



DiseaseTM Management & Health Outcomes

Special Issue

2005, Vol. 13, Spec. Issue 1 (pp. 3-33)
ISSN: 1173-8790

Insomnia: diagnosis and treatment
in general practice

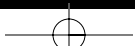
A *Consensus* report produced in collaboration
with Italian general practitioners

Insonnia: gestione diagnostica
e terapeutica sul territorio

Consensus italiana dei medici di medicina generale



adis
INTERNATIONAL



International Editorial Board

- E.P. Armstrong, University of Arizona College of Pharmacy, Tucson, AZ, USA
R. Bolus, Research Solutions Group, Encinitas, CA, USA
J.S. Coyne, Washington State University, Spokane, WA, USA
G. Fulop, Needham & Company, New York, NY, USA
C. Heller, Athena Healthcare Communications Inc., Chicago, IL, USA
R.M.C Herings, PHARMO Institute, Utrecht, The Netherlands
T. Hughes, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA
N. Johnson, Outcomes Research & Design Inc., Spring, TX, USA
V. Kuraitis, Better Health Technologies, LLC, Boise, ID, USA
A.P. Legorreta, Health Benchmarks®, Los Angeles, CA, USA
H.L. Leider, IFI Health Solutions, Bala Cynwyd, PA, USA
M.A. Lewis, EPES Epidemiology, Pharmacoepidemiology and Systems Research GmbH, Berlin, Germany
N.J.W. Lewis, Wayne State University, Detroit, MI, USA
L.E. Markson, Merck & Co., Inc., West Point, PA, USA
R.F. Meenan, Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA
P. Micali, bWell International, Inc., New York, NY, USA
T.J. Morrow, Matria Inc., Atlanta, GA, USA
C.H. Nightingale, University of Connecticut School of Pharmacy, Hartford, CT, USA
D. Plocher, Deloitte, Minneapolis, MN, USA
C. Price, Bayer HealthCare, Newbury, UK
N. Pronk, HealthPartners, Minneapolis, MN, USA
R. Schenk, Innovacare, Munich, Germany
D.A. Sclar, Washington State University, Pullman, WA, USA
R.B. Smith, Wellpoint, Camarillo, CA, USA
A. Stergachis, University of Washington, Seattle, WA, USA
M. Tremblay, Tremblay Consulting, Smarden, Kent, UK
T. Walley, University of Liverpool, Liverpool, UK
N. Wells, Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, UK
A.I. Wertheimer, Temple University, Philadelphia, PA, USA
M.D. Wilson, HealthCore, Wilmington, DE, USA

Aim and Scope: *Disease Management & Health Outcomes* promotes the continuing development of disease management and health outcomes assessment, providing practical information on how to optimize clinical and economic outcomes from various stakeholder perspectives.

The Journal includes:

- leading/current opinion articles providing an overview of contentious or emerging issues
- definitive reviews of topics relating to disease management and health outcomes assessment
- practical disease management articles focusing on disease management tools, implementation of disease management programs and outcomes assessment
- Adis Drugs in Disease Management articles reviewing the overall place of a drug in the continuum of care
- original research articles will also be considered for publication.

All manuscripts are subject to peer review by international experts. Letters to the Editor are welcomed and will be considered for publication.

Editor: Rosie Stather

Associate Editor: Ngaire Polwart

Publication Manager: Dana Morcan

Editorial Office and Inquiries: Adis International Ltd, 41 Centorian Drive, Private Bag 65901, Mairangi Bay, Auckland 1311, New Zealand. Information on the preparation of manuscripts will be provided to authors.

E-mail: dmho@adis.com

<http://www.adisonline.info/dmo>

Disease Management & Health Outcomes (ISSN 1173-8790): is published as 1 volume with 6 bi-monthly issues by Adis International Limited. The annual 2005 institutional subscription price for print and online is \$US1160 and for online only is \$US1140. The personal subscription price for print and online is \$US230 and for online only is \$US225. All online subscriptions include access to online archived articles. Further subscription information is given at the back of each issue.

Policy Statement: Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. The use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement. Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board.

Copyright: © 2005 Adis Data Information BV. All rights reserved throughout the world and in all languages. No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording, or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. The appearance of the code at the top of the first page of an article in this journal indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for the personal or internal use of specific clients. This consent is given provided that the fee of \$US34.95 per copy is paid directly to the Copyright Clearance Center Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, Massachusetts 01923, USA, for copying beyond that permitted by sections 107 or 108 of the US Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective works, or for resale.

Insomnia: diagnosis and treatment in general practice

A *Consensus* report produced in collaboration
with Italian general practitioners

Insonnia: gestione diagnostica e terapeutica sul territorio

*Consensus italiana dei medici
di medicina generale*

Presidente: M.G. Terzano

Steering Committee: L. Parrino, M. Savarese, L. Ferini-Strambi, F. Ferrillo, E. Bonanni,
M. Guazzelli, F. Cirignotta, G. Gigli, M. Guerra, G. Figlini, E. Salomone, R. Scarcia

Advisory Board, Centri AIMS (Associazione Italiana di Medicina del Sonno):
B. Brancasi, P. Lamberti, P. Livrea, M.P. Prudenzano (Bari); C. Servalli, E. Ubiali,
M. Viscardi (Bergamo); S. Mondini, P. Montagna, F. Provini (Bologna); V. Fassari, S. Filetti,
A. Scrofani (Catania); B. Gerbino Promis, F. Mondino (Cuneo); R. Di Perri, G. Mento,
M. Raffaele (Messina); M. Manconi, A. Oldani, M. Zucconi (Milano); A. Smerieri,
M.C. Spaggiari (Parma); R. Manni, L. Nobili, M. Terzaghi (Pavia); A. Alberti, G. Capocchi,
G. Mazzotta (Perugia); B. Guarnieri, L. Ortenzi (Pescara); M. Fabbrini, A. Gemignani,
G. Gentili, A. Iudice, M. Maestri, L. Murri, L. Palagini, P. Panicucci, P. Petrini (Pisa); O. Bruni,
G. Della Marca, G. Mennuni, G. Rizzotto, E. Verrillo (Roma); R. Mutani, A. Terreni (Torino);
L. Bartolo, B. Brancasi, R. Ferri, S. Miano (Troina); S. Brotini, P. Dolso, R. Marinig (Udine)

This publication is sponsored as an educational service by Sanofi-Synthelabo.
Questa pubblicazione è stata realizzata grazie a un *grant* educativale da parte di Sanofi-Synthelabo.

Insonnia: gestione diagnostica e terapeutica sul territorio

Consensus italiana dei medici di medicina generale

Abstract

Insomnia is extremely common with major social and economic consequences worldwide. Two large epidemiological studies (Morfeo 1 and Morfeo 2) conducted in Italy provided much needed data on the impact of insomnia on patients attending primary care physicians (PCPs). These studies indicate that in Italy the diagnosis and treatment of insomnia are managed relatively well by PCPs but there are important areas for improvement. To date there have been a number of consensus reports published, but in the main these are highly scientific documents produced by specialists and as such are difficult to implement in everyday clinical practice.

This consensus report, produced in collaboration with PCPs and the Italian Society of Sleep Medicine, considers three important aspects of insomnia: how insomnia is managed in Italy – derived from data of Morfeo 1 and Morfeo 2 –, current views on insomnia based on feedback from specialists in the field and finally what happens when patients with insomnia in Italy visit their PCP.

Riassunto

L'insonnia è ampiamente diffusa, con importanti conseguenze socioeconomiche a livello mondiale. In Italia, gli studi epidemiologici Morfeo 1 e Morfeo 2 hanno offerto un quadro dettagliato sull'impatto dell'insonnia nella popolazione che si rivolge al medico di medicina generale (MMG). Nel nostro Paese, la gestione diagnostico-terapeutica dell'insonnia risulta buona, ma presenta alcune aree suscettibili di miglioramento. Le numerose *Consensus* o linee guida finora pubblicate, elaborate da specialisti e dotate di elevato profilo scientifico, sono talora difficilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana dell'ambulatorio di medicina generale.

Per divenire un reale strumento di lavoro, questa *Consensus* è nata da una collaborazione tra MMG (esperti del territorio) ed esperti del sonno (Associazione Italiana Medicina del Sonno, AIMS), tenendo in considerazione tre fattori: l'attuale situazione italiana della gestione dell'insonnia da parte del MMG emersa dagli studi Morfeo 1 e Morfeo 2, le conoscenze sull'insonnia, proprie degli specialisti delle malattie del sonno (AIMS), e la realtà dell'attività sul territorio e del paziente che si presenta nell'ambulatorio del MMG.

Sinossi del progetto

Le necessità epidemiologiche e cliniche di una *Consensus* sull'insonnia

L'insonnia è una malattia ampiamente diffusa a livello mondiale e ha importanti ripercussioni socioeconomiche.

In Italia, gli studi epidemiologici Morfeo 1 e Morfeo 2 hanno offerto un quadro dettagliato sull'impatto dell'insonnia nella popolazione che si rivolge al medico di medicina generale (MMG) per un problema di salute.

L'insonnia si presenta con:

- elevata prevalenza (66%);
- importante riduzione della qualità della vita;
- frequente concomitanza con diverse altre patologie di cui influenza la prognosi;
- rischio di cronicizzazione e incremento della gravità;
- sensibile impiego delle risorse sociosanitarie.

Nonostante questa situazione, soltanto il 16% degli insonni segue una terapia, la quale è spesso somministrata da oltre 3 anni senza che l'evoluzione della malattia sia valutata. A peggiorare il quadro contribuisce il riscontro della diffusa tendenza all'auto-

somministrazione di farmaci per l'insonnia, più frequente nei pazienti che percepiscono una scarsa risposta terapeutica.

Nel nostro Paese, la gestione diagnostico-terapeutica risulta buona, tuttavia presenta alcune aree suscettibili di miglioramento. Tra queste, probabilmente, l'applicazione di un protocollo diagnostico e terapeutico specifico per questo scenario, che deve tenere in considerazione le condizioni successivamente descritte.

Perché una condivisione tra MMG e Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)?

Le indagini osservative Morfeo 1 e Morfeo 2 hanno rilevato come il MMG sia l'esperto sanitario che meglio può identificare l'insonnia e pertanto contribuire al miglioramento della sua gestione; contemporaneamente esse hanno dimostrato che il MMG ha l'abilità e la competenza per arrivare anche a una gestione raffinata dell'insonnia.

Finora sono state stilate e pubblicate numerose *Consensus* o linee guida, di elevato profilo scientifico, ma redatte unicamente dagli specialisti. Si tratta di raccolte sistematiche di indicazioni che classificano le malattie del sonno, illustrano le indagini strumentali da eseguire e spiegano le strategie terapeutiche da adottare; tuttavia, per quanto questi testi siano precisi e preziosi, essi spesso adottano un approccio che difficilmente può coesistere con la pratica clinica quotidiana del MMG. Nella realtà italiana (situazione probabilmente sovrapponibile ad altri Paesi occidentali), il MMG ha infatti a disposizione poco tempo per farsi raccontare dal paziente il motivo della visita, formulare una diagnosi e indicare una soluzione terapeutica. Ciò perché l'attività del MMG non è principalmente focalizzata al *problem searching* (ricerca di problemi), ma piuttosto al *problem solving* (soluzione dei problemi). Posto di fronte a una precisa richiesta di aiuto, attua un processo terapeutico in base alle informazioni fornite spontaneamente dal paziente.

Una *Consensus* potrebbe, pertanto, essere lo strumento giusto per inserire alcune modifiche all'attuale gestione dell'insonnia sul territorio italiano.

La nuova *Consensus* può risultare un reale strumento di lavoro soltanto se prende in considerazione tre fattori:

- la conoscenza dell'attuale situazione nazionale nella gestione ambulatoriale dell'insonnia da parte del MMG;
- le conoscenze attuali e precise dell'insonnia;
- la conoscenza dell'attività sul territorio e del malato che si presenta nell'ambulatorio del MMG.

Sulla base di questi elementi nasce questa *Consensus*, concepita come il frutto di un lavoro in doppia collaborazione tra MMG (esperti del territorio) e AIMS (esperti del sonno). Essa si propo-

ne come uno strumento realmente utilizzabile nell'attività quotidiana del MMG, mirato a modificare positivamente la gestione dell'insonnia sul territorio.

Elementi utili per la gestione ambulatoriale dell'insonnia

I seguenti elementi di gestione diagnostica e terapeutica proposti dallo *Steering Committee* sono emersi dopo le votazioni di 695 MMG, durante le riunioni inserite nel programma di educazione continua in medicina accreditato dal Ministero della Salute, che hanno identificato nei seguenti *statements* quelli utili e applicabili, nell'attività clinica quotidiana, per una migliore gestione dell'insonnia:

- l'insonnia dovrebbe essere sempre diagnosticata se il paziente si lamenta spontaneamente e trattata sebbene non espressamente richiesto;
- l'insonnia dovrebbe essere sempre ricercata e trattata in concomitanza di patologie psichiatriche e internistiche;
- l'insonnia dovrebbe essere sempre ricercata in concomitanza di disturbi dell'umore;
- l'insonnia può essere gestita prevalentemente dal MMG;
- la causa di insonnia dovrebbe sempre essere ricercata per la gestione diagnostica e terapeutica;
- è preferibile utilizzare gli ipnotici a emivita breve;
- è preferibile utilizzare gli ipnotici non-benzodiazepinici per la maneggevolezza. Gli ipnotici benzodiazepinici devono essere indicati in situazioni specifiche;
- in caso di depressione è preferibile utilizzare gli ipnotici non-benzodiazepinici;
- è preferibile utilizzare gli ipnotici con formulazione in compresse;
- l'evoluzione dell'insonnia e della sua terapia deve essere rivalutata nel tempo;
- l'autogestione della terapia deve essere sconsigliata ed evitata;
- in caso di inefficacia del farmaco ipnotico la dose consigliata non deve essere aumentata, ma bisogna modificare la terapia o rivalutare la diagnosi.

Introduzione

L'insonnia è l'esperienza di un sonno insufficiente o di scarsa qualità descritto da uno o più di questi sintomi: difficoltà a iniziare o mantenere il sonno, risveglio precoce mattutino e sonno poco ristoratore. Oltre ai sintomi notturni, definiti indicatori dell'insonnia, sono spesso presenti disturbi diurni come astenia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e irritabilità, che possono avere importanti effetti negativi sulla salute e sulla qualità della vita. Se l'insonnia presenta solo i sintomi notturni è definita "in-

sonnia di primo livello”, se questi sono invece accompagnati da manifestazione diurne si descrive come “insonnia di secondo livello”.^[1]

Negli USA, circa il 33% degli adulti che hanno risposto a uno studio telefonico *random* (n = 100) ha riportato un disturbo del sonno^[2] e nel 9% il problema era abituale. In Europa, la prevalenza di insonnia severa è calcolata tra il 4 e il 22%^[3,4] e la sua durata media varia da 2 a 6 anni. In Giappone, grazie a uno studio condotto su 3030 soggetti si rileva una prevalenza di insonnia paragonabile a quella della popolazione occidentale.^[5] La prevalenza dell'insonnia potrebbe anche essere più alta nella popolazione afferente ai MMG, in quanto le patologie concomitanti, che inducono il paziente a richiedere il consulto medico, potrebbero determinare o incrementare l'insonnia.

L'insonnia può inoltre influenzare il decorso delle malattie concomitanti. Uno studio epidemiologico ha osservato che gli insonni hanno una probabilità 4,5 volte maggiore di presentare sintomi depressivi rispetto ai non insonni. Inoltre, i pazienti insonni pur senza disturbi psichiatrici presentano un elevato rischio di manifestare depressione maggiore entro 3,5 anni dall'esordio dell'insonnia.^[6]

L'utilizzo delle risorse del sistema sanitario è più elevato nei pazienti con insonnia severa rispetto a quelli senza insonnia,^[7] indipendentemente dalla presenza di disturbi psichiatrici o malattie somatiche croniche; inoltre, l'insonnia è accompagnata da un numero maggiore di giorni di inabilità per problemi di salute.^[7]

Età, reddito, durata dell'insonnia e grado di malessere fisico sono i fattori che influenzano il paziente nella decisione di richie-

dere l'intervento del MMG per l'insonnia.^[8] Tuttavia, anche qualora richiedano il suo intervento, molti pazienti con insonnia non sono gestiti efficacemente. Infatti, nonostante la sua prevalenza e gli importanti effetti sulla qualità della vita, l'insonnia riceve scarsa attenzione da parte delle autorità sanitarie e dei medici.^[9]

Tra il 2000 e il 2003 sono state condotte due indagini osservazionali, gli studi Morfeo 1^[10] e Morfeo 2,^[11] nell'ambito dei progetti formativi organizzati su scala nazionale dall'AIMS con i MMG, per valutare con maggiore precisione i dati epidemiologici in Italia. Lo studio Morfeo 1 (Tabella I) ha rilevato la prevalenza e le caratteristiche dell'insonnia nei pazienti che si rivolgono al MMG, mentre lo studio Morfeo 2 (Tabella II) ha consentito una valutazione capillare della gestione del paziente insonne da parte del MMG. Entrambi gli studi hanno evidenziato come anche in Italia l'insonnia abbia un'elevata prevalenza e un alto impatto sociosanitario. La gestione diagnostico-terapeutica è buona, ma presenta alcune aree suscettibili di miglioramento.

