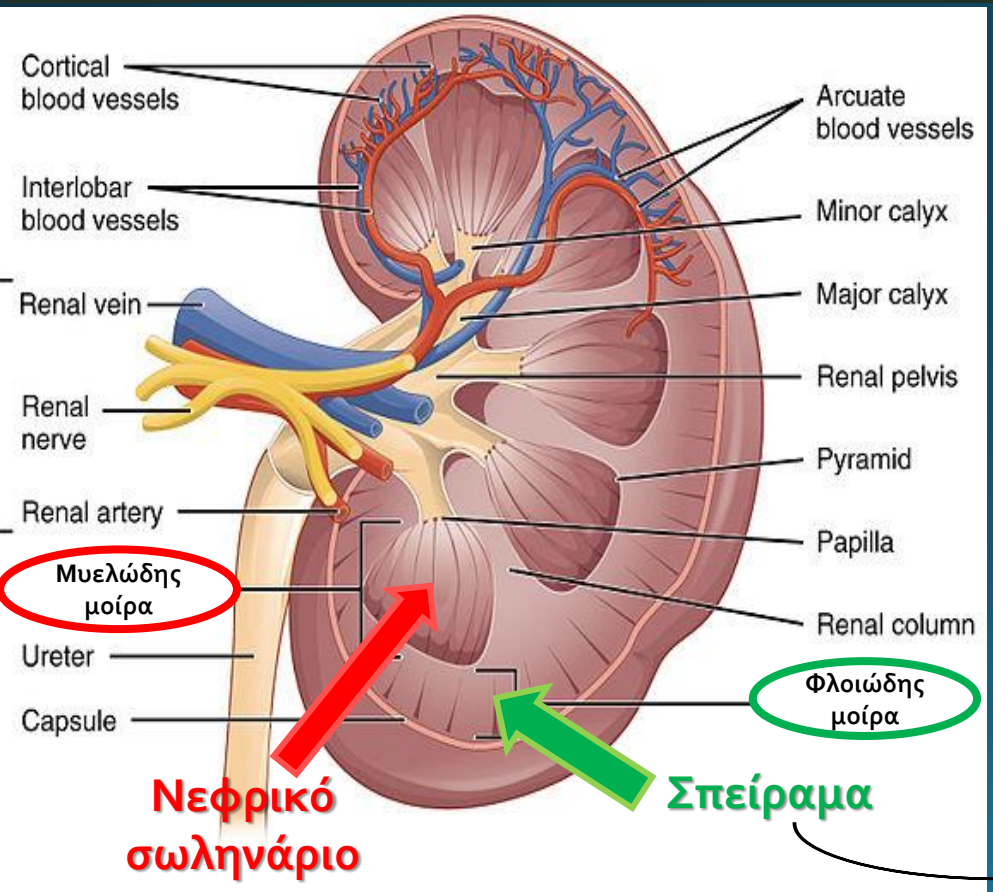
Παθογένεση της νεφρικής νόσου

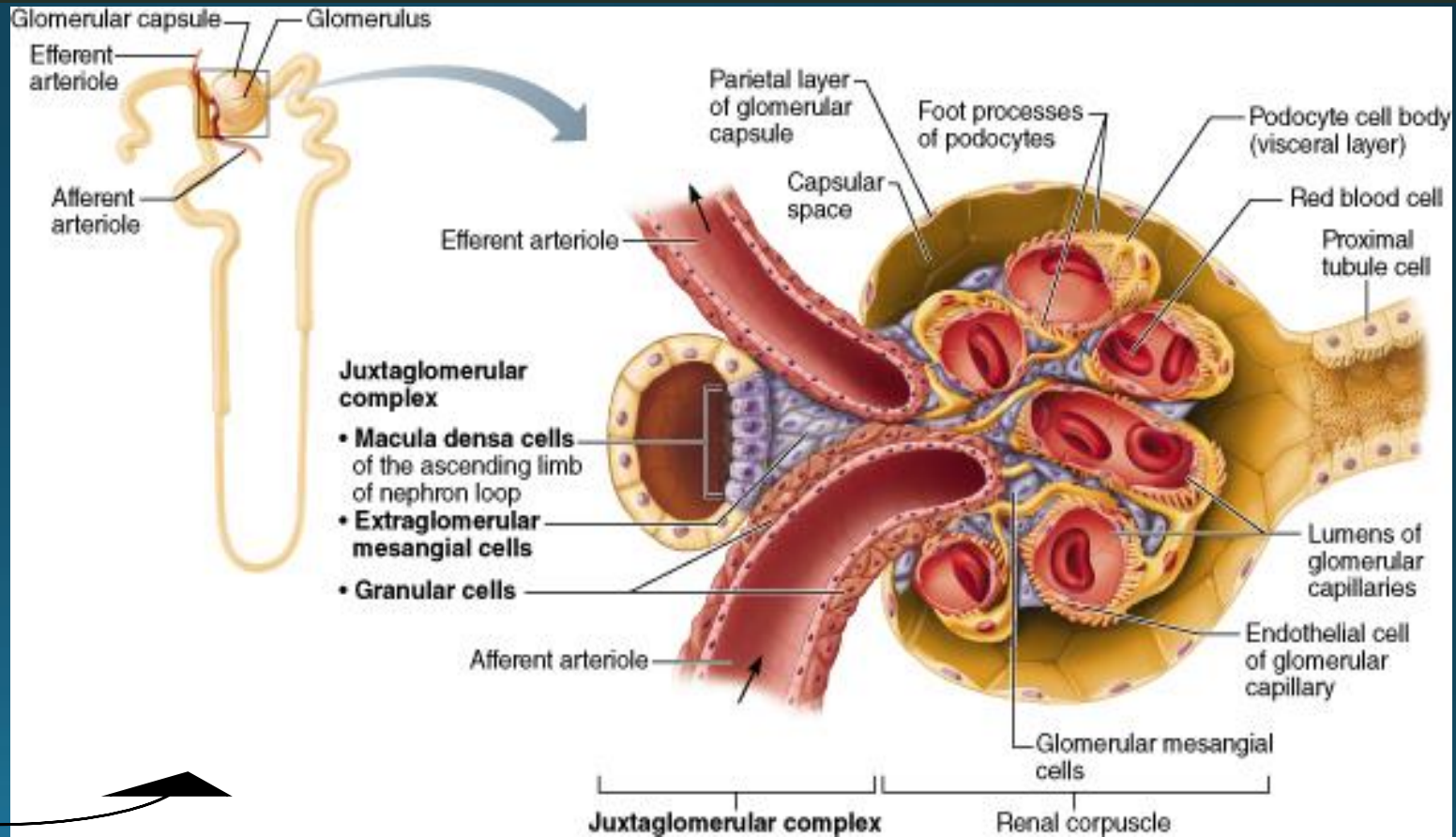
1- ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΞΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟΥ *(λόγω ανισορροπίας μεταξύ προσφ./καταναλ. O2, δηλ. ενδονεφρική υποξία) → ενεργοποίηση του RAS και άλλων μηχανισμών → βλάβη του διάμεσου σωληναριακού χώρου*