Come modificare la situazione?

Probabilmente occorre applicare un protocollo diagnostico e terapeutico specifico per questo scenario, che deve tenere in considerazione i seguenti elementi:

- numerose *Consensus* o linee guida di elevato profilo scientifico sono già disponibili,^[12-18] ma, essendo state redatte unicamente da specialisti, contengono le raccomandazioni che gli esperti del sonno rivolgono al MMG; per quanto questi testi siano precisi e preziosi, spesso adottano un approccio che difficilmente

Tabella I. Studio Morfeo 1: situazione dell'insonnia in Italia – risultati rilevanti

- 738 MMG partecipanti
- 3284 pazienti valutati
- Prevalenza dell'insonnia:
 - pazienti insonni con disturbi diurni: 44%, insonnia di II livello
 - pazienti con alterazione degli indicatori del sonno: 20%, insonnia di I livello
- Prevalenza delle patologie internistiche concomitanti più frequenti negli insonni:
 - sistema cardiovascolare: 37,3% nell'insonnia di I livello e 29,8% nell'insonnia di II livello
 - sistema muscoloscheletrico e connettivo: 26,1% nell'insonnia di I livello e 27% nell'insonnia di II livello
 - sistema digerente: 17% nell'insonnia di I livello e 15,3% nell'insonnia di II livello
- Prevalenza di disturbi dell'umore concomitanti con l'insonnia: 47% nell'insonnia di I livello e 70% nell'insonnia di II livello
- Differenze tra soggetti non insonni (SNI) e insonni (SI), in termini di qualità della vita e utilizzo delle risorse sanitarie:
 - visite mediche e consultazioni telefoniche con il MMG: SNI: 55%; SI: 69%
 - esami strumentali e di laboratorio: SNI: 37%; SI: 46%
 - giorni di assenteismo nei 2 mesi precedenti (media): SNI: 1,37; SI: 2,14
 - punteggi sulla qualità della vita: peggiore nei SI (p < 0,05)
- Solo il 16% degli insonni assume farmaci per i disturbi del sonno

Tabella II. Studio Morfeo 2: gestione dell'insonnia da parte dell'MMG – risultati rilevanti

- 582 MMG partecipanti
- 26.919 pazienti sottoposti a *screening*
- 10.992 pazienti insonni valutati
- 2755 pazienti insonni utili ai fini statistici
- Prevalenza dei pazienti insonni: 40,8%
- Nel paziente insonne si rilevano:
 - difficoltà ad addormentarsi*: 70%
 - disturbi diurni (si sente stanco** e poco riposato al risveglio): 65%
 - risvegli notturni con difficoltà a riaddormentarsi*: 63%
 - risveglio precoce al mattino senza riaddormentamento*: 58%
- Nel 91,5% dei casi, sono presenti 2 o più indicatori nello stesso soggetto
- Tra i pazienti che si rivolgono al MMG si riscontra un'alta prevalenza di insonnia di durata > 1 anno (67%), ricorrente > 1 volta alla settimana (65,4%) e accompagnata da sintomi diurni (65%)
- Circa 2/3 dei pazienti con sintomi di insonnia sono insoddisfatti del proprio sonno

Risultati

- Un bassa percentuale di pazienti insonni è in trattamento. I motivi:
 - sottovalutazione da parte del paziente (problema poco rilevante o rifiuto dei farmaci): 76%
 - il MMG non ritiene necessaria la terapia specifica: 11%
- Il 70% dei pazienti in trattamento non risponde alla terapia farmacologica
- Nel 27% dei pazienti *non responders* si prosegue la stessa terapia nella speranza di un'efficacia tardiva e nel 26% si aumenta la posologia
- Il 32% dei pazienti utilizza un farmaco ansiolitico per indurre ipnosi
- L'8% si affida all'autoprescrizione
- Nel 44% dei casi il periodo di trattamento supera i 3 anni, senza un adeguato monitoraggio del *follow-up*

* Indicatori notturni dell'insonnia.

** Indicatore diurno.

può coesistere con la pratica clinica quotidiana di chi opera in un ambulatorio di medicina generale;

- il MMG è la figura sanitaria che meglio può svolgere il lavoro di *screening* e, in particolare in Italia, ha l'abilità e la competenza per giungere a una gestione corretta dell'insonnia;
- il MMG ha a disposizione poco tempo per farsi raccontare dal paziente il motivo della visita, formulare una diagnosi e indicare una soluzione terapeutica, perché la sua attività non è in prima istanza dedicata al *problem searching* (ricerca di problemi), ma al *problem solving* (trovare la soluzione ai problemi). Posto di fronte a una precisa richiesta di cura, attua un processo terapeutico che si riferisce principalmente alle informazioni fornite spontaneamente dal paziente e non necessariamente indagate attraverso un'intervista strutturata.

Pertanto, per migliorare la gestione dell'insonnia sarebbe di grande aiuto un nuovo protocollo diagnostico-terapeutico, una

Consensus pragmatica e innovativa che rappresenti un reale strumento di lavoro prendendo in considerazione tre fattori:

- la conoscenza dell'attuale situazione nazionale nella gestione ambulatoriale dell'insonnia da parte del MMG (elementi presenti negli studi Morfeo 1 e Morfeo 2);
- le conoscenze attuali e precise sull'insonnia (competenza propria degli specialisti delle malattie del sonno, AIMS);
- la conoscenza dell'attività sul territorio e del malato che si presenta nell'ambulatorio del MMG (cultura ed esperienza professionale proprie del MMG).

Sulla base di questi elementi nasce questa *Consensus*, che si pone l'obiettivo di essere uno strumento realmente utilizzabile nell'attività quotidiana del MMG, per modificare positivamente la gestione dell'insonnia sul territorio.

Per conseguire questi obiettivi è indispensabile che la *Consensus* sia frutto di un lavoro di collaborazione tra MMG (esperti del territorio) e AIMS (esperti del sonno).

Le riunioni che hanno fornito le decisioni dei MMG sono inoltre state inserite nel programma di educazione continua in medicina accreditato dal Ministero della Salute per garantire un ulteriore rigore metodologico.

Materiali e metodi

Organismi della *Consensus*

La *Consensus* è stata strutturata attraverso il lavoro di tre organismi operativi (Figura 1):

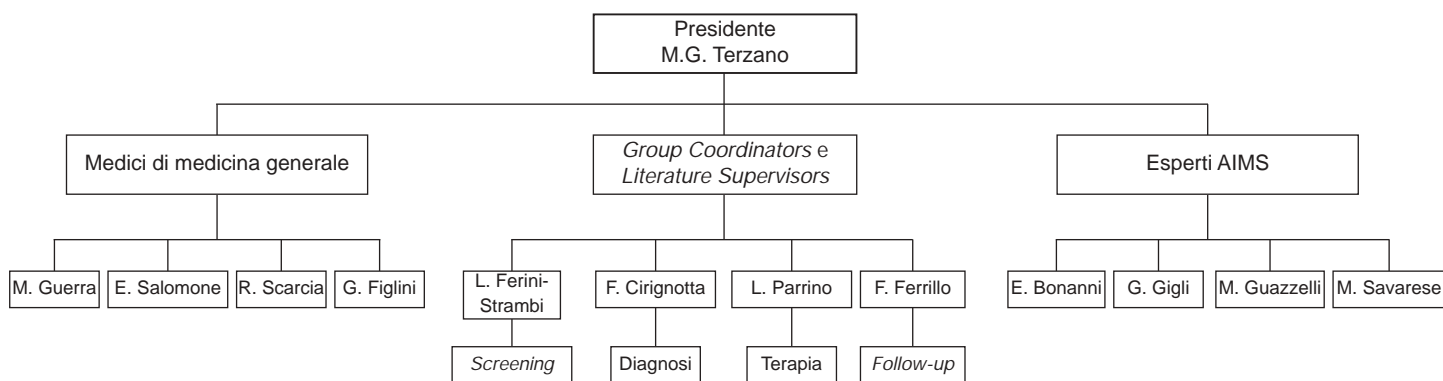
- *Steering Committee* (9 specialisti e 4 MMG);
- *Advisory Board* (53 specialisti dei 20 centri AIMS);
- medici di medicina generale (695).

Steering Committee (SC)

- Obiettivi: provvedere all'organizzazione scientifica della *Consensus*.
- Composizione: presidente, 4 *group coordinators*, gruppo di controllo costituito da 4 MMG nominati dall'Ordine dei Medici di quattro province italiane e da 4 specialisti nominati dal Consiglio Direttivo dell'AIMS (la selezione si è basata sul riconoscimento generale della loro esperienza nel campo dell'insonnia, sulla rappresentatività professionale e sulla capacità di lavorare in gruppo).
- Tempi di lavoro: dicembre 2003-ottobre 2004.

Advisory Board

- Obiettivi: valutazione, revisione e approvazione delle proposte dello SC.



Lo *Steering Committee* ha proposto i possibili *statements* (oltre 300) da sottoporre per valutazione all'*Advisory Board*



Advisory Board (53 specialisti)
I centri AIMS hanno valutato, selezionato e modificato gli *statements*, riducendoli a quelli che sono stati presentati nelle riunioni sul territorio



Medici di medicina generale (695)
Durante le riunioni i MMG hanno scelto, in base a votazioni di maggioranza, gli *statements* ritenuti più adatti/utili nell'attività quotidiana dell'ambulatorio

Fig. 1. Partecipanti al progetto: persone e tempi.

- Composizione: 53 esperti in medicina del sonno afferenti ai venti centri AIMS, con competenze neuropsichiatriche.
- Tempi di lavoro: dicembre 2003-ottobre 2004.

Medici di medicina generale

- Obiettivi: scegliere, attraverso votazione, le proposte dei gruppi di lavoro che risultino utili per migliorare la gestione dell'insonnia e realmente applicabili nella quotidianità clinica del territorio.
- Composizione: da parte dei centri AIMS costituenti l'*Advisory Board* sono stati distribuiti inviti a oltre 2400 MMG (circa il 5% dei MMG in Italia) per partecipare alle riunioni del progetto. Hanno aderito alla proposta in 695 (circa l'1,3% dei MMG in Italia).
- Tempi di lavoro: maggio e giugno 2004, nelle riunioni all'interno del programma di educazione continua in medicina, accreditato dal Ministero della Salute.

Obiettivi della *Consensus*

Gli obiettivi principali sono stati identificare le informazioni (elementi conoscitivi) e gli elementi clinici sull'insonnia (elementi

procedurali) e selezionare un numero di *statements*, ossia di affermazioni, sulle modalità di approccio diagnostico-terapeutico all'insonnia (elementi decisionali) da sottoporre alla validazione dei MMG, a cui gli esperti del sonno hanno preventivamente fornito gli elementi conoscitivi e procedurali, per costituire un protocollo diagnostico-terapeutico utilizzabile sul territorio.

- Processo di lavoro
 - Livello conoscitivo: aggiornamento del MMG sulle caratteristiche epidemiologiche del disturbo, sulle manifestazioni cliniche più significative e sulla terapia.
 - Livello procedurale: informazione del MMG sulla gestione ordinaria, che include anamnesi, ricerca di segni e sintomi, approccio terapeutico e *follow-up*.
 - Livello decisionale: scelta da parte del MMG delle operazioni più idonee per ottimizzare la gestione del paziente insonne.
- I contenuti conoscitivi e procedurali sono stati inseriti in quattro aree tematiche: *screening*, diagnosi, terapia, *follow-up*.

Gli elementi ritenuti rilevanti e assolutamente necessari sono:

- *screening*: distinguere l'insonnia dalle altre patologie del sonno;

- diagnosi: 1) distinguere i sintomi notturni, riconoscere le ripercussioni diurne, le complicanze e le comorbidità; 2) identificare alcune forme di insonnia legate ad altri disturbi del sonno [es. sindrome delle gambe senza riposo (*restless legs syndrome*, RLS), sindrome delle apnee ostruttive (*sleep apnea syndrome*, SAS), disturbi del ritmo circadiano, mioclonie notturne (*periodic leg movements*, PLM)]; 3) identificare l'insonnia come elemento che influenza la prognosi delle patologie concomitanti;
- terapia: conoscere il repertorio farmacologico dei farmaci ipnotici, al fine di poter scegliere in base agli obiettivi terapeutici (capacità di selezionare il farmaco in base alle necessità specifiche della malattia);
- *follow-up*: essere consapevoli del fatto che l'insonnia deve essere monitorata nel tempo come qualsiasi altra malattia, al fine di apportare gli opportuni aggiustamenti terapeutici. Elementi di valutazione sono: terapia, regolarità dei controlli, fenomeni di tolleranza, segni di dipendenza, incremento posologico autonomo del paziente, autosomministrazione.

Nella prima riunione dello SC sono state stabilite le modalità operative per il raggiungimento della *Consensus* secondo le seguenti tappe procedurali e di tempistica:

- individuazione di quattro aree tematiche (*screening*, diagnosi, terapia, *follow-up*);
- assegnazione di ciascuna area tematica a un coordinatore;
- consultazione della letteratura internazionale pertinente al settore assegnato con l'individuazione di *statements* confortati dall'*Evidence Based Medicine*, ma integrati sulla base dell'esperienza professionale del singolo coordinatore;
- valutazione da parte dello SC degli *statements* (totale 300, suddivisi nelle quattro aree tematiche) preparati dai coordinatori sulla base delle competenze personali e delle esperienze e opinioni dei singoli membri dello SC che conciliavano due tipi di esperienze: quella dei MMG e quelli degli specialisti di medicina del sonno. La selezione è stata effettuata basandosi sull'approvazione minima dei due terzi dei partecipanti;
- selezione da parte dello SC degli *statements* da sottoporre successivamente all'approvazione dei responsabili e dei delegati dei centri di medicina del sonno accreditati dall'AIMS;
- suddivisione degli *statements* in tre categorie: conoscitiva, procedurale e decisionale;
- sono stati effettuati quattro momenti di interazione e di confronto tra SC e i venti centri del sonno che hanno partecipato al progetto (metodo *Delphi revised e group process model*): tre attraverso riunioni; uno mediante consultazione per posta elettronica.
 - Prima riunione: presentazione del progetto e condivisione del processo di attività.
 - Seconda riunione: valutazione globale degli *statements*.
 - Prima interazione attraverso la posta elettronica: rivalutazione

zione degli *statements* decisionali da presentare nelle riunioni sul territorio e riduzione del loro numero da 300 a 38.

- Terza riunione: selezione degli *statements*, effettuata tramite votazione con una maggioranza minima del 60% dei votanti, e definizione del testo finale della *Consensus*:
 - trasformazione degli *statements* prescelti in forma di domanda (Vero/Falso-Sì/No) e unificazione in due gruppi: *screening*/diagnosi e terapia/*follow-up*;
 - riunioni periferiche in 17 sedi su tutto il territorio nazionale articolate in due momenti: 1) esposizione, da parte degli specialisti dei centri AIMS, della metodologia e illustrazione dei principi conoscitivi, procedurali e decisionali ai MMG; 2) votazione, mediante telerisponditore collegato a computer per rispondere alle domande poste;
 - incontro finale dello SC, che analizza e valuta i dati emersi dalle votazioni e prepara un *report* conclusivo.

Elementi decisionali

Domande sottoposte ai MMG nelle riunioni periferiche

Trentotto domande suddivise nelle quattro aree tematiche *screening*, diagnosi, terapia e *follow-up* (12 per i temi *screening*/diagnosi e 26 per i temi terapia/*follow-up*) sono state sottoposte a voto durante le riunioni periferiche (Tabella III).

Le domande sono state sempre precedute dalla frase: "Siete d'accordo con questa affermazione e la ritenete utile per la gestione ambulatoriale dell'insonnia?".

Seguiva la domanda con un breve commento. Un esempio: "La presenza d'insonnia deve essere sempre ricercata nei pazienti che si presentano in ambulatorio" (patologia che merita lo *screening* assoluto).