+

2- ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΔΙΗΘΗΣΗ → *σπειραματοσκλήρυνση + υπερφόρτωση από πρωτεΐνες (→ φλεγμονή και ίνωση του interstitium)*

= απώλεια λειτουργικών μονάδων (νεφρώνων), δηλ. ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ





Η ΧΝΝ ως κλινική οντότητα

Μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Περίπου **2.000.000** άτομα με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), κάθε χρόνο, στις ΗΠΑ, χρειάζονται **ΤΝ ή μεταμόσχευση νεφρού**.

Συχνότερες συνοσηρότητες στην ΧΝΝ

1) Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
2) Δυσλιπιδαιμία
3) Στεφανιαία Νόσος
4) Καρδιακή Ανεπάρκεια
5) Υπέρταση
6) Διαταραχές του Αναπνευστικού
7) Κατάθλιψη
8) Άγχος
9) ***Αποφρακτική άπνοια στον Ύπνο (Obstructive Sleep Apnea, OSA)***

Οι διαταραχές του ύπνου (Sleep Disorders, SD) ως κλινική οντότητα

Μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας.
Επίπτωση **στο γενικό πληθυσμό**: 15-30% των ενηλίκων ανδρών και 5- 15% των ενηλίκων γυναικών.

Οι διαταραχές του ύπνου (SD) στους ασθενείς με ΧΝΝ

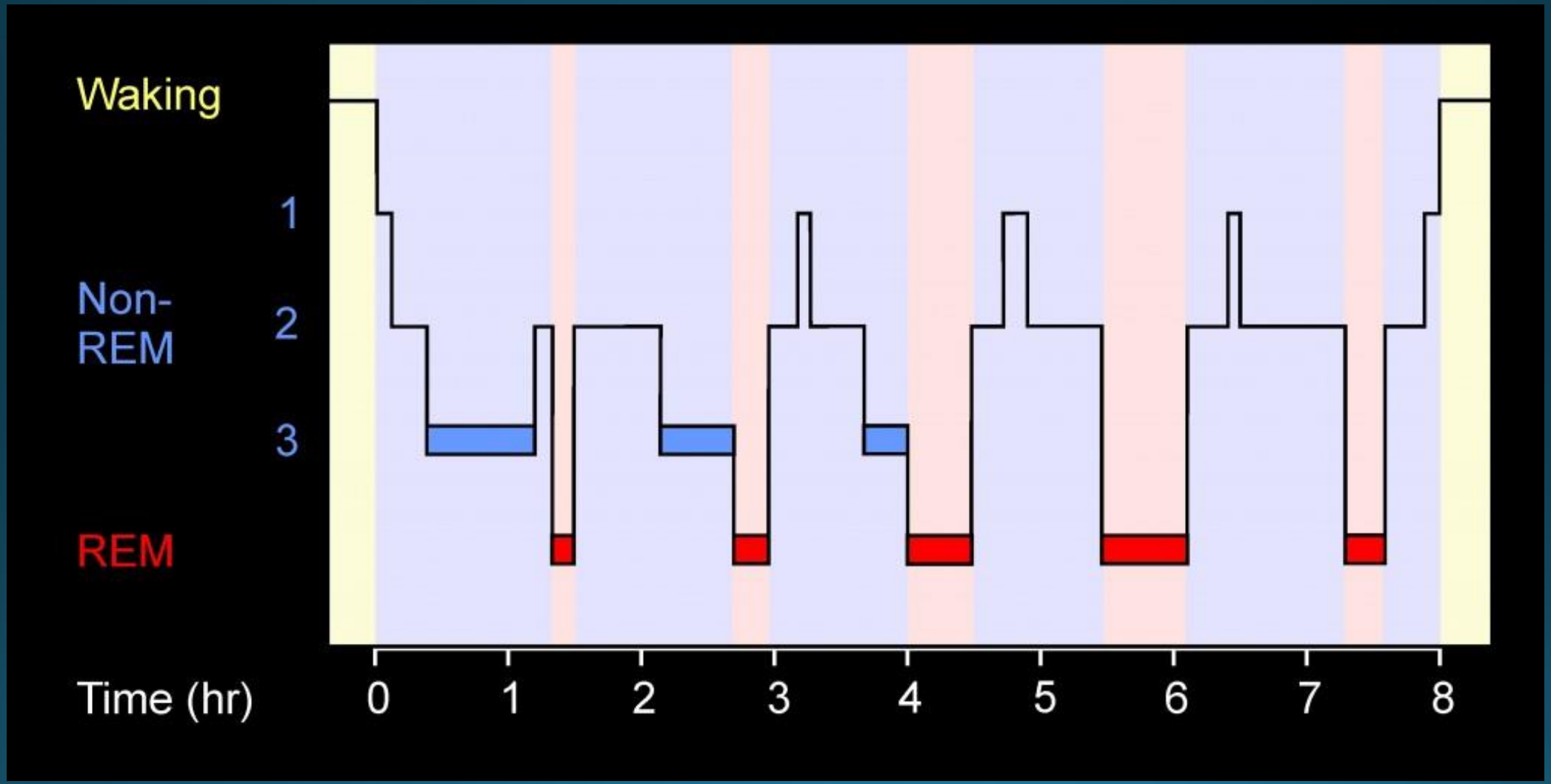
→ *Στους ασθενείς με CKD η επίπτωση των διαταραχών του ύπνου (Sleep Disorders, SD) εκτιμώνται 40-80% και*

→ *Αυξάνονται με την επιδείνωση της νόσου και (εκτός του ότι συνδέονται με ημερήσια υπνηλία και κακή ποιότητα ζωής), συμβάλουν στη αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με ΧΝΝ, ιδίως δε σε αυτούς που ευρίσκονται σε τελικού σταδίου νεφροπάθεια (ESRD).*