I MMG avevano la possibilità di rispondere Vero (o Sì), nel caso fossero d'accordo con l'affermazione, oppure Falso (o No), nel caso non la condividessero.

Analisi statistica

Mediante l'analisi della probabilità, con ipotesi nulla $p = 0,5$, cioè non differenza fra la risposta sì e quella no, e sulla base della numerosità del campione votante (695 MMG), è stato calcolato l'intervallo fiduciale per valutare una differenza statisticamente significativa fra le percentuali di risposte Sì e No (o Vero e Falso); esso è risultato compreso fra 0,4621 e 0,5379, corrispondente a percentuale di voti Sì pari a 46,21 contro 53,79 No (o viceversa). Inoltre, stratificando i votanti per area geografica (Nord-Centro-Sud) è stata applicata l'analisi della varianza per individuare eventuali differenze fra i gruppi.

Tabella III. Elenco delle domande sottoposte ai MMG nelle riunioni periferiche**Domande inerenti lo screening e la diagnosi**

- La presenza d'insonnia deve essere sempre ricercata nei pazienti che si presentano in ambulatorio (patologia che merita lo *screening* assoluto)?
- L'insonnia deve essere diagnosticata e gestita solo se il paziente si lamenta spontaneamente (patologia rilevante solo se percepita dal paziente)?
- L'insonnia deve essere diagnosticata e gestita solo se ha conseguenze diurne (sono i disturbi diurni che realmente determinano conseguenze sociosanitarie)?
- L'insonnia può essere gestita sempre dal MMG (non esistono situazioni in cui l'insonnia non possa essere diagnostica e trattata dal MMG)?
- L'insonnia può essere gestita prevalentemente dal MMG (ai centri di medicina del sonno sono demandati i casi particolari)?
- L'insonnia deve essere gestita prevalentemente dal centro di medicina del sonno (l'insonnia in termini diagnostici e terapeutici ha implicazioni difficilmente gestibili dal MMG)?
- La presenza di insonnia deve essere sempre ricercata in caso di concomitanza con altre malattie internistiche o psichiatriche (l'insonnia merita lo *screening* in caso di patologie concomitanti)?
- L'insonnia deve essere sempre trattata in presenza di altre malattie internistiche o psichiatriche (l'insonnia può influenzare la prognosi e il decorso di eventuali malattie concomitanti)?
- L'eziologia dell'insonnia deve essere sempre ricercata (determinante per la diagnosi, la scelta della terapia e la prognosi)?
- In presenza di disturbi dell'umore deve essere sempre valutata la presenza di insonnia (l'insonnia è un fattore prognostico molto rilevante per i disturbi dell'umore)?

Domande inerenti la terapia e il follow-up

- L'insonnia deve essere sempre trattata (l'insonnia di I livello o di recente insorgenza può cronicizzare/aggravarsi)?
- L'insonnia deve essere trattata solo in presenza di disturbi diurni (insonnia di II livello) [l'insonnia va trattata quando compromette la qualità della vita]?
- L'insonnia deve essere trattata farmacologicamente solo se lo richiede il paziente (l'insonnia non è una malattia ma un sintomo da trattare su richiesta)?
- Per la scelta dell'intervento terapeutico più idoneo dell'insonnia è necessario identificare, quando possibile, le cause dell'insonnia (gli ipnotici hanno attività differenti e quindi la terapia deve essere mirata)?
- Per la scelta dell'intervento terapeutico dell'insonnia non è necessario identificare le cause dell'insonnia (gli ipnotici hanno la medesima attività)?
- L'insonnia deve essere sempre trattata in caso di patologie concomitanti, internistiche o psichiatriche (l'insonnia può peggiorare la prognosi delle malattie concomitanti)?
- L'insonnia deve essere sempre trattata in caso di depressione concomitante (l'insonnia può peggiorare in modo rilevante la prognosi delle malattie concomitanti, solo nel caso di disturbi psichiatrici ma non internistici)?
- In caso di insonnia associata a depressione il farmaco ipnotico benzodiazepinico deve essere utilizzato con cautela (il farmaco ipnotico benzodiazepinico può interferire sui disturbi dell'umore e con la terapia antidepressiva)?
- In caso di insonnia associata a depressione non deve essere utilizzato il farmaco ipnotico benzodiazepinico (l'effetto del farmaco ipnotico benzodiazepinico sui disturbi dell'umore compromette la prognosi della depressione)?
- In caso di insonnia associata a depressione deve essere utilizzato il farmaco ipnotico non-benzodiazepinico (preferenza per il farmaco ipnotico non benzodiazepinico, in quanto ha un minore impatto sui disturbi dell'umore)?
- Nella scelta dell'ipnotico deve essere privilegiato quello a emivita breve (l'azione ipnotica è inutile/dannosa al mattino)?
- Non esistono sostanziali differenze tra farmaci sulla base dell'emivita (l'emivita non è una componente determinante dell'efficacia/tollerabilità del farmaco)?
- I farmaci non-benzodiazepinici sono sempre da preferire per la loro maneggevolezza. I farmaci benzodiazepinici sono da utilizzare in casi specifici di insonnia (preferire l'impiego di farmaci con un migliore profilo di tollerabilità)?
- Nella scelta dell'ipnotico non è necessario distinguere tra farmaci benzodiazepinici e non-benzodiazepinici (non esiste differenza tra le due classi farmacologiche per quanto riguarda i meccanismi d'azione e gli effetti clinici)?
- È preferibile la somministrazione del farmaco ipnotico in forma di compresse (le compresse comportano un minore rischio di incremento soggettivo della dose)?
- Nella scelta del farmaco ipnotico, la diversa formulazione gocce/compresse non è un fattore rilevante (gocce/compresse comportano il medesimo rischio di incremento soggettivo della dose)?
- L'evoluzione e la terapia dell'insonnia non devono essere valutate nel tempo (patologia da considerare di tipo "sintomatico" che si esaurisce spontaneamente)?
- L'evoluzione e la terapia dell'insonnia devono essere sempre valutate nel tempo (l'insonnia è una malattia reale che deve essere monitorata nel tempo)?
- La terapia con gli ipnotici deve sempre essere rivalutata (l'esito terapeutico deve essere verificato sempre)?
- La terapia con gli ipnotici deve essere rivalutata in caso di farmaci benzodiazepinici (i farmaci benzodiazepinici necessitano di un monitoraggio nel tempo)?
- La terapia con gli ipnotici deve essere rivalutata in caso di farmaci non-benzodiazepinici (i farmaci non-benzodiazepinici necessitano di un monitoraggio nel tempo)?
- In caso di mancata risposta al farmaco si deve aumentare la dose (non esiste un effetto soglia oltre il quale l'ipnotico agisce)?
- In caso di mancata risposta al farmaco si deve cambiare il farmaco (esiste un differente effetto terapeutico tra gli ipnotici)?
- In caso di mancata risposta al farmaco si deve rivedere la diagnosi (tutti gli ipnotici sono efficaci alla dose consigliata, quindi esiste probabilmente una diagnosi non corretta)?
- Il medico deve sconsigliare l'autosomministrazione e l'autogestione del farmaco ipnotico (la gestione spontanea della terapia ipnotica può determinare seri problemi al paziente)?
- Il paziente può gestire autonomamente la terapia ipnotica (la gestione spontanea della terapia ipnotica non determina seri problemi al paziente)?

Come descritto nella sezione Materiali e metodi, era indispensabile procedere con l'aggiornamento sull'insonnia per fornire le conoscenze sulle quali il MMG potesse esprimere il proprio parere attraverso la votazione. La scelta del MMG ha consentito di identificare e selezionare gli elementi utili nella gestione ambulatoriale dell'insonnia sul territorio. L'*up-date* necessario sull'insonnia è stato fornito in due livelli – conoscitivo e procedurale – suddiviso in quattro aree tematiche.

Di seguito sono esposti i dati essenziali delle quattro aree tematiche presentati ai MMG durante le 17 riunioni sul territorio.

Screening e diagnosi

Spesso l'insonnia non viene identificata tempestivamente. La causa del mancato riconoscimento dell'insonnia dipende dal fatto che più della metà dei pazienti affetti da insonnia tende a non riferire il disturbo al proprio medico curante. Uno studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riscontrato che meno del 50% degli insonni viene identificato dal proprio medico di base e diverse altre indagini hanno confermato che il non riconoscimento dell'insonnia si approssima ai due terzi dei pazienti che ne sono affetti.^[19] Nel 1995, uno studio rappresentativo tedesco riportava che solo il 17% delle persone sofferenti di insonnia da meno di 2 anni e il 49% di quelle con una più lunga durata di malattia consultavano il medico curante per questo problema.^[20] Un'indagine del 1997, su un campione rappresentativo della popolazione generale italiana costituito da 10.000 soggetti, ha confermato la tendenza a non comunicare al medico il problema dell'insonnia anche quando era frequente, poiché non gli si attribuiva la qualifica di malattia considerandolo alla stregua di una caratteristica personale; quando si affrontava il problema, ci si rivolgeva al medico di famiglia spesso nell'ambito di una consultazione per altri disturbi,^[21] come già rilevato da Dement et al.^[22] In caso di patologie che con l'insonnia hanno un rapporto di influenza reciproca, il MMG dovrebbe specificamente indagare la concomitanza del disturbo del sonno. L'insonnia, infatti, può accompagnare numerose malattie psichiatriche, internistiche, cardiovascolari e neurologiche influenzandone la prognosi; pertanto, un riconoscimento e una corretta gestione del disturbo del sonno conferiscono una maggiore probabilità di successo all'approccio terapeutico della malattia concomitante.

La diagnosi di insonnia è un processo sequenziale nel corso del quale sono raccolte informazioni sui molteplici aspetti che concorrono a produrre un disturbo del sonno nel singolo paziente; queste informazioni, valutate e tarate dal senso clinico e dalle conoscenze scientifiche del medico, saranno fondamentali per individuare la causa dell'insonnia e la strategia terapeutica.

Informazioni generali

Il percorso diagnostico inizia con la raccolta di informazioni generali che caratterizzano il paziente.

- **Età.** L'età può determinare diversi disturbi del sonno. L'adolescenza causa spesso deprivazione cronica di sonno per errate abitudini di vita (attività di studio o ludiche protratte fino a tarda ora associate a necessità di risveglio mattutino precoce per ottemperare agli obblighi scolastici); la persona di circa trent'anni è spesso sottoposta a stress lavorativo; il sonno della donna può subire modificazioni durante la menopausa; l'anziano dorme male a causa di malattie organiche, di un disagio legato all'emarginazione sociale e di preoccupazioni per il proprio stato di salute, o di disturbi primitivi del sonno quali il mioclono notturno e la sindrome delle gambe senza riposo, o di disturbi del ritmo circadiano (sindrome da fase di sonno anticipata) causati da alterazioni cronobiologiche su base degenerativa tipiche dell'età involutiva.
- **Attività lavorativa.** Un'attività lavorativa di tipo turnista può avere gravi ripercussioni sul sonno.
- **Stress psicosociali e disturbi psicologici.** Disagi nella situazione affettiva e coniugale, eventuali preoccupazioni per i propri familiari, perdita di una persona cara o del posto di lavoro, difficoltà nei rapporti interpersonali, conflittualità nella vita lavorativa, cambiamenti nello stile di vita (sia positivi che negativi, sia in atto sia realizzabili in un futuro immediato) possono indurre una condizione di stress molto intenso e acuto (es. un lutto) o di più lieve entità ma cronico (es. conflitti nella vita coniugale o lavorativa). Lo stress si associa sempre a una condizione di *hyperarousal* che si oppone al sonno causando insonnia. Analogamente, disturbi della sfera psichica quali la depressione o l'ansia possono influenzare negativamente il sonno.

Caratteristiche dell'insonnia

L'insonnia è l'esperienza di un sonno insufficiente o di scarsa qualità espressa da sintomi notturni (indicatori notturni dell'insonnia) e da eventuali disturbi diurni (indicatori diurni dell'insonnia). Il MMG deve essere in grado di identificare la presenza di entrambi.

Indicatori notturni dell'insonnia

- Difficoltà frequente all'addormentamento.
- Risvegli notturni frequenti con difficoltà al riaddormentamento.
- Risvegli precoci al mattino con impossibilità al riaddormentamento.
- Cattiva qualità del sonno notturno, che è percepito come scarsamente ristoratore.

Indicatori diurni dell'insonnia

- Astenia.
- Disturbi dell'attenzione e della memoria.
- Ansia e irritabilità.
- Depressione.
- Sonnolenza.

È fondamentale raccogliere informazioni sulle conseguenze diurne dell'insonnia: il paziente spesso segnala stanchezza, disturbi dell'umore, riduzione del rendimento e ansia anticipatoria per la successiva notte insonne. Il sintomo sonnolenza diurna, che sarebbe logico aspettarsi in caso di mancanza di sonno, non è invece molto frequente negli insonni, probabilmente a causa di una condizione di *hyperarousal* o eccitazione fisiologica che si crea in questi pazienti.

Biotipo (ipnotipo)

- Bisogno personale di sonno (ore di sonno, necessità di siesta).
- Ritmo sonno-veglia (tipologia cronobiologica: gufo o allodola).

L'insonnia può essere definita come la percezione da parte del paziente di un sonno insufficiente e/o di scarsa qualità e, pertanto, non soddisfacente; trattandosi di un'esperienza soggettiva, essa non può essere diagnosticata solo se c'è un obiettivo deficit di tempo totale di sonno notturno, poiché non esiste un numero standard di ore di sonno per definire un sonno "normale". Il bisogno personale di sonno è infatti variabile da un individuo all'altro. Un individuo che dorme un numero di ore apparentemente alto ma non è soddisfatto della qualità del suo sonno è comunque un insonne, mentre, all'opposto, una persona che si lamenta con il suo medico curante di dormire poche ore ma non presenta alcun disturbo diurno non è da considerare insonne ma breve dormitore, e il suo unico problema è come impiegare proficuamente le ore di veglia che la notte gli regala.

Inoltre, tutte le volte che il paziente lamenta un sonno non riposante, nonostante una durata apparentemente adeguata, si deve pensare a un'alterazione della macro- o della microstruttura del sonno legata a fattori organici (apnee, movimenti periodici, dolori) o ambientali (rumori, temperatura).

Tipi di insonnia e possibili cause

L'insonnia può essere classificata in base a durata, gravità ed eziologia (vedi Box a pagina 13).

Durata

- Insonnia occasionale.
- Insonnia insorta recentemente (meno di 1 mese).
- Insonnia persistente o cronica (più di 1 mese).

Esordio ed evoluzione dell'insonnia

Una domanda fondamentale da porre al paziente è "Quando è iniziata l'insonnia?".

Ciò permetterà non soltanto di stabilire se si tratta di un'insonnia "di recente insorgenza" (meno di 1 mese) o di un'insonnia "cronica" (che dura da più di 1 mese), ma anche di correlare l'insonnia con eventi o situazioni nella vita del paziente che possono averla scatenata.

L'insonnia di recente insorgenza è spesso correlata a una situazione "disturbante"; più frequentemente si tratta di situazioni spiacevoli come un lutto familiare, la perdita del posto di lavoro, la notizia della malattia di un congiunto, contrasti in famiglia o con i vicini ecc. Talora il disturbo del sonno compare in relazione a un'aspettativa e in risposta a un'intensa emozione positiva, per esempio il matrimonio o una promozione sul lavoro, oppure a condizioni in cui ci si mette alla prova come un esame, un concorso, una gara sportiva.

L'insonnia "situazionale" può esaurirsi spontaneamente, ma può anche trasformarsi in una forma cronica di insonnia detta "psicofisiologica", sostenuta da meccanismi acquisiti di condizionamento negativo legati al sonno.

Quanto detto sottolinea la necessità di non sottovalutare un'insonnia di recente insorgenza e di non procrastinare troppo a lungo l'intervento terapeutico.

Criterio di gravità

La gravità dell'insonnia è legata alla frequenza della manifestazione, quindi al numero di notti a settimana durante le quali il paziente dorme male. La durata totale del sonno, sebbene importante, può essere influenzata dall'errata percezione del paziente, che spesso sottostima la durata del sonno e sovrastima il numero e la lunghezza dei risvegli. Dal punto di vista temporale, un'insonnia può essere considerata grave se è presente almeno tre notti la settimana.

Eziologia

In base al tipo di sintomo notturno si può ipotizzare una determinata causa dell'insonnia, come esposto di seguito.