Οι διαταραχές του ύπνου (SD) στους ασθενείς με ΧΝΝ: ποιες είναι

1. Αϋπνία
2. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (sleep-disordered breathing, SDB):
   κυρίως sleep apnea syndrome (SAS)
   - αποφρακτικές
   - κεντρικές (± Cheyne-Stocks). *Με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας επικρατούν έναντι των αποφρακτικών*
   - μικτές
3. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών *(restless leg syndrome, RLS) Επίπτωση: 33% στους ασθενείς με ESRD και HD* ±
4. Περιοδικές κινήσεις άκρων *(periodic leg movement, PLM)*
5. Κατακερματισμός του ύπνου και αυξημένη ημερήσια υπνηλία *(excessive daytime sleepiness, EDS)*

Φυσιολογικό υπνόγραμμα



Διαταραχές του Ύπνου στη ΧΝΝ

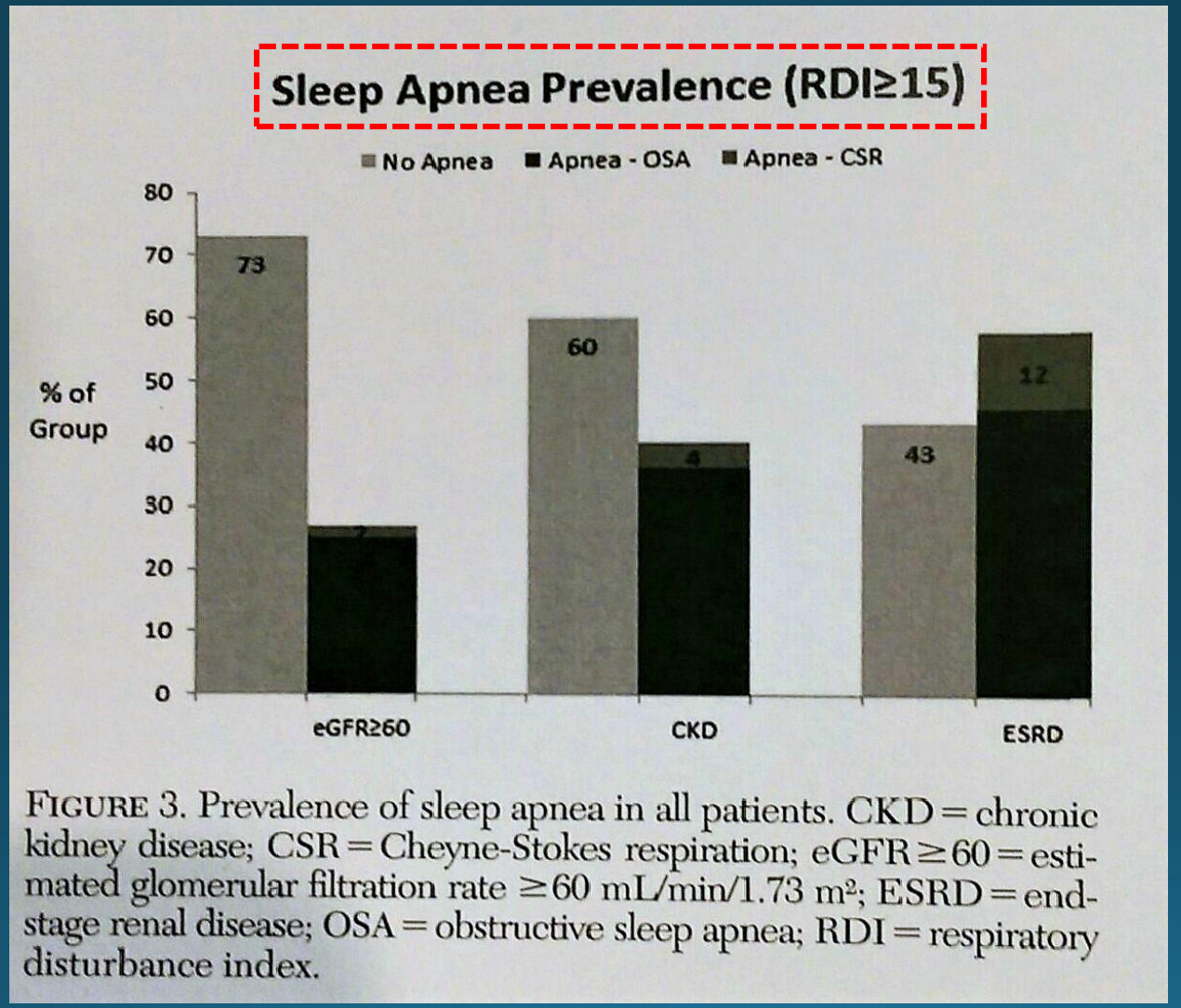


FIGURE 3. Prevalence of sleep apnea in all patients. CKD = chronic kidney disease; CSR = Cheyne-Stokes respiration; eGFR ≥ 60 = estimated glomerular filtration rate ≥ 60 mL/min/1.73 m²; ESRD = end-stage renal disease; OSA = obstructive sleep apnea; RDI = respiratory disturbance index.

D D M Nicholl, et al

Declining Kidney Function Increases the Prevalence of Sleep Apnea and Nocturnal Hypoxia
Chest 2012; 141 (6): 1422-1430