Addormentamento difficile (indicatore 1)

La prevalenza della difficoltà all'addormentamento suggerisce la presenza di fattori condizionanti negativi per il sonno (il timore di non dormire o di non riuscire a riaddormentarsi dopo i risvegli notturni), o un disturbo distimico con caratteristiche ruminative-ossessive, o un'alterazione del ritmo sonno-veglia, o più semplicemente errori di igiene del sonno (es. svolgere attività im-

pegnativa prima di coricarsi). Le principali cause di un disturbo dell'addormentamento sono:

- scarsa igiene del sonno (errate abitudini di vita che contrastano il sonno);
- insonnia psicofisiologica o condizionata (preoccupazione di non riuscire a dormire e delle conseguenze diurne);
- sindrome delle gambe senza riposo (irrequietezza agli arti inferiori da seduti o distesi a letto alla sera). Si applica terapia ipnotica non convenzionale;
- disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno ritardata" (bisogno di dormire avvertito sempre a ore tarde). Si applica terapia ipnotica non convenzionale;
- ansia;
- sostanze psicostimolanti;
- stress psicosociali.

Insonnia psicofisiologica o condizionata

L'insonnia psicofisiologica è una frequente forma di insonnia cronica sostenuta da meccanismi acquisiti di condizionamento negativo legati al sonno.

Il sonno insoddisfacente, inizialmente causato da una circostanza disturbante, può determinare l'instaurarsi di circoli viziosi che si automantengono anche al risolversi della situazione stessa, poiché nel paziente si è ormai insinuata la paura di passare un'altra notte insonne vedendo scorrere le ore fino al mattino, la paura delle conseguenze fisiche e psicologiche della carenza di sonno oppure la paura di non essere abbastanza in forma il giorno seguente per far fronte agli impegni (insonnia condizionata). In questa forma di insonnia si realizzano meccanismi di condizionamento negativo determinanti un'attivazione emotiva riflessa, pertanto questi pazienti si addormentano spontaneamente in situazioni o momenti in cui non "richiedono" a se stessi di addormentarsi e quindi non si sforzano di farlo, come può accadere quando sono in poltrona a leggere un libro o a guardare la televisione; al contrario, appena si coricano nel proprio letto e si predispongono a dormire, gli stessi soggetti si ritrovano perfettamente svegli e incapaci di prendere sonno o di rimanere addormentati.

Altre volte il sonno disturbato dalla "situazione" porta il soggetto ad acquisire abitudini contrarie alle regole di igiene del sonno, per esempio posizionare la televisione in camera e mantenerla accesa per favorire l'addormentamento o accenderla durante i risvegli notturni, rimanere a letto al mattino oltre l'orario abituale per cercare di recuperare un po' di sonno, oppure prendere l'abitudine al pisolino pomeridiano perché ci si sente stanchi. Questi errori, una volta diventati comportamenti abituali, possono da soli mantenere un'alterazione del sonno, portando a un'insonnia da alterata igiene del sonno.

Naturalmente vi sono insonnie nelle quali solo apparentemen-

te una situazione sembra scatenare il disturbo del sonno. In realtà, in questi casi la "situazione" è solo un fattore secondario che può mascherare i meccanismi più complessi che realmente determinano le alterazioni della struttura ipnica.

Sonno frammentato o con risveglio precoce (indicatori 2 e 3)

Se l'insonnia è soprattutto caratterizzata da una difficoltà del mantenimento del sonno, si devono ricercare le possibili cause dei risvegli, come patologie dolorose, reflusso gastroesofageo o necessità minzionali. Il risveglio precoce può riflettere l'alleggerimento della pressione omeostatica del sonno nella seconda parte della notte, la risalita della temperatura corporea e, soprattutto nell'anziano, può essere legato a una fase di sonno anticipata. Le principali cause di un disturbo del mantenimento del sonno sono:

- stress psicosociali;
- disturbi psichiatrici (depressione, ansia);
- patologie internistiche (vedi Appendice 3);
- sindromi dolorose;
- eccesso di alcolici;
- farmaci (vedi Appendice 4);
- russamento abituale e apnee notturne. Si applica terapia ipnotica non convenzionale;
- mioclono notturno. Si applica terapia ipnotica non convenzionale;
- disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno anticipata" (bisogno di dormire avvertito sempre nelle prime ore serali). Si applica terapia ipnotica non convenzionale;
- disturbi ambientali.

Disturbi psichiatrici

In alcuni casi un evento stressante può provocare un vero e proprio disturbo psichiatrico che si manifesta con l'insonnia come unico sintomo. Si consideri, per esempio, un soggetto che lamenta la comparsa di un sonno disturbato da quando si sono instaurati rapporti conflittuali nell'ambiente lavorativo; la connessione fra "situazione" e insonnia potrebbe sembrare evidente, ma la "situazione" costituisce solo un pretesto, più o meno conscio, che il paziente adduce per spiegare il sonno notturno insoddisfacente; un colloquio approfondito con il paziente può in realtà svelare un disturbo d'ansia o dell'umore, secondari allo stress lavorativo e non riconosciuti dal soggetto.

In tutti questi casi, la diagnosi corretta è di insonnia associata a malattie psichiatriche quali il disturbo d'ansia, la depressione, le psicosi.

Una delle diagnosi più frequenti è quella d'insonnia associata a depressione ed è noto che non solo l'insonnia si manifesta contemporaneamente alla depressione, ma talora ne è il sintomo an-

ticipatore. D'altra parte, è anche vero che gli aspetti depressivi possono derivare dalla perdita di sonno e può essere difficile scindere la causa dall'effetto. A volte, trattare soltanto l'insonnia può migliorare il quadro depressivo. Anche l'ansia altera il sonno attraverso l'attivazione di un *arousal* emozionale.

Spesso gli insonni riferiscono di non riuscire a dormire perché non riescono a controllare l'attività della propria mente, ossia a "smettere di pensare", e ciò caratterizza non soltanto gli ansiosi o i depressi, ma anche chi soffre di disturbi fobici e ossessivi.

Disturbi ambientali

Il sonno insufficiente è spesso legato a necessità oggettive (accudire un bambino o un anziano), ad alterazioni del ritmo (ritardata fase del sonno) o a cattive abitudini di vita (far tardi la sera, e doversi svegliare presto al mattino per esigenze di lavoro o scolastiche).

Abitudini di vita relative al sonno (paziente)

- Rispetto delle regole elementari del ritmo sonno-veglia
- Effetti del *turnismo/jet-lag*

Situazioni cliniche d'attenzione

- Terapia cronica con un farmaco potenzialmente ipnotico
- Uso di farmaci o sostanze con effetti sul ritmo sonno-veglia (vedi Appendice 4)
- Patologie psichiatriche concomitanti o pregresse
- Sindromi dolorose anche pregresse
- Patologie internistiche che interferiscono con il ritmo sonno-veglia
- Obesità, russamento e apnee notturne
- Cambiamenti delle abitudini di vita
- Eventi emozionali rilevanti

Insonnia persistente gestita dal MMG. Quando inviare allo specialista

- Farmaco-resistenza
- Sospetto di apnee notturne
- Sospetto di mioclono notturno
- Disturbi psichiatrici di particolare gravità
- Disturbo del ritmo circadiano

Igiene del sonno

Le abitudini di vita che favoriscono il sonno sono indicate come "igiene del sonno" e costituiscono un insieme di norme in gran parte dettate dal buon senso, che non è necessario seguire per dormire bene, ma che devono essere osservate da chi dorme male (vedi norme igienico-dietetiche nell'Appendice 5).

Pertanto, devono essere sempre raccolti dati sull'uso di caffeina e alcolici, sulle attività fisiche nella giornata, sui pisolini pomeridiani, sulle elucubrazioni mentali prima di coricarsi, sugli ora-

ri in cui ci si corica, su quanto tempo si trascorre a letto svegli: ognuna di queste informazioni può fornire elementi utili per la diagnosi e il trattamento.

Strumenti di diagnosi

Il diario del sonno e l'actigrafia

Un aiuto significativo alla diagnosi di insonnia può essere fornito dal diario del sonno, costituito da un serie di griglie che rappresentano le 24 ore, sulle quali il paziente può segnare, in un modo abbastanza semplice e intuitivo, non soltanto le ore di sonno e di veglia, ma anche gli orari dei pasti, le assunzioni di farmaci e qualsiasi evento ritenuto significativo.

Il diario del sonno permette al medico una visione grafica d'insieme del *pattern* del sonno del paziente per un periodo che di solito comprende 4 settimane, che può essere confrontata con quella di altrettante settimane di trattamento.

L'actigrafia è una metodica che permette un monitoraggio protratto della condizione di presenza di movimento (veglia) e di marcata riduzione del movimento (sonno) e rappresenta un indice oggettivo del ritmo sonno-veglia del paziente. La metodica è tuttavia costosa e di solito è gestita dai Centri per i Disturbi del Sonno.

La polisonnografia

In base ai dati della letteratura, la polisonnografia non è indicata come esame di routine nella valutazione di un paziente insonne. Nella maggior parte dei casi, un'accurata diagnosi clinica è sufficiente per impostare una terapia adeguata.

Tuttavia, la polisonnografia notturna è necessaria quando esista il fondato sospetto che l'insonnia sia sottesa da disturbi del respiro o da movimenti periodici durante il sonno.

Inoltre, la polisonnografia può essere indicata in caso di risvegli improvvisi accompagnati da comportamenti violenti che interrompono il sonno, per accertarne la natura.

Insonnia e depressione

I profondi legami tra insonnia e disturbi dell'umore sono stati ampiamente trascurati dalla psichiatria del secondo Novecento, mentre erano ben presenti nella cultura italiana psichiatrica precedente, a giudicare dalle magistrali descrizioni dei trattati del tempo, di cui quella di Tanzi e Lugaro è ancora oggi pienamente attuale: "[nella depressione] immane è l'insonnia, non c'è me-

lancolico che non ne soffre e non se ne lagni come del maggiore tra i suoi tormenti... [l'insonnia] è più grave al principio della malattia e spesso ne è il segno precursore... e può uscir di scena prima che la tristezza melanconica sia completamente dissipata, ciò che costituisce un ottimo auspicio di imminente guarigione".^[23]

Con l'affermarsi della concezione psicométrica e il ritorno alla descrizione sindromica, l'insonnia è stata progressivamente inclusa tra gli elementi fenomenici costanti della patologia depressiva e ansiosa e come tale considerata nei questionari clinici standardizzati con i quali si misura la sua gravità. Nella *Rating Scale for Depression* di Hamilton, per esempio, l'insonnia va a costituire ben tre *items*, con un peso complessivo addirittura maggiore di quello attribuito all'umore depresso. La tassonomia psichiatrica attuale, rigorosamente descrittiva, che include l'insonnia severa e duratura tra i disturbi mentali di Asse I, riconduce i rapporti tra insonnia e depressione a una comorbidità vera e propria.

La puntuale conferma delle osservazioni cliniche del primo Novecento – cioè che l'insonnia precede la comparsa dell'episodio depressivo, evolve parallela a esso in rapporto alla sua gravità e si risolve in anticipo rispetto all'esperienza depressiva – si è arricchita di un ulteriore riscontro che rimanda a rapporti più profondi rispetto a quelli presupposti dalla semplice comorbidità. La sua persistenza dopo la risoluzione della depressione si accompagna, infatti, a un tasso più alto di ricadute nel primo anno, con la probabilità di un nuovo ricovero quattro volte superiore rispetto alla remissione dell'episodio depressivo con recupero del sonno.

La ricerca polisomnografica, a partire dalla seconda metà degli anni Sessanta, ha inoltre dimostrato che, in rapporto alla patologia depressiva, vi sono alterazioni del *pattern* ipnico notturno, alcune delle quali sembrano possedere una notevole specificità. Così la riduzione del tempo di sonno, conseguente a una maggiore frequenza di risvegli durante la notte e a una più precoce interruzione del sonno al mattino, si accompagna a un impoverimento del sonno lento profondo (sonno delta) e a un'intensificazione del sonno paradossale (sonno REM), che non solo si presenta più precoce dopo l'addormentamento (accorciamento della latenza REM), ma mostra un'intensificazione delle sue componenti fasiche (aumento della densità REM). Il mancato recupero del sonno delta, dopo la remissione della sintomatologia depressiva, sembra rappresentare un indice predittivo di precoce ricaduta. Alcuni studi di stimolazione farmacologica condotti in pazienti al di fuori dell'episodio depressivo mostrano che l'aumentata propensione al sonno REM è un contrassegno neurobiologico persistente che potrebbe essere in rapporto con la maggiore fragilità di questi pazienti nei confronti della malattia depressiva, che non a caso si chiama ricorrente. L'insieme degli studi clinici e delle ricerche fisiopoligrafiche ha dato progressivamente forza alla tesi che in-

sonnia e depressione siano strettamente interconnesse, condividano alcuni meccanismi neurobiologici e l'una rappresenti l'aspetto preclinico o il sintomo residuo e comunque una condizione di vulnerabilità al disturbo dell'umore.

Vanno in questa direzione anche gli studi sulle caratteristiche del sonno dei parenti di primo grado sani di pazienti depressi: sul piano clinico, in alta percentuale sono candidati alla patologia depressiva, mentre su quello fisiopoligrafico molti di loro presentano caratteristiche di sonno sovrapponibili a quelle dei loro consanguinei depressi (riduzione del sonno delta nel primo ciclo di sonno, riduzione della latenza REM, aumento della densità REM). Nel modello di Hobson e McCarley, queste stesse modificazioni sarebbero da ricondurre a una sottostante condizione di ridotta attività noradrenergica, assoluta o relativa, e di corrispondente prevalenza dei sistemi colinergici nel sistema nervoso centrale, che si è ipotizzata alla base della depressione.^[24]

Il ruolo destabilizzante dell'insonnia sull'equilibrio affettivo è stato ben evidenziato dallo studio dei pazienti insonni nei Centri di Medicina del Sonno, che fin dagli anni Ottanta hanno individuato, in oltre il 70% degli insonni cronici, la presenza di un disturbo depressivo e, più recentemente, che l'insonnia, quando si protrae per almeno 2 anni, espone a un rischio di depressione doppio rispetto alla popolazione non insonne e, parallelamente, a un aumentato rischio di suicidio. Un ulteriore contributo sul rapporto tra insonnia e depressione proviene dallo studio dei cosiddetti lavoratori turnisti, molti dei quali vanno incontro in pochi anni a disturbi del sonno progressivamente più gravi, che in molti casi precedono il corteo sintomatologico dei disturbi d'ansia e della depressione.

Sorprende, quindi, il modesto interesse della psichiatria clinica per i disturbi del sonno e, in particolare, per l'insonnia correlata con la depressione, comprensibile soltanto alla luce delle intense proprietà sedative dei farmaci ansiolitici e antidepressivi di prima generazione. Il panorama è radicalmente cambiato con l'affermarsi dei farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), il cui potere sedativo è scarso o pressoché assente. In questa situazione, il paziente che inizia un trattamento è esposto al persistere dell'insonnia per alcune settimane, sino a quando l'efficacia terapeutica non risolve la depressione e con essa, nella maggior parte dei casi, l'insonnia. In oltre il 40% dei casi, tuttavia, l'insonnia persiste come sintomo residuo, presumibilmente tra i più frequenti, richiedendo un trattamento specifico. Se in questo caso il ricorso all'attività sedativa di alcuni antidepressivi triciclici può essere giustificato, certamente non può essere di prima scelta l'associazione con un farmaco SSRI o SNRI (*selective norepinephrine reuptake inhibitor*) per il controllo dell'insonnia all'inizio del trattamento antidepressivo. In questo caso, infatti,

annullerebbe i vantaggi di questi ultimi composti in termini di sicurezza e di effetti collaterali.

Per quanto riguarda la scelta del farmaco attivo sul sonno, alcuni problemi si possono oggi considerare notevolmente ridimensionati rispetto al recente passato: è ben documentato, infatti, che l'associazione di un farmaco attivo sul sonno non interferisce con il trattamento antidepressivo e che l'interruzione di una terapia con farmaci ipnotici, anche prolungata, non è seguita dai fenomeni di sospensione paventati alcuni anni or sono. L'esperienza clinica dimostra, infatti, che i sintomi da sospensione si associano a fenomeni di abuso e/o di utilizzo errato dei farmaci, ma sono infrequenti se il trattamento si mantiene a dosi terapeutiche. Questi, infine, non sono limitati ai farmaci ipnotici, ma sono comuni alle differenti categorie dei farmaci (ansiolitici, antidepressivi o neurolettici); la prevenzione si può ottenere con una sospensione graduale che, tra l'altro, è comunque sempre auspicabile data la natura fondamentale sintomatica dei molti trattamenti e la mancanza di criteri sensibili attendibili sui quali fondare il giudizio di remissione dell'episodio.