Διαταραχές του Ύπνου στη ΧΝΝ

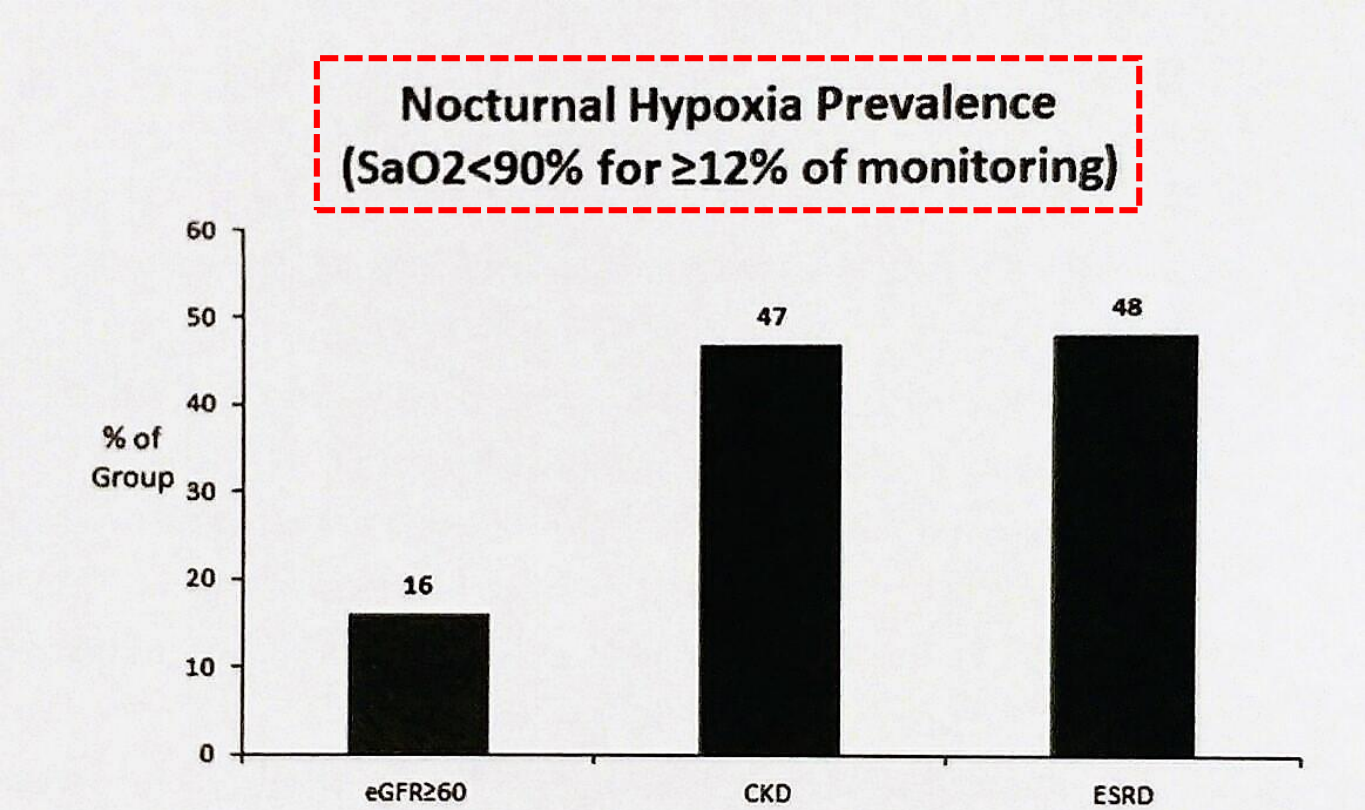


FIGURE 4. Prevalence of nocturnal hypoxia in all patients. See Figure 1 and 3 legends for expansion of abbreviations.

D D M Nicholl, et al

Declining Kidney Function Increases the Prevalence of Sleep Apnea and Nocturnal Hypoxia
Chest 2012; 141 (6): 1422-1430

Διαταραχές του Ύπνου στη ΧΝΝ

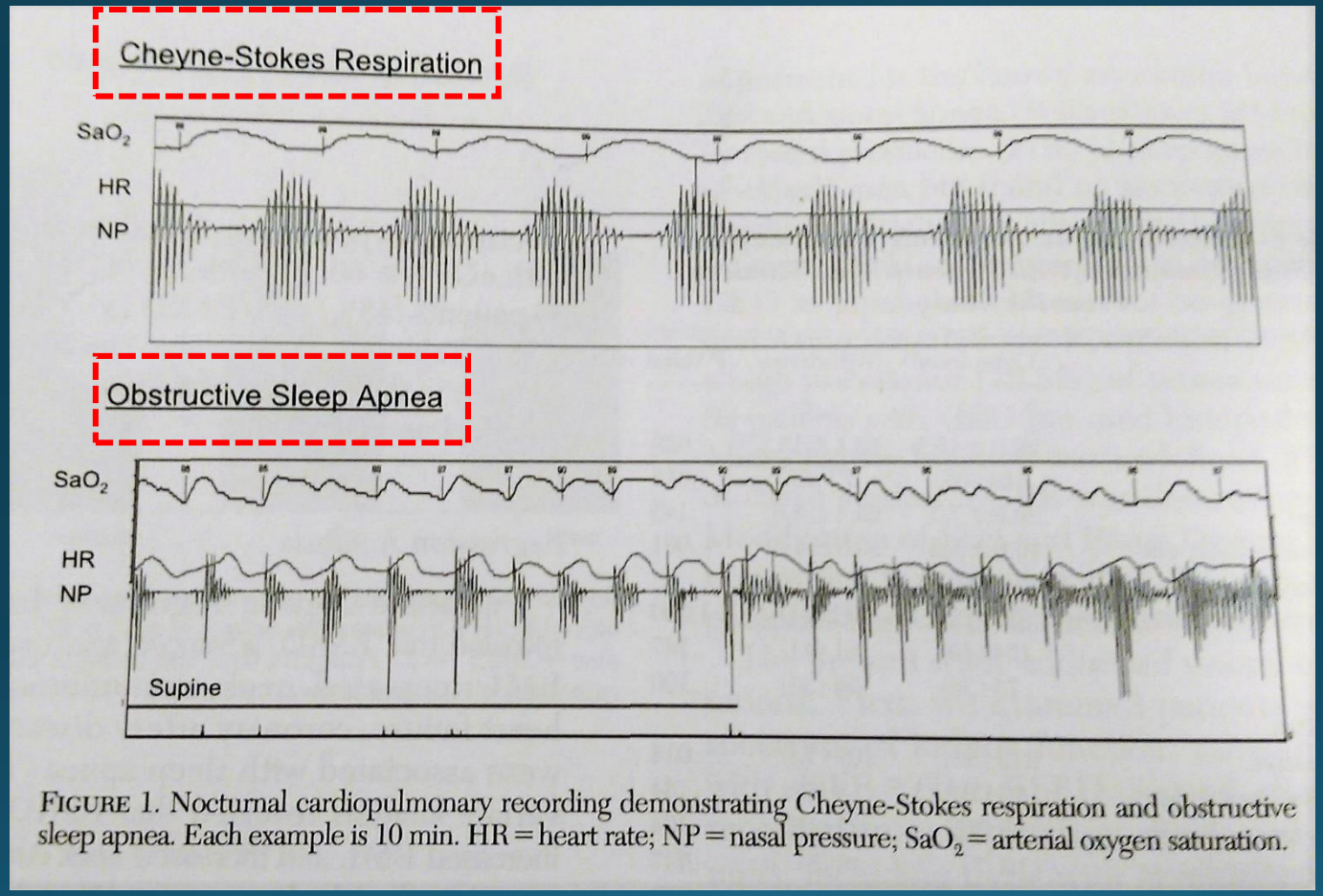


FIGURE 1. Nocturnal cardiopulmonary recording demonstrating Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnea. Each example is 10 min. HR = heart rate; NP = nasal pressure; SaO_2 = arterial oxygen saturation.

D D M Nicholl, et al

Declining Kidney Function Increases the Prevalence of Sleep Apnea and Nocturnal Hypoxia

Chest 2012; 141 (6): 1422-1430

CONCLUSIONS:

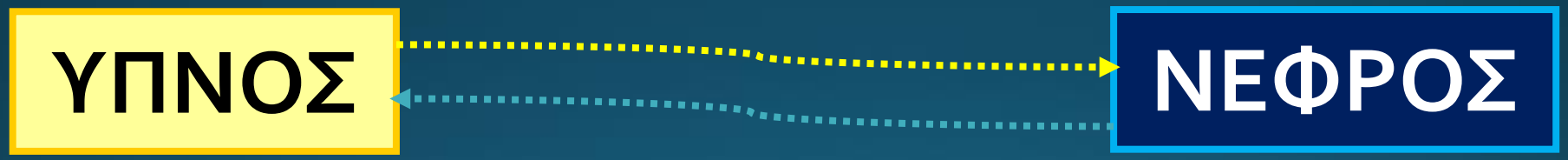
Sleep apnea is common in patients with CKD and increases as kidney function declines. Almost 50% of patients with CKD and ESRD experience nocturnal hypoxia, which may contribute to loss of kidney function and increased cardiovascular risk.

Μηχανισμοί

Ο ύπνος και η νεφρική λειτουργία αλληλοεπηρεάζονται, σε φυσιολογικές και σε παθολογικές συνθήκες;

Ναι, αυτό αποδεικνύεται από τις μελέτες!

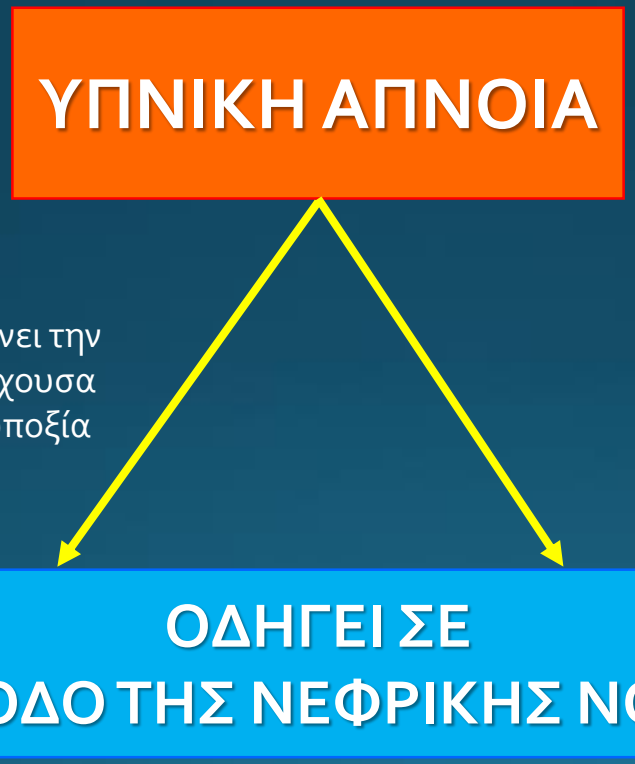
Physiological evidence suggests that sleep modulates kidney function [1]
(mainly through modulation of sympathetic nerve activity (SNA) → R-AS ….)



Kidney function modulates sleep
(through central and peripheral chemosensitivity, melatonin…)

[1] **Knutson KL, et al**
Habitual sleep and kidney function in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study.
J Sleep Res. 2017 Jun 23.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η Υπνική Άπνοια επηρεάζει την *πρόοδο* της Νεφρικής Νόσου, είναι *δυο*



1) Άμεσα

- Υποξία
  (επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα νεφρική υποξία της ΝΝ)

2) Έμεσα

- Οξειδωτικό στρες
- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου
- Κυτοκίνες
- Δραστηριότητα του Συμπαθητικού
- Συστηματικής Αρτηριακής Υπέρτασης

HJ Patrick et al
Sleep Apnea and the Kidney. Is Sleep Apnea a Risk Factor for Chronic Kidney Disease?
Chest 2014; 146(4):1114-1122

Μηχανισμοί που προκαλούν αποφρακτικές άπνοιες (στο γενικό πληθυσμό και στους ασθενείς με ΧΝΝ)