L'adozione di un trattamento per il controllo dell'insonnia è oggi ancora più agevole poiché, accanto ai composti benzodiazepinici classici, il medico dispone di nuove famiglie di composti non benzodiazepinici quali le imidazopiridine e, più recentemente, le pirazolopirimidine, la cui maneggevolezza e sicurezza di impiego sono significativamente maggiori, come è stato dimostrato, in particolare, da zolpidem.^[25] Rimane comunque insuperata l'indicazione di rivalutare ogni insonnia il cui trattamento farmacologico superi le 4 settimane, oltre le quali la conferma diagnostica è criterio indispensabile per il proseguimento della terapia farmacologica o per il ricorso ad altri tipi di intervento.

Tattamento

Il trattamento dell'insonnia deve essere sempre personalizzato considerando l'ipnotipo del paziente (gufo o allodola; breve o lungo dormitore), i suoi vincoli familiari e lavorativi e l'eventuale presenza di patologie concomitanti. In particolare, il sospetto di una sindrome delle apnee ostruttive coesistente richiede un approccio terapeutico molto prudente. Anche il paziente già in trattamento con un farmaco ipnotico richiede una particolare attenzione da parte del MMG.

Dal momento che l'insonnia può essere associata a varie condizioni di comorbidità (malattie psichiatriche, internistiche o neurologiche, condizioni algiche, sindrome delle gambe senza riposo secondaria o sintomatica con movimenti periodici degli arti), la diagnosi delle malattie concomitanti è essenziale, poiché i disturbi del sonno possono influenzare negativamente il decorso naturale della condizione coesistente. Trattare il disturbo del sonno in

modo efficace può migliorare la patologia associata sottostante^[26] e l'insonnia, pertanto, è da considerare come una componente da trattare nell'ambito della gestione globale della malattia a essa associata.^[27] Uno studio ha dimostrato, per esempio, che la terapia a breve termine con ipnotici non soltanto migliora il sonno e la sonnolenza diurna in pazienti con artrite reumatoide, ma anche la rigidità mattutina degli arti.^[28]

Le soluzioni terapeutiche attualmente disponibili sono in genere efficaci nel trattamento degli indicatori di insonnia e sui parametri oggettivi della polisonnografia. Progressi importanti sono stati fatti nel trattamento farmacologico e anche nella terapia non farmacologica dell'insonnia.

Terapia non farmacologica

Il ricorso a terapie non farmacologiche è indicato in particolari situazioni al fine di evitare un cattivo utilizzo di ipnoinducenti e prevede che il MMG indirizzi il paziente verso una corretta igiene del sonno. Qualsiasi trattamento non farmacologico richiede tempo ed energia, poiché il paziente ha la necessità di essere seguito e supportato psicologicamente nel tempo ed esiste un ritardo di alcuni giorni o anche settimane nella comparsa del miglioramento con questo tipo di terapia. Il paziente deve acquisire fiducia nella sua capacità di ottenere un sonno adeguato. Questo tipo di approccio terapeutico ha dimostrato di ridurre il ricorso del paziente al MMG.^[29]

Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico sembra rappresentare l'approccio più realistico, efficace ed economico per trattare un ampio numero di pazienti insonni.

Obiettivi della terapia farmacologica

Gli obiettivi terapeutici del medico in caso di insonnia sono:

- migliorare la qualità della vita del paziente;
- prevenire l'eventuale progressione dell'insonnia acuta verso la forma cronica;
- in caso di comorbidità, trattare efficacemente l'insonnia per migliorare anche la malattia concomitante.

Gestione terapeutica dell'insonnia

Perché il miglioramento dell'insonnia porti beneficio alla qualità della vita del paziente, è necessario che la terapia abbia un profilo "ipnoinducente", cioè che ripristini quanto più possibile la condizione fisiologica in termini di quantità e qualità del sonno.

La *compliance* del paziente può essere influenzata dall'efficacia e dalla tollerabilità.

Efficacia del farmaco ipnotico valutabile dal paziente

Il farmaco utilizzato dovrà avere caratteristiche utili a ridurre il fastidio di un "sintomo":

- rapidità d'azione: riduzione della latenza ad addormentarsi. Affinché il paziente percepisca come efficace il farmaco, il sonno dovrebbe essere indotto entro un *range* di 5-15 minuti;
- qualità del sonno: un sonno ristoratore prevede non solo che siano evitati i risvegli notturni e quelli precoci, ma anche che il numero degli episodi REM e la loro durata siano ripristinati nei livelli fisiologici. Un farmaco ideale non dovrebbe, pertanto, alterare l'architettura del sonno come accade quando aumenta la durata degli stadi leggeri del sonno e diminuisce la durata della fase REM e/o del sonno profondo non-REM.

Tollerabilità

Gli eventi avversi possono indurre un peggioramento della qualità della vita e della *compliance*. Quelli percepiti direttamente dal paziente sono:

- alterazione delle funzioni cognitive, della memoria e dell'attività psicomotoria, con compromissione delle normali attività quotidiane, di cui l'effetto *hangover* (vedi glossario) è una manifestazione;
- insonnia *rebound* caratterizzata da fenomeni di rimbalzo successivi alla sospensione improvvisa della terapia ipnotica.

Elementi del farmaco ipnotico valutabili dal medico

Nella scelta del farmaco ipnotico il medico dovrà porre attenzione agli aspetti di farmacocinetica che il paziente non percepisce, ma che possono essere negativi per la sua salute e che riguardano la tollerabilità e la maneggevolezza (Tabella IV):

- emivita (un farmaco a emivita breve riduce il rischio di effetti indesiderati mattutini);
- fenomeno della tolleranza e tachifilassi;
- fenomeno della dipendenza;
- rischio di abuso;
- catabolismo epatico (attenzione alla somministrazione concomitante di altri farmaci).

Farmacodinamica e metabolismo degli ipnotici

Il trattamento farmacologico di scelta per la gestione dell'insonnia è rappresentato dagli agonisti del recettore benzodiazepinico del recettore GABA. L'acido gamma-aminobutirrico (GABA) è un aminoacido che agisce come principale neurotrasmettitore inibitorio rapido in tutto il sistema nervoso centrale.^[30]

Il recettore GABA A è un recettore pentamerico in cui le 5 regioni transmembrana delimitano al loro interno un canale per il cloro. Il passaggio di cloro all'interno della membrana ne provoca la ripolarizzazione e inibisce l'attività neuronale. Il recettore

GABA A è un recettore allosterico: in questo tipo di recettori esiste un sito recettoriale principale che influenza il recettore in modo abituale e che, in questo caso, è destinato al GABA e ai siti recettoriali secondari che possono influenzare il recettore soltanto quando, però, il neurotrasmettitore principale è legato al sito recettoriale principale. Nel recettore GABA A esistono siti recettoriali secondari per l'alcool, per le benzodiazepine (BZD) e per i barbiturici. Quando il sito recettoriale principale è legato al GABA, aumenta il passaggio di ioni cloro all'interno del neurone con conseguente aumento della sua inibizione. Se, mentre il sito recettoriale principale è attivato dal GABA, una BZD si lega al suo sito specifico, si verifica un ulteriore incremento del passaggio di cloro con ulteriore aumento della ripolarizzazione e dell'inibizione neuronale.

Il recettore GABA A è un complesso sistema recettoriale formato dalla combinazione di subunità codificate da almeno 20 geni (α_{1-6} , β_{1-4} , γ_{1-3} , δ , ϵ , π , ρ_{1-3}). Due subunità (alfa e beta) da sole sono sufficienti per formare il sito di legame recettoriale per il GABA, ma una terza subunità (gamma) è necessaria per formare il sito recettoriale per le BZD. Le subunità α_1 mediano l'attività sedativa e amnesica, mentre condividono con le subunità α_3 e α_5 proprietà anticonvulsivanti e atassiche.^[31] Le subunità α_2 mediano l'attività ansiolitica^[32] e condividono con le subunità α_3 e α_5 proprietà miorilassanti.^[33]

Tabella IV. Farmacocinetica dei farmaci benzodiazepinici e non-benzodiazepinici utilizzati come ipnotici (modificata da^[13])

Principio attivo	Modalità d'azione	Emivita (ore)	Metaboliti attivi
Ansiolitici benzodiazepinici			
Alprazolam	Da rapida a media	12-15	No
Clorazepato dipotassico	Rapida	48	Sì
Diazepam	Rapida	20-50	Sì
Lorazepam	Media	10-20	No
Prazepam	Lenta	70	Sì
Ipnocici benzodiazepinici			
Brotizolam	Rapida	5	Sì
Flunitrazepam	Rapida	19-22	Sì
Flurazepam	Rapida	40-114	Sì
Lormetazepam	Rapida	12-20	No
Midazolam	Rapida	1-4	No
Temazepam	Da media a lenta	9,5-12	No
Triazolam	Rapida	1,7-5	No
Ipnocici non-benzodiazepinici			
Zolpidem	Rapida	1,5-4,5	No
Zopiclone	Rapida	3-6	Sì
Zaleplon	Rapida	1	No

I recettori benzodiazepinici si suddividono in due tipi a seconda delle subunità che li compongono:

- recettori di I tipo: $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ dotati di alta affinità per gli agonisti selettivi per i recettori GABA A contenenti subunità α_1 , come zolpidem;
- recettori di II tipo: $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_3\beta_2\gamma_2$, $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ caratterizzati da bassa affinità per zolpidem.

Gli ipnotici non-benzodiazepinici si legano selettivamente ai recettori delle benzodiazepine di I tipo, mentre le BZD classiche non sono selettive per recettori di I o di II tipo.^[34]

Le differenze nella selettività e nell'affinità possono spiegare perché specifici composti non-benzodiazepinici possiedono proprietà che li avvicinano di più all'agente ipnotico ideale, offrendo vantaggi significativi rispetto ai classici farmaci ipnotici (Tabelle V e VI).^[35]

Per esempio, l'effetto sedativo delle BZD classiche è inscindibile da quello miorilassante e questo effetto può essere molto temibile in caso di pazienti con disturbi respiratori durante il sonno, poiché ne deriva un effetto deprimente sul tono muscolare delle vie aeree superiori.

Spesso, nella scelta del farmaco non si considera l'elemento importante rappresentato dal suo metabolismo a livello epatico. L'attività epatica è una caratteristica del soggetto ed è influenzata oltre che dal sesso e dall'età del soggetto, come verrà in seguito riportato, anche dalla concomitante terapia con altri farmaci, eventualità particolarmente frequente nei pazienti meno giovani spesso affetti da altre patologie. Le BZD convenzionali utilizzano per il loro catabolismo epatico quasi esclusivamente l'isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP). In caso di politerapia con farmaci che impegnano tale isoenzima, si verifica un incremento della concentrazione plasmatica delle BZD, con effetti da sovradosaggio; viceversa, in caso di politerapia con farmaci induttori dell'isoenzima 3A4, si determina un decremento della concentrazione plasmatica delle BZD, con riduzione dell'effetto sedativo. A differenza delle BZD, i nuovi ipnoinducenti sono catabolizzati da di-

versi isoenzimi CYP e la loro biotrasformazione sembrerebbe pertanto meno esposta agli effetti di inibitori o induttori dell'isoenzima CYP3A4^[36].

Farmaci ipnotici

Attualmente, in Italia, gli ipnotici più utilizzati sono le BDZ classiche e gli ipnotici non-benzodiazepinici. Saranno descritte le caratteristiche delle due classi e illustrate nel dettaglio le tre molecole maggiormente in uso in Italia: due benzodiazepine classiche, triazolam e lormetazepam, e un ipnotico non-benzodiazepinico, zolpidem.

Le BDZ hanno effetti ansiolitici, sedativi, miorilassanti e anti-convulsivi derivati dalla loro interazione non selettiva con i due tipi di recettori GABAergici.

Benzodiazepine classiche

Le benzodiazepine sono state introdotte per la prima volta negli anni Sessanta.^[37] In breve tempo sostituirono i barbiturici nel trattamento dell'insonnia, in quanto dotate di un ampio indice terapeutico (intervallo tra dose efficace e dose letale) e quindi più sicure in caso di sovradosaggio accidentale o conseguente a propositi autosoppressivi. L'efficacia delle benzodiazepine nei pazienti con insonnia è stata dimostrata:^[38] sono caratterizzate da un rapido inizio d'azione e sono efficaci nell'incrementare la durata del sonno. Per quanto concerne l'attività sulla struttura del sonno, le BZD tendono ad aumentare l'attività della banda sigma (considerata associata alla protezione del risveglio dagli stimoli esterni) e prolungano la durata dello stadio 2. Ciò determina la conseguente riduzione della durata della fase REM e il potenziale scadimento della qualità del sonno.^[39]

L'utilizzo delle benzodiazepine è stato associato ai seguenti effetti collaterali, che variano a seconda della molecola e dipendono dalla dose e dall'emivita del farmaco:^[40]

- Sedazione diurna residua; gli effetti diurni residui (*hangover*)

Tabella V. Effetti degli ipnotici sulla memoria e sulla *performance* psicomotoria (modificata da^[13])

Tipo di farmaco	Memoria		Performance psicomotoria
	Notte della somministrazione	Giorno seguente	
Ipnocici benzodiazepinici a breve durata d'azione	↓	↔	↓
Ipnocici benzodiazepinici a media durata d'azione	↓	↓ o ↔	↓
Ipnocici benzodiazepinici a lunga durata d'azione	↓	↓	↓
Zolpidem	↔ o ↓	↔	↔
Zopiclone	↓	↔	↔ o ↓
Zaleplon	↔	↔	↔

↓ = peggioramento; ↔ = effetti non significativi.

Tabella VI. Effetti indesiderati e complicità del trattamento con ipnotici alla dose terapeutica (modificata da^[13])

Tipo di farmaco (emivita)	Effetto <i>hangover</i>	Insonnia <i>rebound</i>	Tolleranza	Dipendenza/ abuso	Commento
Ipnottici benzodiazepinici					
Triazolam (breve: < 6 h)	0	+++	+++	++	Rispetto alle altre benzodiazepine, triazolam può avere alcuni effetti depressivi sulla funzione respiratoria
Midazolam	0	+++	+++	++	
Brotizolam	0	+++	+++	++	
Loprazolam (media: 6-24 h)	+ / ++	++ / +++	++ / +++	++	Ad alte dosi, effetto <i>hangover</i> più marcato
Lormetazepam	+ / ++	++ / +++	++ / +++	++	
Flunitrazepam	+ / ++	++ / +++	++ / +++	++	
Flurazepam (lunga: > 24 h)	+++	0 ^a	+	++	Da evitare negli anziani, per l'aumentato rischio di cadute e fratture
Nitrazepam	+++	0 ^a	+	++	
Quazepam	+++	0 ^a	+	++	
Ipnottici non-benzodiazepinici					
Zolpidem (breve)	0	+	0	0	Possibile tolleranza e <i>hangover</i> con sovradosaggio e/o trattamenti a lungo termine
Zopiclone (breve)	++	++	++	+	Dosi > 7,5 mg aumentano gli eventi avversi senza migliorare l'efficacia
Zaleplon (breve)	b	0	± dopo 5 settimane	b	Il giorno successivo non si segnalano sedazione e significativi cambiamenti psicomotori alla dose di 10 mg

a Con le benzodiazepine a lunga emivita, l'insonnia *rebound* non è comune e compare più tardi.

b Dati non conclusivi sono disponibili in letteratura.

0 = nessun effetto; + = effetti lievi; ± = nessuna tolleranza è stata osservata fino a questo momento; ++ = effetti moderati; +++ = effetti gravi.

possono essere molto minori se si evitano le benzodiazepine a emivita lunga (oltre le 30 ore) o intermedia (7-30 ore), che mantengono una concentrazione plasmatica superiore a quella minima efficace anche nelle ore diurne del giorno successivo alla sera in cui sono state assunte e pertanto continuano a esercitare un effetto sedativo diurno indesiderato. Inoltre, poiché la concentrazione plasmatica non si azzerava prima dell'assunzione serale successiva, si realizza un fenomeno di accumulo^[36] e pertanto, dopo un periodo di assunzione continuativa variabile a seconda dell'emivita, il livello plasmatico di queste BZD finisce per stabilizzarsi sul cosiddetto *steady state*.

- Calo delle funzioni psicomotorie; la compromissione delle *performance* psicomotorie diurne con conseguente rischio di incidenti rappresenta il risultato degli effetti residui diurni e dei fenomeni di accumulo. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato come questo rischio sia presente anche con le preparazioni a emivita breve.^[41]
- Amnesia anterograda e deficit cognitivi; tutte le BZD influenzano negativamente le funzioni cognitive e la memoria a breve e a lungo termine.^[42] Il grado di deficit mnesico dipende dal farmaco specifico e dalla dose. La memoria episodica, la

semantica e l'iconica possono essere ridotte. Il disturbo è dovuto, in parte, all'addormentamento rapido che interferisce con il consolidamento mnesico.