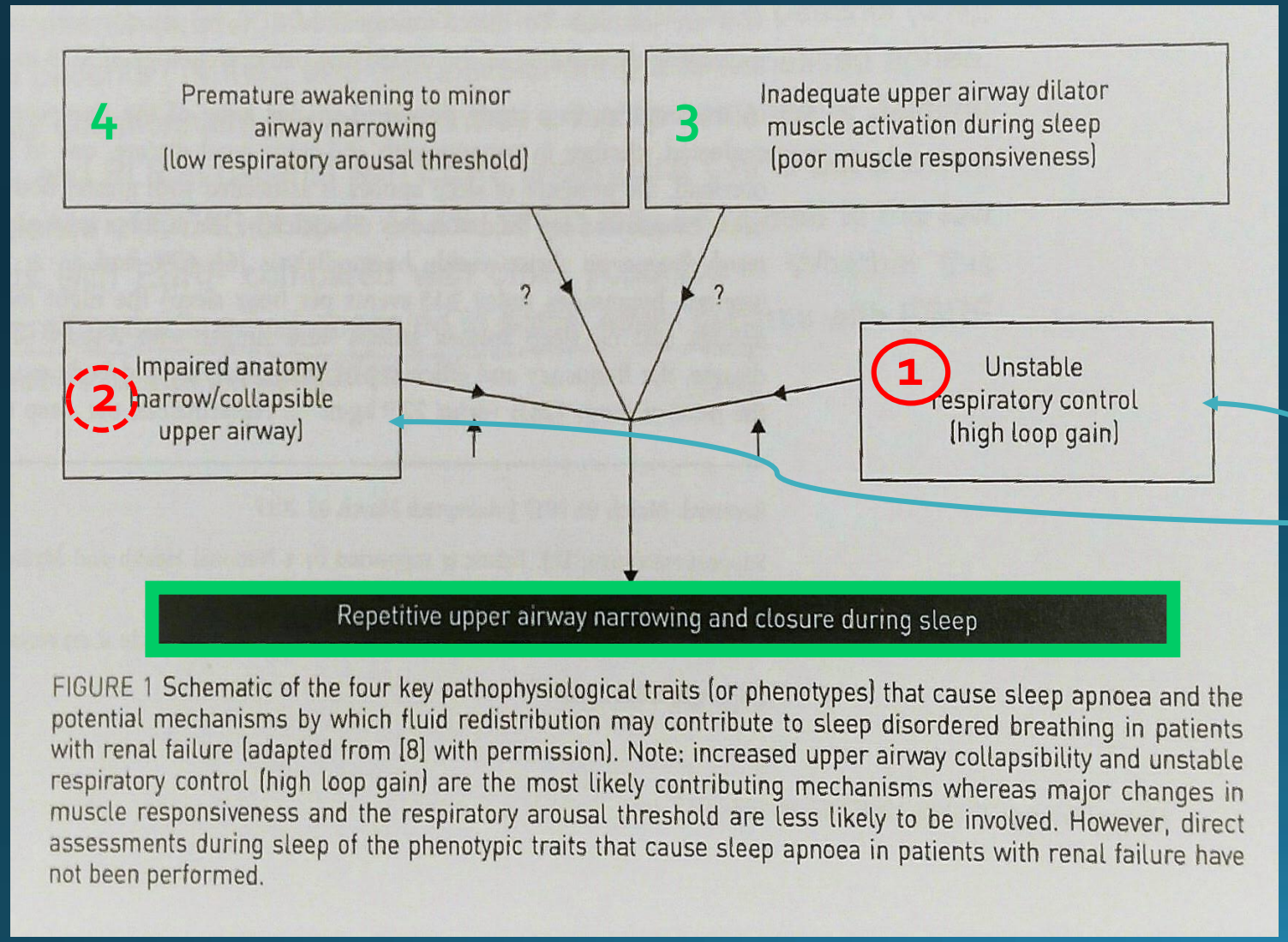
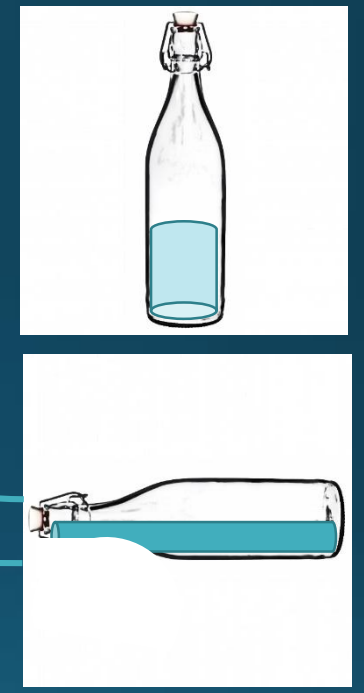


FIGURE 1 Schematic of the four key pathophysiological traits (or phenotypes) that cause sleep apnoea and the potential mechanisms by which fluid redistribution may contribute to sleep disordered breathing in patients with renal failure (adapted from [8] with permission). Note: increased upper airway collapsibility and unstable respiratory control (high loop gain) are the most likely contributing mechanisms whereas major changes in muscle responsiveness and the respiratory arousal threshold are less likely to be involved. However, direct assessments during sleep of the phenotypic traits that cause sleep apnoea in patients with renal failure have not been performed.

Rostral fluids shift



Uremic destabilisation

Central respiratory control

M Arzt and D J Eckert
Is fluid overload a target to treat sleep disordered breathing in patients with end-stage renal disease, and what are the underlying mechanisms?
Eur Respir J 2017; 49: 1700443

Habitual sleep and kidney function in CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study

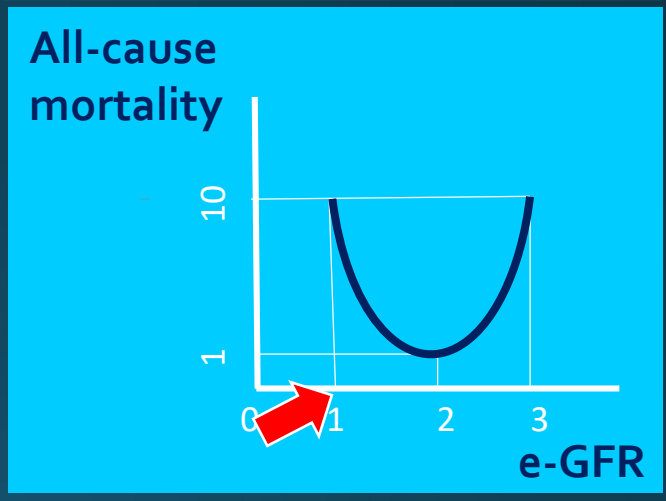
K L Knudson et al.
J Sleep Res 2017 Jun 23.

Abstract

Physiological evidence suggests that sleep modulates kidney function. Our objective was to examine the cross-sectional association between kidney function and objectively-estimated habitual sleep duration, quality and timing in a cohort of patients with mild to moderate chronic kidney disease. This study involved two US clinical centers of the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study, including **432 participants** in a CRIC ancillary sleep study. Habitual sleep duration, quality and timing were measured using wrist actigraphy for 5–7 days. Validated sleep questionnaires assessed subjective sleep quality, daytime sleepiness and risk of sleep apnea. Kidney function was assessed with the estimated glomerular filtration rate using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation, and the urinary protein to creatinine ratio. Lower estimated glomerular filtration rate was associated with shorter sleep duration (−1.1 mL min^{-1} 1.73 m^{-2} per hour less sleep, P=0.03), greater sleep fragmentation (−2.6 mL min^{-1} 1.73 m^{-2} per 10% higher fragmentation, P< 0.001) and later timing of sleep (−0.9 mL min^{-1} 1.73 m^{-2} per hour later, P=0.05). Higher protein to creatinine ratio was also associated with greater sleep fragmentation (approximately 28% higher per 10% higher fragmentation, P< 0.001). Subjective sleep quality, sleepiness and persistent snoring were not associated with estimated glomerular filtration rate or protein to creatinine ratio.

….η ***κακή ποιότητα ύπνου*** σχετίστηκε με ***χαμηλότερη εκτιμώμενη ταχύτητα σπειραματικής διήθησης*** και ***υψηλότερο κλάσμα πρωτ./κρεατ.*** Επίσης η ***μικρότερη διάρκεια του ύπνου*** και η ***καθυστερημένη έλευσή του***, σχετίστηκαν με ***χαμηλότερο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης***.

All-cause mortality and f-GFR

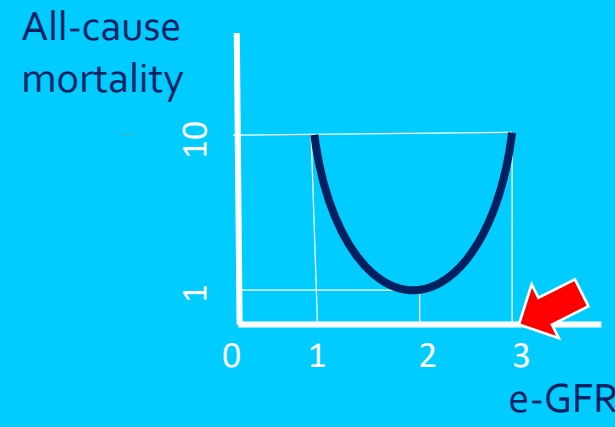


Η εκτιμωμένη σπειραματική ***υπερδιήθηση*** *(e-GFR >95th, διορθωμένη ως προς το φύλο), θεωρείται* ***δείκτης πρόωρης νεφρικής βλάβης***

Διάρκεια ύπνου, σπειραματική διήθηση και ΧΝΝ

- ✓ **Η επαρκής ποσότητα και η ποιότητα του ύπνου είναι απαραίτητες για την ομοιόσταση. Πρόσφατες όμως μελέτες λένε ότι, ο υπερβολικός ύπνος μπορεί να συνδέεται με μεταβολικά νοσήματα (παχυσαρκία, ΣΔ, υπέρταση), νοσήματα που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ. Ο μηχανισμός δεν είναι σαφής.**
- ✓ **Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο υπερβολικός ύπνος συνδέεται με υποκλινική φλεγμονή και αυξημένη ακαμψία (stiffness) των αρτηριών.**
- ✓ **Ο κατακερματισμός του ύπνου και η επακόλουθη αύξηση του τόνου του συμπαθητικού (που ευθύνεται για τον παρατεταμένο ύπνο), μέσω πολύπλοκων μονοπατιών (*απελευθέρωση κατεχολαμινών, απορρύθμιση του συστήματος R-A και αθηρογένεση*), οδηγεί στην *σπειραματική υπερδιήθηση* και στην ΧΝΝ.**

All-cause mortality and f-GFR



*Η εκτιμωμένη σπειραματική **υπερδιήθηση** (e-GFR >95th, διορθωμένη ως προς το φύλο), θεωρείται **δείκτης πρόωρης νεφρικής βλάβης***

Kim C-W et al
Sleep duration and quality in relation to chronic kidney disease and glomerular hyperflitration in healthy men and women
Published: April 19, 2017. PLoS ONE 12(4): e0175298. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0175298

Διαταραχές του Ύπνου στη ΧΝΑ
Μηχανισμοί

ΧΝΑ

Inflammatory mediators (TNF, IL-1, IL-6) Oxidative stress markers

↓ Σύνθεση της μελατονίνης στην επίφυση

(ημερήσιας και νυκτερινής, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ο κιρκάδιος ρυθμός της)

1

2

Διαταραχές του ύπνου *

Επηρεάζονται: η μείωση του οξειδωτικού στρες, η ρύθμιση της απόπτωσης, η απαγόρευση της μετάθεσης και της μεταγραφής, η αντιφλεγμονώδη δράση της κά

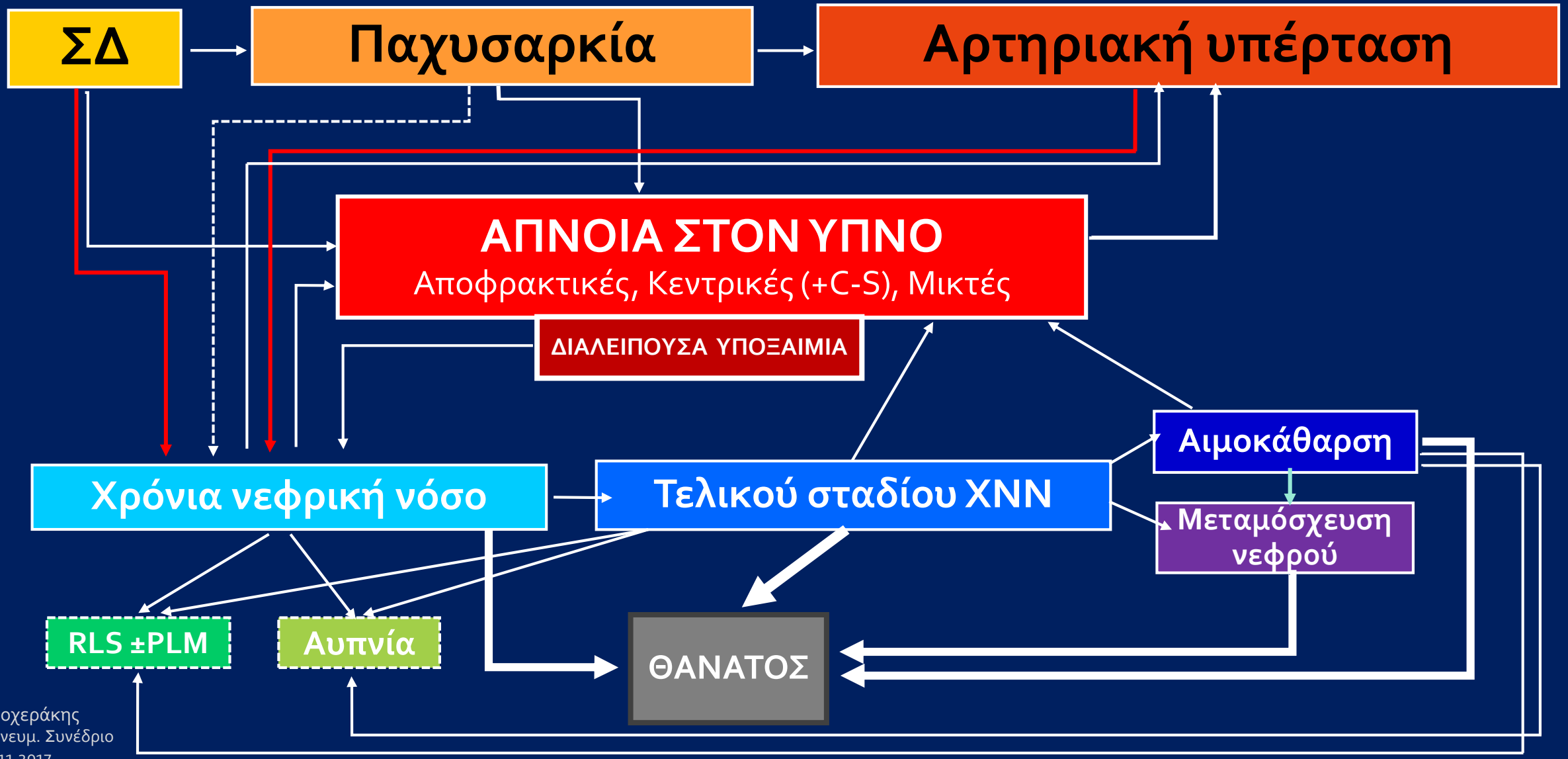
* *Η μελέτη έγινε με PSQI: 100% των ασθενών με ΧΝΑ είχαν διαταραχές του ύπνου:*