- Insonnia *rebound*; è uno dei sintomi della sindrome da sospensione, ossia di quel complesso di manifestazioni cliniche (insonnia, irritabilità, ansia) che si verifica quando viene sospesa bruscamente la somministrazione di un farmaco in una persona dipendente. Essa consiste in un peggioramento transitorio dell'insonnia rispetto alla fase pretrattamento e si verifica la notte successiva alla sospensione di un ipnotico a emivita breve o intermedia, sebbene somministrato per un breve periodo di tempo.^[43-45] Con le BZD a emivita lunga il fenomeno tende a essere di minore entità.^[46] In realtà, esso verrebbe soltanto dilazionato di qualche giorno e probabilmente ciò impedirebbe al paziente di percepire una stretta relazione causa-effetto tra la sospensione dell'ipnotico e la comparsa dell'insonnia *rebound*.

Tolleranza

I primi studi suggerivano fenomeni di tolleranza con l'utilizzo delle BZD a lunga emivita.^[47]

Il fenomeno della tolleranza consiste nella riduzione della risposta a un farmaco dopo ripetute somministrazioni; a tale fenomeno è collegato il fenomeno della farmaco-dipendenza che indica uno stato psichico e talvolta anche fisico, derivante dall'interazione tra un organismo vivente e un farmaco, caratterizzato da compulsione ad assumere il farmaco con lo scopo di sperimentare i suoi effetti psichici o di evitare i disagi provocati dalla sua sospensione (sindrome da sospensione). La progressiva riduzione della risposta alla posologia iniziale dell'ipnotico associata al desiderio del soggetto di continuare a beneficiare dei suoi effetti sul sonno spinge il paziente a incrementare la dose; ne deriva il potenziale di abuso delle BZD, ossia la tendenza di questi farmaci a indurre un loro uso improprio.

Il meccanismo neurobiologico alla base della tolleranza da BZD non è ancora completamente conosciuto. Infatti, non è stato raggiunto un consenso sull'esatto contributo allo sviluppo della tolleranza e della dipendenza da BZD da parte dei processi neuroadattativi a livello del recettore GABA A; sembrerebbe tuttavia che una semplice *down-regulation* dei recettori GABA A conseguente all'eccessiva stimolazione recettoriale non rappresenti una spiegazione sufficiente. È possibile che entrino in gioco processi neuroadattativi in altri sistemi recettoriali: è stato ipotizzato che, come risposta compensatoria alla cronica inibizione GABAergica da BZD, possa svilupparsi un'ipersensibilità nell'ambito di sistemi neurotrasmettitoriali eccitatori come il glutamatergico.^[48]

I più recenti ipnoinduttori non-benzodiazepinici non sembrerebbero indurre lo sviluppo di tolleranza, anche quando utilizzati per 6 mesi o più, secondo i dati disponibili attualmente. Tuttavia, allo scopo di definire meglio il rapporto rischi/benefici del trattamento farmacologico dell'insonnia è necessario condurre in futuro studi controllati in doppio cieco *versus* placebo per stabilire meglio se e quando si sviluppi tolleranza durante l'utilizzo a lungo termine.^[49]

Questi fenomeni si ripercuotono anche a livello di efficacia: in caso di trattamento consecutivo superiore a 30 giorni, infatti, il potere ipnotico delle BZD si riduce in modo clinicamente rilevabile; la tolleranza, inoltre, porta come conseguenza la necessità di adottare una titolazione a scalare in caso di sospensione. Un'interruzione repentina può provocare un importante effetto *rebound*.

Particolare attenzione deve essere posta nelle donne e negli anziani.^[50-52] Infatti, il loro ridotto catabolismo epatico può comportare l'amplificazione degli effetti negativi delle BZD, per esempio la sedazione e la riduzione dell'attenzione nelle attività quotidiane. Inoltre, dato che la capacità ossidativa del fegato si riduce con l'età e in corso di disfunzioni epatiche, questi soggetti devono evitare l'assunzione concomitante di alcool o sostanze che deprimono le funzioni cognitive.

Nella popolazione anziana, l'utilizzo di BDZ esige altre attenzioni particolari. In questa popolazione si rilevano, infatti, due fe-

nomeni: elevata incidenza di cadute con fratture del femore e, secondo alcuni autori, aumento del rischio suicidario.^[53]

Triazolam. Triazolam è stata la BZD a breve durata d'azione maggiormente prescritta al mondo.^[40] Triazolam è assorbito rapidamente dopo assunzione orale e il picco di concentrazione plasmatica, raggiunto dopo 2 ore,^[54] è proporzionale alla dose somministrata. Il farmaco è coniugato nel fegato con acido glucuronico (è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con cirrosi epatica) ed è successivamente escreto nelle urine con un'emivita di eliminazione di circa 3-4 ore sia nei soggetti giovani sia negli anziani. Triazolam può determinare depressione dell'attività del sistema nervoso centrale quando somministrato insieme ad altri farmaci che hanno azione depressiva sul sistema nervoso centrale. Farmaci quali cimetidina ed eritromicina possono alterare il metabolismo di triazolam, cosicché una riduzione della dose può essere appropriata.

Alle dosi attualmente raccomandate di 0,125-0,25 mg, triazolam riduce significativamente la latenza del sonno e il numero di risvegli notturni, prolungando la durata del sonno.^[54,55] In uno studio in doppio cieco, 239 pazienti con insonnia sono stati trattati con triazolam 0,5 mg o con placebo per un periodo di 14 giorni.^[56] Tutti i parametri di efficacia, inclusa la sensazione di essere riposati al mattino, erano significativamente migliorati con triazolam rispetto al placebo. Gli effetti collaterali riportati comprendevano senso di stordimento, instabilità posturale, cefalea, disturbi di coordinazione, nausea e vertigini. Si ritiene che alcuni effetti indesiderati come l'amnesia anterograda severa e le alterazioni del comportamento siano più frequenti con triazolam rispetto ad altre BZD, specialmente nei pazienti anziani e in caso di dosi superiori a 0,25 mg.^[57]

Lormetazepam. Lormetazepam è assorbito completamente dopo somministrazione per os^[58] e i massimi livelli plasmatici sono raggiunti 2 ore dopo l'assunzione orale. È coniugato con acido glucuronico o solfato ed è escreto quasi interamente a livello renale. L'emivita di eliminazione di lormetazepam è di circa 13 ore con conseguente potenziale induzione di effetti residui. In uno studio in doppio cieco su 100 insonni, dopo 7 giorni di trattamento il farmaco si è rivelato significativamente migliore di diazepam nel ridurre la latenza di sonno, prolungare la durata del sonno ininterrotto e ridurre la frequenza di risvegli.^[59] Tuttavia, il farmaco può potenzialmente indurre un'insonnia *rebound* alla sospensione del trattamento.^[60] Lormetazepam non è in commercio negli Stati Uniti.

Agonisti dei recettori delle benzodiazepine non-benzodiazepinici

A causa dei problemi indotti dagli ipnotici sedativi benzodiazepinici classici sono stati sviluppati nuovi agonisti dei recettori

delle BDZ, tra cui zolpidem, zopiclone e zaleplon, che presentano le seguenti caratteristiche:^[61]

- sono agonisti selettivi dei recettori GABAergici contenenti la subunità α_1 e tale selettività conferisce loro un'azione prevalentemente ipnoinducente senza attività miorellassante e anticonvulsivante;^[13,61]
- grazie all'attività ipnoinducente, zolpidem e zopiclone rispettano la struttura fisiologica del sonno nei soggetti sani e la migliorano negli insonni;^[12]
- zolpidem e zaleplon non causano insonnia *rebound* o sindrome da sospensione se somministrati alle dosi terapeutiche.^[33,61]

Zolpidem. Zolpidem è un ipnotico imidazopiridinico, agonista selettivo del recettore benzodiazepinico contenente la subunità α_1 ,^[62] che è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale, con un tempo di concentrazione massima di 1,6 ore e un'emivita di eliminazione di circa 2,6 ore senza alcun metabolita attivo.^[63] Mostra una farmacocinetica lineare alle dosi comprese tra 5 e 20 mg. L'area sottesa alla curva concentrazione-tempo si riduce di circa il 15% con l'assunzione di cibo, mentre il tempo medio di massima concentrazione è aumentato di circa il 60%. Zolpidem non presenta il fenomeno di accumulo anche in caso di assunzione di dosi elevate (20 mg al giorno per 2 settimane).

È catabolizzato dal sistema CYP mediante quattro isoenzimi (soprattutto il CYP1A2 e il CYP3A4). Il metabolismo diversificato su più enzimi consente di ridurre il rischio di alterazioni della cinetica ematica del farmaco, tanto da non richiedere un aggiustamento della dose in caso di terapie concomitanti.

La sua attività sembra ripristinare la fisiologia del sonno senza compromissione della fase REM. Non si segnala insonnia *rebound* dopo interruzione improvvisa di zolpidem.^[64]

L'efficacia di zolpidem è stata valutata con una metanalisi di diversi studi randomizzati, in doppio cieco, controllati, in parallelo o *crossover*, effettuati su soggetti adulti con insonnia cronica di età inferiore ai 65 anni.^[64] Zolpidem ha migliorato tutti i parametri del sonno valutati.

I dati *post-marketing* non riportano eventi avversi gravi con questo farmaco. In due studi che hanno coinvolto 1972 e 16.944 soggetti, la frequenza di eventi avversi è stata bassa (8,9% e 1,1% dei pazienti). La maggior parte degli effetti indesiderati riguardava il sistema nervoso centrale e il tratto gastrointestinale e comprendeva nausea, vertigini, malessere, sedazione residua diurna, confusione e disorientamento.^[65,66]

Gli eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale, comunque poco frequenti, includono confusione, amnesia anterograda e sonnambulismo.

I dati disponibili indicano che zolpidem non ha un'attività di-

retta sull'apparato cardiovascolare, renale ed epatico. Il rischio di abuso o dipendenza appare minimo.

Se nell'adulto la dose indicata è 10 mg, nell'anziano la dose di zolpidem è ridotta a 5 mg. A queste dosi, zolpidem consente di ottenere un buon profilo di sicurezza di impiego, mostrando una tollerabilità sovrapponibile al placebo. Dopo somministrazione singola, zolpidem non interferisce con le funzioni cognitive nel soggetto anziano sano, mentre lormetazepam le riduce in modo sensibile rispetto al placebo.^[67]

In caso di depressione, zolpidem ha aumentato il tempo totale del sonno e ridotto il numero di risvegli notturni in misura più rilevante rispetto al placebo^[68] e a triazolam.^[69] Il miglioramento della qualità del sonno è legato alla capacità di ridurre i risvegli notturni. Uno studio preclinico nel ratto ha evidenziato, mediante tomografia a emissione di positroni, che zolpidem agisce principalmente a livello del talamo e del cingolo, che si ritiene controllino insonnia e ansia, mentre diazepam agisce anche a livello mesocorticale e mesolimbico, alterando le funzioni cognitive e il tono dell'umore.^[70] Inoltre, zolpidem consente un adattamento della terapia alle esigenze del trattamento psichiatrico più duttile delle BZD, che necessitano sempre di titolazione alla sospensione.

Zolpidem ha dimostrato di non avere praticamente effetti residui. Non interferisce, infatti, con la lucidità e la concentrazione del paziente alla guida, consentendo di mantenere la velocità di conduzione e il rispetto del percorso ideale, dopo 2 giorni di somministrazione, in modo sovrapponibile al placebo.^[61,71]

In uno studio *crossover*, i pazienti hanno segnalato un miglioramento della qualità del sonno con zolpidem, rilevante e superiore rispetto a zaleplon, tanto che il 62% dei pazienti ha dichiarato di preferire zolpidem rispetto al farmaco di confronto.^[72]

Follow-up

I dati emersi dagli studi Morfeo 1 e 2 indicano la fase del *follow-up* quale punto critico per il trattamento delle insonnie. Una percentuale elevata dei pazienti non risponde adeguatamente alla terapia farmacologica, la prosegue per tempi lunghi nella speranza di efficacia tardiva o con incrementi della posologia e mostra una marcata tendenza all'autoprescrizione. Prevalde, pertanto, un atteggiamento conservativo da parte del medico curante, che tende a non rivalutare una preesistente terapia o a non riconsiderare a breve termine un nuovo trattamento; è intuibile come un simile atteggiamento non sia corretto nel caso di soggetti anziani a causa delle modifiche farmacometaboliche tipiche dell'età involutiva. In uno studio del 1997 su un vasto campione rappresentativo di pazienti anziani seguiti dai propri medici curanti, l'utilizzo di ipnoinducenti persisteva a un *follow-up* di 4 anni.^[73]

Dopo il miglioramento dell'insonnia, il medico potrà valutare

la possibilità di sospendere o modificare la terapia. È importante saper riconoscere fenomeni di tolleranza e segni di dipendenza, prolungando eventualmente il trattamento farmacologico in base alle condizioni cliniche del paziente ed evitando fenomeni di autogestione del farmaco e aumenti posologici non necessari.

In questa fase è utile considerare anche l'eventualità di un utilizzo intermittente del farmaco, di una sua sostituzione razionale con un farmaco con caratteristiche differenti e/o l'affiancamento di interventi terapeutici non farmacologici. In caso di insuccesso della terapia, occorre sempre rivedere la diagnosi di partenza, ricercando con cura la possibile presenza di insonnia secondaria a disturbi d'ansia o dell'umore, o a patologie che frammentino il sonno o impediscano l'addormentamento (gambe senza riposo o mioclono periodico).

Risultati della votazione

I MMG che hanno partecipato alle votazioni tenutesi in occasione delle 17 riunioni sul territorio, inserite nel programma di educazione continua in medicina accreditato dal Ministero della Salute, sono stati 695 e tutti hanno votato ogni singola domanda. L'obiettivo della discussione e della votazione dei temi presentati era consentire ai MMG – “esperti della medicina sul territorio” – di scegliere e identificare tra gli elementi conoscitivi e procedurali dell'insonnia quelli pragmaticamente utili e quindi applicabili durante l'attività quotidiana ambulatoriale.

Ogni domanda era preceduta dalla seguente premessa: “Siete d'accordo con questa affermazione e la ritenete utile per la gestione ambulatoriale dell'insonnia?”.

A questa rispondevano Sì/Vero se erano d'accordo o No/Falso in caso non la ritenessero utile o applicabile.

I risultati per esteso della votazione sono riportati nella Tabella VII, mentre nella Tabella VIII sono elencate le affermazioni “selezionate” come utili per l'attività ambulatoriale.

Diagnosi

Quando indagare la presenza di insonnia?

I risultati della votazione mostrano che il MMG ritiene necessario gestire sempre l'insonnia se segnalata dal paziente, con il 59% dei votanti che considera vera l'affermazione “l'insonnia deve essere sempre gestita se il paziente si lamenta” ($p < 0,0001$). L'insonnia deve pertanto essere gestita nella fase iniziale, sebbene non abbia ancora manifestato i disturbi diurni (il 68% ha votato Falso all'affermazione “l'insonnia deve sempre essere gestita se sono presenti i disturbi diurni”, $p < 0,0001$), mentre si equivalgono le parti che vorrebbero che l'insonnia fosse valutata in tutti i pazienti che entrano in ambulatorio (il 47%

ha votato Vero all'affermazione “la presenza d'insonnia deve essere sempre ricercata nei pazienti che si presentano in ambulatorio”, $p = 0,12$).

Assume, invece, valore quasi assoluto la necessità di indagare sempre la presenza di insonnia se il paziente è affetto da altre malattie. L'89% ha giudicato come vera l'affermazione che “l'insonnia deve essere sempre ricercata e gestita in concomitanza di patologie psichiatriche e internistiche” ($p < 0,0001$). Il 94% dei votanti ha considerato vera l'affermazione che l'insonnia deve essere sempre ricercata in presenza di disturbi dell'umore ($p < 0,0001$). Questo risultato evidenzia che il MMG riconosce nell'insonnia una condizione clinica che può influenzare la prognosi di malattie concomitanti quali ipertensione, ischemia cardiaca, disturbi dell'umore.

Da chi va gestita l'insonnia?

Il 94% dei MMG considera vero che “l'insonnia può essere gestita prevalentemente dal MMG” ($p < 0,0001$), dal momento che trova conferma nel fatto che l'89% ($p = 0,0001$) ha considerato false le affermazioni antitetiche “l'insonnia non può essere sempre gestita dal MMG” e “deve essere gestita prevalentemente dallo specialista”.