- **Υπερβολική ημερήσια υπνηλία**
- **Καθυστερημένη έλευση ύπνου**
- **Κατακερματισμένος ύπνος**
- **Πρώιμο πρωινό ξύπνημα**
- **Αυπνία**
- **Μειωμένος χρόνος ύπνου**
- **Αυξημένος λανθάνων χρόνος ύπνου**

Θεραπευτικές εφαρμογές; ΝΑΙ: ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ, ίσως και άλλες

A R Pinto et al . Analyses of melatonin, cytokines, and sleep in chronic renal failure. Sleep Breath. 2016 Mar;20(1):339-4

Διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο
Σύνοψη αλληλοεπιδράσεων



Γ.Ν. Χρυσοχεράκης
26ο Παν. Πνευμ. Συνέδριο
Αθήνα, 10.11.2017

Μηνύματα

Αξιοποίηση των γνώσεων για τον ύπνο και τις διαταραχές του σε ασθενείς με ΧΝΝ
Ο ρόλος του Πνευμονολόγου

- ✓ *Οι ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (κυρίως ΣΑΥ) συχνά παρουσιάζουν ως συνοδά νοσήματα,* ***σακχαρώδη διαβήτη ή/και αρτηριακή υπέρταση*** *που θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ.*
- ✓ *Από αυτή την άποψη, ο Πνευμονολόγος που ασχολείται με τον ύπνο, έχει τον ρόλο του «face control» που οφείλει δηλ. να ανακαλύψει την πιθανή υποκείμενη ΧΝΝ.*
- ✓ *Γι' αυτό στους ασθενείς με ΣΑΥ (ιδίως αν έχουν υπέρταση και ΣΔ), πρέπει να ζητείται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (<u>που να συμπεριλαμβάνει γενική ούρων και λεύκωμα ουρών 24ώρου</u>), γιατί αυτοί οι ασθενείς, εκτός του ότι κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΧΝΝ, μπορεί ήδη να πάσχουν από κάποιο αρχικό στάδιό της.*
- ✓ *Επομένως η πρώιμη διάγνωσή της είναι σημαντική γιατί το ΣΑΥ όχι μόνο αποτελεί στην ουσία παράγοντα κινδύνου για ΧΝΝ, αλλά και γιατί συντελεί στην **επιδείνωσή** της **μέσω καρδιαγγειακών επιπλοκών**!*

Αξιοποίηση των γνώσεων για τον ύπνο και τις διαταραχές του σε ασθενείς με ΧΝΝ
Ο ρόλος του Νεφρολόγου
(στα πλαίσια της συνεργασίας των ειδικοτήτων)

- ✓ *Συνιστάται να γίνεται έλεγχος για SDB σε ασθενείς με ΧΝΝ γιατί αυτές (και κυρίως οι άπνοιες στον ύπνο), επιπλέκουν και επιβαρύνουν την πορεία της ΧΝΝ*
- ✓ Αν η τιμή της μελατονίνης είναι μειωμένη → θεραπεία με μελατονίνη
- ✓ *Rostral fluid shift* → τροποποίηση ωραρίων αιμοκάθαρσης (από μέρα → νύκτα) με επακόλουθη βελτίωση των απνοιών.

Και ένα γενικό σχόλιο…

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΝΝ

Πίνακας 5. Τύποι και παραδείγματα παραγόντων κινδύνου για ΧΝΝ

	Ορισμός	Παραδείγματα
Παράγοντες που καθιστούν τον νεφρό ευπαθή	Τα άτομα εμφανίζουν αυξημένη ευπάθεια να υποστούν νεφρική βλάβη	Μεγάλη ηλικία, Οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου
Παράγοντες υπεύθυνοι για την έναρξη της νεφρ. βλάβης	Άμεση προσβολή του νεφρού	ΣΔ, υπέρταση, αυτοάνοσα νοσήματα, συστημ. λοιμώξεις, ουρολοιμώξεις, τοξικότητα φαρμάκων
Παράγοντες επιδείνωσης	Αιτίες που επιταχύνουν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης	Λευκωματουρία, μη ρυθμιζόμενη βαρειά υπέρταση, φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος, κάπνισμα

Κάνει εντύπωση πως οι οδηγίες για την ΧΝΝ όχι μόνο της ΕΝΕ αλλά και της Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), *του Ιουλίου του 2017*, δεν αναφέρουν πουθενά το ΣΑΥ!

Πιθανή εξήγηση:

- ✓ Ο **αριθμός των μελετών** ασθενών με ΧΝΝ (σε ΧΝΑ ή όχι) και με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι **ανεπαρκής**
- ✓ Οι περισσότερες είναι **μελέτες επιπολασμού** (cross-sectional studies)
- ✓ Ο **αριθμός των ασθενών** που στρατολογούνται σε αυτές είναι **μικρός**
- ✓ Τα **κριτήρια ένταξης** των ασθενών είναι **ανομοιογενή**
- ✓ Δεν υπάρχουν **πολλές μεταναλύσεις**
- ✓ Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε (ίσως) αμφίδρομη επίδραση των *διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και ΧΝΝ*, είναι πολύπλοκοι και δεν έχουν γίνει ακόμη πλήρως κατανοητοί

→ ***Αποτέλεσμα;*** Να μην έχει μάλλον πειστεί αρκετά η νεφρολογική κοινότητα ***όχι για την ύπαρξη, (αυτό είναι προφανές), αλλά για την σπουδαιότητα*** των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο των ασθενών με ΧΝΝ, έτσι ώστε να τις εντάξει στις οδηγίες της!

→ Γι΄ αυτό λοιπόν χρειάζονται **περισσότερες μελέτες** στο αντικείμενο των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε ασθενείς με ΧΝΑ και γενικά με ΧΝΝ.

Ευχαριστώ για τη προσοχή σας