Che cos'è indispensabile per gestire l'insonnia?

Per una gestione efficace, è considerata indispensabile la ricerca della causa dell'insonnia: il 95% considera vera l'affermazione che “la causa di insonnia deve essere sempre ricercata” ($p < 0,0001$).

Terapia e follow-up

Quando trattare l'insonnia?

Quale paziente trattare? I risultati della votazione dimostrano che il MMG è consapevole dei rischi connessi a un'autogestione terapeutica da parte del paziente: infatti, il 79% considera vera l'affermazione “l'insonnia non deve essere sempre trattata se lo richiede il paziente” ($p < 0,0001$), ossia, secondo il MMG, l'insonnia non è da considerare un sintomo da trattare su richiesta del paziente, ma, analogamente a quanto accade per tutte le altre malattie, è il MMG che deve decidere se, quando e come trattarla.

Assume rilevanza la necessità di un intervento “precoce”, con il 57% dei medici che considera vera l'affermazione “l'insonnia deve essere sempre trattata” ($p = 0,0002$) e il 59% che considera come vero che “l'insonnia deve essere sempre trattata se sono presenti disturbi diurni” ($p < 0,0001$).

In caso di patologie concomitanti, invece, il trattamento dell'insonnia è considerato assolutamente necessario. Infatti, dall'87% dei votanti è considerata vera l'affermazione “l'insonnia deve

Tabella VII. Risultati della votazione. Sono riportate la percentuale di risposte e la significatività statistica (p).

	Si/Vero	No/Falso	p
Diagnosi			
La presenza d'insonnia deve essere ricercata sempre nei pazienti che si presentano in ambulatorio	46,9%	53,1%	0,1208
L'insonnia deve essere diagnosticata e gestita solo se il paziente si lamenta spontaneamente	58,9%	41,1%	0,0000
L'insonnia deve essere diagnosticata e gestita solo se ha conseguenze diurne	32,2%	67,8%	0,0000
L'insonnia può essere gestita sempre dal MMG	11,4%	88,6%	0,0000
L'insonnia può essere gestita prevalentemente dal MMG	94%	6%	0,0000
L'insonnia deve essere gestita prevalentemente dal centro di medicina del sonno	11,1%	88,9%	0,0000
La presenza di insonnia deve essere sempre ricercata in caso di concomitanza con altre malattie internistiche o psichiatriche	91,3 %	7,7%	0,0000
L'insonnia deve essere sempre trattata in presenza di altre malattie internistiche o psichiatriche	81,4%	15,6%	0,0000
L'eziologia dell'insonnia deve essere sempre ricercata	94,6%	5,4%	0,0000
In presenza di disturbi dell'umore deve essere sempre valutata la presenza di insonnia	64,6%	5,4%	0,0000
Terapia e follow-up			
L'insonnia deve essere sempre trattata	57,3%	42,7%	0,0002
L'insonnia deve essere trattata solo in presenza di disturbi diurni (insonnia di II livello)	42%	58%	0,0000
L'insonnia deve essere trattata farmacologicamente solo se lo richiede il paziente	21,5%	78,5%	0,0000
Per la scelta dell'intervento terapeutico più idoneo dell'insonnia è necessario identificare, quando possibile, le cause dell'insonnia	92,5%	7,5%	0,0000
Per la scelta dell'intervento terapeutico dell'insonnia non è necessario identificare le cause dell'insonnia	15,5%	84,5%	0,0000
L'insonnia deve essere sempre trattata in caso di patologie concomitanti, internistiche o psichiatriche	87,1%	22,9%	0,0000
L'insonnia deve essere sempre trattata in caso di depressione concomitante	69,8%	30,2%	0,0000
In caso di insonnia associata a depressione, il farmaco ipnotico benzodiazepinico va utilizzato con cautela	86,3%	13,7%	0,0000
In caso di insonnia associata a depressione non deve essere utilizzato il farmaco ipnotico benzodiazepinico	49%	51%	0,6417
In caso di insonnia associata a depressione deve essere utilizzato il farmaco ipnotico non-benzodiazepinico	83,2%	16,8	0,0000
Nella scelta dell'ipnotico deve essere privilegiato quello a emivita breve	95,2%	4,8%	0,0000
Non esistono sostanziali differenze tra farmaci in base all'emivita	16,2%	83,8%	0,0000
I farmaci non-benzodiazepinici sono sempre da preferire per la loro maneggevolezza. I farmaci benzodiazepinici sono da utilizzare in casi specifici di insonnia	89,5%	10,5%	0,0000
Nella scelta dell'ipnotico non è necessario distinguere tra farmaci benzodiazepinici e non benzodiazepinici	16,2%	82,8%	0,0000
È preferibile la somministrazione del farmaco ipnotico in forma di compresse	82,1%	17,9%	0,0000
Nella scelta del farmaco ipnotico, la diversa formulazione gocce/comprese non è un fattore rilevante	28,3%	81,7%	0,0000
L'evoluzione e la terapia dell'insonnia non devono essere valutate nel tempo	12%	88%	0,0000
L'evoluzione e la terapia dell'insonnia devono essere sempre valutate nel tempo	96,8%	3,2%	0,0000
La terapia con gli ipnotici deve essere sempre rivalutata	96,7%	3,3%	0,0000
La terapia con gli ipnotici deve essere rivalutata in caso di farmaci benzodiazepinici	78,8%	21,2%	0,0000
La terapia con gli ipnotici deve essere rivalutata in caso di farmaci non-benzodiazepinici	73,2%	66,8%	0,0000
In caso di mancata risposta al farmaco si deve aumentare la dose	35,3%	64,7%	0,0000
In caso di mancata risposta al farmaco si deve cambiare il farmaco	87,1%	22,9%	0,0000
In caso di mancata risposta al farmaco si deve rivedere la diagnosi	87,4%	12,6%	0,0000
Il medico deve sconsigliare l'autosomministrazione e l'autogestione del farmaco ipnotico	95,5%	4,5%	0,0000
Il paziente può gestire autonomamente la terapia ipnotica	10,2%	89,8%	0,0000

essere sempre trattata in caso di patologie concomitanti, internistiche o psichiatriche” ($p < 0,0001$), scelta confermata dal 70%, che reputa assoluta la necessità del trattamento in caso di depressione.

Il MMG riconosce nell'insonnia una condizione clinica in grado di influenzare la prognosi delle malattie concomitanti, quali ipertensione, ischemia cardiaca e disturbi dell'umore, e che deve pertanto essere assolutamente trattata per consentire una prognosi generale migliore.

Che cos'è indispensabile per trattare l'insonnia?

La ricerca della causa dell'insonnia è ritenuta indispensabile anche per la terapia, con il 92% dei MMG che considera vera l'affermazione “è necessario conoscere le cause dell'insonnia per trattarla” ($p < 0,0001$).

La scelta terapeutica

Il MMG riconosce una differenza tra le classi di ipnotici oggi disponibili, in termini di selettività d'azione e di farmacocinetica.

In particolare, nelle situazioni cliniche più frequenti considera

utile privilegiare il farmaco a emivita breve, come testimonia il 95% dei medici che definisce vera l'affermazione “l'ipnotico a emivita breve deve essere preferito” ($p < 0,0001$). Il risultato è supportato dal fatto che solo il 16% ($p < 0,0001$) ha considerato vera l'affermazione antitetica “non esistono sostanziali differenze tra farmaci in base all'emivita”. Si tende pertanto a evitare di trattare l'insonnia con un farmaco ipnotico dotato di un'emivita superiore a 4 ore, la cui azione ipnotica proseguirebbe anche al mattino determinando effetti negativi.

Durante l'attività clinica ambulatoriale, i MMG ritengono preferibili gli ipnotici più selettivi e quindi più maneggevoli. Infatti, l'affermazione “gli ipnotici non-BZD devono essere preferiti per la maneggevolezza. I farmaci BZD sono indicati in situazioni specifiche” è stata votata come vera dall'89% ($p < 0,0001$), esito confermato dall'84%, che indica come necessario distinguere tra ipnotici BZD e non-BZD ($p < 0,0001$).

Nel caso di patologie concomitanti di natura psichiatrica, i MMG ritengono opportuno l'impiego dell'ipnotico non-benzodiazepinico in quanto interferisce in misura minore con le funzioni cognitive e i disturbi dell'umore. L'83% ritiene vera l'affermazione “in caso di depressione si preferisce l'ipnotico non-BZD” ($p < 0,0001$). Devono comunque essere monitorati e utilizzati con cautela sia i BZD (86%) sia i non-BZD ($p < 0,0001$).

Tabella VIII. Le affermazioni “scelte e selezionate” dalle votazioni (*statements*). $p < 0,0001$ (per tutte le seguenti risposte)

Affermazione	Risposte
L'insonnia deve essere sempre diagnosticata se il paziente si lamenta	59%
L'insonnia deve essere sempre ricercata in concomitanza di patologie psichiatriche e internistiche	89%
L'insonnia deve essere sempre ricercata in concomitanza di disturbi dell'umore	94%
L'insonnia può essere gestita prevalentemente dal MMG	94%
Per la gestione diagnostica e terapeutica la causa di insonnia deve essere sempre ricercata	95%
L'insonnia deve essere sempre trattata in presenza di patologie concomitanti internistiche o psichiatriche	87%
L'ipnotico a emivita breve deve essere preferito	97%
Gli ipnotici non-benzodiazepinici devono essere preferiti per la loro maneggevolezza. I benzodiazepinici sono indicati in situazioni specifiche	89%
In caso di depressione si preferisce l'ipnotico non-benzodiazepinico	83%
È preferibile utilizzare la formulazione in compresse degli ipnotici	81%
L'evoluzione dell'insonnia e della sua terapia deve essere rivalutata nel tempo	95%
In caso di inefficacia del farmaco ipnotico, non deve essere aumentata la dose consigliata, ma modificata la terapia o rivalutata la diagnosi	65 e 87%
L'autogestione della terapia deve essere sconsigliata ed evitata	95%

Quale formulazione di ipnotico scegliere

L'81% dei MMG considera “preferibile la formulazione in compresse” ($p < 0,0001$), scelta confermata dal 72% che ritiene rilevante il diverso tipo di forma farmaceutica, votando come falsa l'affermazione “nella scelta del farmaco ipnotico la diversa formulazione gocce/compresse non è un fattore rilevante” ($p < 0,0001$).

A livello della pratica ambulatoriale, probabilmente la formulazione in gocce induce più facilmente il paziente a incrementare in modo autonomo la posologia, innescando il fenomeno della tachifilassi e della dipendenza.

Inefficacia e modificazioni della terapia

Il MMG ritiene non corretto aumentare la dose dell'ipnotico oltre la dose consigliata. Il 65%, infatti, ritiene vero che “in caso di inefficacia non deve essere aumentata la dose” ($p < 0,0001$), perché si ritiene che il farmaco ipnotico non migliori la propria efficacia superando la dose consigliata e che l'aumento indiscriminato porti a fenomeni indesiderati importanti. L'87% ritiene pertanto vera l'affermazione “in caso di inefficacia dell'ipnotico, cambiare la terapia o rivalutare la diagnosi” ($p < 0,0001$).

Il MMG considera l'insonnia come una vera malattia e quindi il 97% ritiene vera l'affermazione che “l'evoluzione della terapia deve essere rivalutata nel tempo” ($p < 0,0001$), considerazione confermata dal fatto che l'88% giudica falsa l'affermazione che

“l’evoluzione dell’insonnia non deve essere valutata nel tempo” ($p < 0,0001$).

Pertanto, anche “la terapia deve sempre essere rivalutata nel tempo” (votata come vera dal 95%) sia che si utilizzino ipnotici BZD (79%) o non-BZD (73%) [$p < 0,0001$].

Dalla quasi totalità dei MMG votanti è ritenuta altamente preoccupante l’autosomministrazione dell’ipnotico, per i problemi di assuefazione e dipendenza che può determinare. Infatti, il 95% ritiene vera l’affermazione che “deve essere sconsigliata l’autogestione della terapia” e il 90% ritiene che “questa debba essere evitata” ($p < 0,0001$).

Conclusioni

La medicina negli ultimi decenni ha introdotto approcci diversi nella gestione della malattia.

Se un tempo era limitata a curare l’evento conclamato e si poneva l’obiettivo di allungare l’aspettativa di vita, oggi possiede gli strumenti per prevenire l’insorgenza, l’evoluzione o la cronicizzazione della malattia. In considerazione del fatto che gli uomini e le donne vivono più a lungo e biologicamente invecchiano più lentamente, l’attenzione deve essere posta anche agli aspetti qualitativi della vita.

Ne deriva la necessità di curare al meglio anche le malattie che “semplicemente” possono compromettere la qualità della vita e questa necessità vale per qualsiasi età, in quanto le attese sono simili nelle diverse fasce generazionali. Infatti, l’80% sia dei ventenni sia degli ultracinquantenni rientra nella categoria considerata dall’ISTAT come innovativa, composta da chi risulta propositivo nella richiesta di informazione e cultura, oltre che flessibile e adattabile alle dinamiche sociali (vi è disponibilità a sostituire gli strumenti di lavoro quotidiano con altri nuovi e non conosciuti). Una recente indagine CENSIS evidenzia come questo atteggiamento mentale si manifesti anche con un elevato interesse per la propria salute e si rifletta in una particolare attenzione alle abitudini dietetiche e all’attività fisica.

Quando la medicina deve considerare una malattia meritevole di primaria attenzione? Sicuramente quando possiede due delle seguenti caratteristiche, indipendentemente dall’età del paziente: elevata prevalenza, impegno delle risorse sociosanitarie e impatto sulla qualità della vita.

Gli studi osservazionali Morfeo 1^[10] e Morfeo 2^[11] hanno verificato se in Italia l’insonnia presenti qualche caratteristica tra quelle citate.

Il quadro è il seguente:

- elevata prevalenza, 66%, con età media di 54 anni;
- importante impiego delle risorse sociosanitarie;
- notevole compromissione della qualità della vita;

- possibilità che l’insonnia cronicizzi e aumenti di gravità;
- elevata concomitanza con diverse patologie (come ipertensione, depressione) di cui influenza la prognosi.

Da questo quadro si deduce che l’insonnia è realmente una malattia che merita attenzione prioritaria. Tuttavia, non viene trattata come tale. Infatti, una bassa percentuale di insonni segue una terapia che spesso dura da oltre 3 anni, senza che ne venga valutata l’efficacia. A peggiorare la situazione contribuisce il riscontro della diffusa tendenza all’autosomministrazione di farmaci per l’insonnia.

Questi sono stati gli elementi che hanno stimolato la progettazione di questa *Consensus* con l’obiettivo di modificare la gestione dell’insonnia secondo le mutate esigenze della medicina e dell’uomo.

In sintesi, questa *Consensus* esprime le conoscenze degli specialisti sull’insonnia, adattate (attraverso la votazione) dai MMG alla pratica clinica. I risultati della votazione mostrano come la medicina del territorio, in Italia, abbia basi culturali e professionali elevate e pronte a recepire gli stimoli di cambiamento.

Di seguito sono elencati gli *statements* che il MMG ritiene indispensabili nel proprio ambulatorio per quanto riguarda la gestione dell’insonnia.

- L’insonnia dovrebbe essere sempre diagnosticata se il paziente si lamenta spontaneamente e trattata anche se non espressamente richiesto dal paziente stesso.
- L’insonnia dovrebbe essere sempre ricercata e trattata in concomitanza di patologie psichiatriche e internistiche.
- L’insonnia dovrebbe essere sempre ricercata in concomitanza di disturbi dell’umore.
- L’insonnia può essere gestita prevalentemente dal MMG.
- Per la gestione diagnostica e terapeutica dovrebbe sempre essere ricercata la causa dell’insonnia.
- È preferibile utilizzare l’ipnotico a emivita breve.
- È preferibile utilizzare gli ipnotici non-benzodiazepinici per la loro maneggevolezza. Gli ipnotici benzodiazepinici sono indicati in situazioni specifiche.
- In caso di depressione è preferibile utilizzare gli ipnotici non-benzodiazepinici.
- È preferibile utilizzare la formulazione degli ipnotici in compresse.
- L’evoluzione dell’insonnia e della sua terapia deve essere rivalutata nel tempo.
- L’autogestione della terapia deve essere sconsigliata ed evitata.
- In caso di inefficacia del farmaco ipnotico, la dose consigliata non deve essere aumentata, ma deve essere modificata la terapia o rivalutata la diagnosi.

Il MMG ha identificato nell’insonnia una reale malattia che come tale deve essere gestita. L’insonnia dovrebbe pertanto essere

diagnosticata in tutti i pazienti che la segnalano e soprattutto dovrebbe essere sempre indagata e trattata in presenza di altre malattie internistiche (ipertensione, ischemia cardiaca) o psichiatriche (depressione), perché ne influenza la prognosi.

Inoltre, il MMG è consapevole che l'insonnia dovrebbe essere gestita quanto prima perché può evolvere, cronicizzando e inducendo complicazioni, e che come ogni malattia deve essere monitorata nel tempo.

Una corretta cura dovrebbe prevedere la conoscenza della causa dell'insonnia e delle caratteristiche dei farmaci disponibili. Pertanto, i farmaci ipnotici dovrebbero preferenzialmente avere emivita breve, per limitare la comparsa degli effetti residui il mattino successivo, ed essere preferibilmente in forma di compresse, in quanto le gocce facilitano l'incremento della dose consigliata da parte del paziente.

La consapevolezza dell'attività dei diversi ipnotici consiglia un utilizzo primario degli ipnotici non-benzodiazepinici, in quanto più selettivi. È verosimile che questa *Consensus*, essendo il frutto di un'intensa collaborazione tra il MMG che oggettivamente gestisce l'insonnia sul territorio e l'esperto di medicina del sonno, possa realmente diventare un utile strumento di lavoro nella quotidianità della professione medica.

Bibliografia

- Costa e Silva JA, Chase M, Sartorius N, Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders—recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep* 1996; 19 (5): 412-6
- Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey I. *Sleep* 1999; 22 (Suppl. 2): S347-53
- Chevalier H, Los F, Boichut D, et al. Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *J Psychopharmacol* 1999; 13 (4 Suppl. 1): S21-4
- Hajak G on behalf of the Sine study group. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 (2): 49-56
- Kim K, Uchiyama M, Okawa M, et al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; 23 (1): 41-7
- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39 (6): 411-8
- Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (10): 1417-23
- Shochat T, Umphress J, Israel AG, Ancoli-Israel S. Insomnia in primary care patients. *Sleep* 1999; 22 (Suppl. 2): S359-65
- Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2000; 23 (2): 243-308
- Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, et al. Studio Morfeo: insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 2004; 5: 67-75
- Terzano MG, Cirignotta F, Sommacal S, et al. Studio Morfeo 2. Sleep dissatisfaction and insomnia in a primary care setting. 18th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS). Philadelphia, 5-10 June 2004. *Sleep* 2004; 27 (Suppl.): 574A (abstract)
- Roth T, Ustun TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (1): 42-52
- Estivill E, Bove A, Garcia-Borreguero D, et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Invest* 2003; 6: 351-85
- Richardson GS, Roth T. Future direction in the management of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (10): 39-45
- Zerbe KJ. Clinical management of insomnia: pharmacological and psychological strategies. *Prim Care Update* 2001; 8: 82-7
- Grunstein R. Insomnia. Diagnosis and Management. *Aust Fam Physician* 2002; 31: 995-1000
- Lippmann S, Yusufzic K, Nawbary MW, et al. Problems with sleep: what should the doctor do? *Compr Ther* 2003; 29 (1): 18-27
- Benca MR. Consequences of insomnia and its therapies. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (10): 33-8
- Insomnia. Report of an International Consensus Conference. Versailles, 13-15 October 1996. *Sleep* 1999; 22 (Suppl. 3): S415-51
- Simon S, Hajak G, Schlaf G, et al. Chronification of sleep disorders. Results of a representative survey in West Germany. *Nervenarzt* 1995; 66 (9): 686-95
- Bosio AC, Violani C, Vecchio L, Catani L. Insomnia nel quotidiano: indagine su esperienza e gestione dell'insonnia presso gli italiani. In: Bonsignore G, Insalaco G, Smirne S, editors. *Il sonno in Italia 1997*. Milano: Poletto Editore, 1998: 128-30
- Dement WC, Seidel W, Carskadon M. Issues in the diagnosis and treatment of insomnia. In: Hindmarch I, Ott H, Roth H, editors. *Psychopharmacology Supplementum I*. Berlin: Sperleng Verlag, 1984: 11-43
- Tanzi E, Lugaro E. *Trattato di malattie nervose e mentali*. Milano: Società Editrice Libreria, 1923
- Hobson JA, McCarley RW. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 1977; 134 (12): 1335-48
- Menza M, Marin H, Opper RS. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 516-23
- Simon RD Jr. Tailoring the treatment of sleep disorders caused by co-morbid disease. *Neurology* 2000; 54 (5 Suppl. 1): S8-15
- Chokroverty S. Diagnosis and treatment of sleep disorders caused by co-morbid disease. *Neurology* 2000; 54 (5 Suppl. 1): S8-15
- Walsh JK, Muehlbach MJ, Lauter SA, et al. Effects of triazolam on sleep, daytime sleepiness, and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23 (2): 245-52
- Hajak G. Insomnia in primary care. *Sleep* 2000; 23 (Suppl. 3): S54-63
- Rabow LE, Russek SJ, Farb DH. From ion currents to genomic analysis: recent advances in GABA A receptor research. *Synapse* 1995; 21 (3): 189-274
- McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA A receptor alpha-1 subtype. *Nat Neurosci* 2000; 3: 587-92
- Low K, Crestati F, Keist R, et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000; 290: 131-4
- Crestani F, Low K, Keist R, et al. Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 442-5
- Kralic JE, O'Buckley TK, Khisti RT, et al. GABA A receptor alpha-1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem. *Neuropharmacology* 2002; 43: 685-94
- Scharf MB. Evaluation of next-day functioning and residual sedation in healthy subjects: zaleplon vs. flurazepam. *Postgraduate medicine: a special report – insomnia: treatment options for the 21st century*. New York: McGraw-Hill, 2000: 25-32
- Hesse LM, von Molte LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003; 17 (7): 513-32
- Mendelson WB. Pharmacotherapy of insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10 (4): 555-63
- Morin CM, Azrin NH. Behavioral and cognitive treatments of geriatric insomnia. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56 (5): 748-53
- Bastien CH, Le Blanc M, Carrier J, Morin CM. Sleep EEG power spectra, insomnia and chronic use of benzodiazepines. *Sleep* 2003; 26 (3): 313-7

40. Mendelson WB, Jain B. An assessment of short-acting hypnotics. *Drug Saf* 1995; 13 (4): 257-70
41. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1331-6
42. Roth T, Roehrs T, Wittig R, Zorick F. Benzodiazepines and memory. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18 (Suppl. 1): 45S-9
43. Roehrs T, Vogel G, Roth T. Rebound insomnia: its determinants and significance. *Am J Med* 1990; 88 (3A): 39S-42
44. Lader M. Anxiety or depression during withdrawal of hypnotic treatments. *J Psychosom Res* 1994; 38 (Suppl. 1): 113-23; discussion 118-23
45. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, et al. Rebound insomnia after hypnotic withdrawal in insomniac outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248 (3): 148-56
46. Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, et al. Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49 (4): 468-76
47. Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB. Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: flurazepam and pentobarbital. *J Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 356-63
48. Allison C, Pratt JA. Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Ther* 2003; 98 (2): 171-95
49. Mendelson W, Roth T, Cassella J, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting Symposium. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 7-17
50. Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Ruther E. Tolerability of hypnotics in older patients. *Drugs Aging* 2002; 19 (7): 529-39
51. Stepanski E, Rybarczyk ML, Stevens S. Assessment and treatment of sleep disorders in older adults: a review for rehabilitation psychologists. *Rehabil Psychol* 2003; 48 (1): 23-36
52. Petrovic M, Marinam A, Warie H, et al. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 2003; 58 (1): 27-36
53. Carlsten A, Waern M, Holmgren P, Allebeck P. The role of benzodiazepines in elderly suicides. *Scand J Public Health* 2003; 31: 224-8
54. Prescribing information. Halcion® triazolam tablets, USP. Physicians' Desk Reference. 54th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Co 2000: 2461-3
55. Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, et al. Triazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with insomnia. *Drugs* 1981; 22 (2): 81-110
56. Fabre LF Jr, Brachfeld J, Meyer LR, et al. Multi-clinic double-blind comparison of triazolam (Halcion) and placebo administered for 14 consecutive nights in outpatients with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1978; 39 (8): 679-82
57. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information 2000. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2000
58. Humpel M, Illi V, Milius W, et al. The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. I. Absorption, distribution, elimination and metabolism of lormetazepam-5-14C. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1979; 4 (4): 237-43
59. Sastre y Hernandez MS, Hentschel HD, Fichte K. Comparative efficacy of lormetazepam (Noctamid) and diazepam (Valium) in 100 out-patients with insomnia. *J Int Med Res* 1981; 9 (3): 199-202
60. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, et al. Dose-response studies of lormetazepam: efficacy, side effects, and rebound insomnia. *J Clin Pharmacol* 1982; 22 (11-12): 520-30
61. Terzano MG, Rossi M, Palomba V, et al. New drugs for insomnia. Comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf* 2003; 26 (4): 261-82
62. Langtry HD, Benfield P. Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40 (2): 291-313
63. Prescribing information. Ambien (zolpidem tartrate). Physicians' Desk Reference. 54th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co 2000: 2884-8
64. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 1997; 278 (24): 2170-7
65. Ganzoni E, Santoni JP, Chevillard V, et al. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *J Int Med Res* 1995; 23 (1): 61-73
66. Hajak G, Bandelow B. Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: a post-marketing surveillance of 16,944 cases. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (4): 157-67
67. Allain H, Bentué-Ferrer D, Tarral A, et al. Effects on postural oscillation and memory functions of a single dose of zolpidem 5 mg, zopiclone 3.75 mg and lormetazepam 1 mg in elderly healthy subjects. A randomized, cross over, double-blind study versus placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 179-88
68. Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10): 668-77
69. Stoops WW, Rush CR. Differential effects in humans after repeated administration of zolpidem and triazolam. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2003; 29 (2): 281-99
70. Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 113-59
71. Ertle S, Arnal MA, Macher JP, Luthringer R. Acute bedtime administration of zolpidem does not induce residual daytime driving impairment compared to zopiclone in primary insomniac subjects. Preliminary results in 16 patients. 17th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS) I. Chicago, 3-8 June 2003. *Sleep* 2003; 26 (Suppl): A77 (abstract)
72. Danjou P, Paty I, Fruncillo R, et al. A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 (3): 367-74
73. Morgan K, Clarke D. Longitudinal trends in late-life insomnia: implications for prescribing. *Age Ageing* 1997; 26 (3): 179-84

Appendici

Appendice 1

Spunti di intervista per chi si presenta con sintomi di insonnia nell'ambulatorio del MMG

Da quanto tempo sono iniziati i disturbi (acuto, cronico, intermittente)?

- Il paziente è affetto da patologie psichiatriche o internistiche concomitanti che possono causare insonnia?
- Esistono condizioni ambientali inadatte al sonno (rumore, temperatura, luce, interruzioni notturne)?
- Il paziente si addormenta davanti alla televisione, dorme a lungo nel pomeriggio? (Vedi cattiva igiene del sonno).
- Il paziente fa uso (massiccio) di caffeina, tabacco o bevande alcoliche? Il paziente assume farmaci che possono avere effetti sul sonno (ipnotici, ansiolitici, steroidi, decongestionanti nasali)? (Vedi insonnia indotta da sostanze).
- Il paziente è un lavoratore turnista? Il paziente è un adolescente? Il paziente è anziano? Qual è il suo ipnotipo? (Vedi disturbi del ritmo circadiano e deprivazione cronica di sonno).
- Il paziente riferisce agitazione e sensazioni sgradevoli agli arti inferiori che migliorano solo con il movimento? (Vedi sindrome delle gambe senza riposo).
- Sono riferiti (dal *bedpartner*) movimenti e scosse del paziente a carico degli arti durante il sonno? (Vedi mioclono notturno).
- Sono riferiti russamento abituale, risvegli con senso di soffocamento e arresti del respiro durante il sonno? (Vedi sindrome delle apnee morfeiche).
- Il paziente riferisce di avere voglia di dormire quando si rilassa o compie azioni routinarie come guidare l'automobile? (Vedi sonnolenza).

Appendice 2

Vademecum per il trattamento dell'insonnia

- I farmaci ipnotici sono principalmente indicati nel trattamento dell'insonnia di recente insorgenza.
- La terapia ipnotica deve essere sempre associata alle misure di corretta igiene del sonno.
- Tra le opzioni terapeutiche per la gestione dei sintomi di insonnia, i farmaci di prima scelta dovrebbero essere gli agonisti dei recettori GABA.
- Gli ipnotici non-benzodiazepinici esercitano un'azione selettiva sui recettori GABA della sedazione e risultano efficaci nell'indurre, mantenere e consolidare il sonno con conseguenze benefiche sui sintomi diurni (stanchezza, sonnolenza, instabilità del tono dell'umore).
- I farmaci benzodiazepinici hanno una minore selettività sui recettori GABA e sono indicati in situazioni cliniche particolari.
- La dose e le proprietà cinetiche sono fattori chiave nella scelta del farmaco più idoneo.
- La dose del farmaco è l'indice che meglio si correla con la frequenza degli effetti collaterali.
- Una volta individuata la dose efficace, incrementi della posologia producono raramente maggiori benefici, mentre aumenta il rischio di effetti indesiderati.
- L'emivita plasmatica varia da un farmaco all'altro e fornisce indicazioni importanti sugli effetti residui al risveglio. Gli ipnotici a emivita breve sono indicati nei pazienti che necessitano di essere ben svegli e lucidi al mattino per poter svolgere le proprie mansioni lavorative e sociali in modo adeguato.
- Poiché il metabolismo rallenta con l'età, con l'invecchiamento si possono avere, a parità di dosaggio, concentrazioni più elevate dei principi attivi e una prolungata durata d'azione.
- I farmaci in gocce aumentano il rischio di autosomministrazione e di abuso.
- La terapia farmacologica con ipnotici non deve mai essere sospesa in modo brusco, in particolare l'effetto indesiderato più comune nell'uso dei farmaci ipnotici è l'amnesia anterograda. Per i farmaci a emivita media e lunga il rischio più frequente è la sonnolenza residua al risveglio.
- Melatonina e fototerapia sono indicate nel trattamento dei disturbi del ritmo circadiano.
- I farmaci antidepressivi sono indicati nel trattamento delle insonnie secondarie a depressione. La somministrazione di farmaci antidepressivi ad azione sedativa e a basse dosi può essere indicata in alcune forme (anche non psichiatriche) di insonnia cronica.
- Antistaminici e prodotti da banco (es. valeriana) hanno una limitata azione clinica.

- L'alcool può facilitare l'addormentamento, ma quando viene metabolizzato dall'organismo produce insonnia.
- Nei casi in cui è indicato un trattamento farmacologico cronico, si può valutare l'opportunità di una somministrazione intermittente (al bisogno) di ipnotici non-benzodiazepinici a emivita breve. Questa opzione può risultare particolarmente congeniale in chi rifiuta l'assunzione quotidiana di farmaci, ovvero in presenza di vincoli personali o impegni lavorativi (es. turnismo).
- Gli ipnotici sono scarsamente efficaci quando l'insonnia è secondaria a una sindrome delle gambe senza riposo o a un mioclono notturno.
- I farmaci ipnotici sono controindicati nelle donne gravide, nei pazienti con una sindrome delle apnee morfeiche non trattata, nei pazienti con una storia di abuso di sostanze, nei soggetti che devono potersi svegliare durante il loro periodo di sonno abituale ed essere completamente lucidi ed efficienti. I pazienti con patologie epatiche, renali o polmonari devono essere monitorati con maggiore attenzione rispetto agli insonni senza patologie concomitanti.

Appendice 3

Patologie internistiche che possono causare insonnia

- Malattie reumatologiche, inclusa la fibromialgia.
- Malattie vascolari.
- Malattie cardiache (aritmie cardiache, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica).
- Malattie gastrointestinali (ulcera peptica, esofagite da reflusso).
- Malattie respiratorie (asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre cause di ipossia notturna, come la sindrome delle apnee ostruttive morfeiche).
- Malattie renali (insufficienza renale cronica, disturbi del sonno associati alla dialisi).
- Turbe endocrino-metaboliche (iper- o ipotiroidismo, diabete mellito, deficit o eccesso di ormone della crescita).
- Pollachiuria (da diuretici o ipertrofia prostatica).
- Alterazioni ematologiche.
- Qualsiasi malattia che provochi dolore.
- Malattie febbrili.
- Condizioni accompagnate da prurito.
- Tumori maligni.
- Infezioni.

Appendice 4

Farmaci che possono indurre insonnia (meccanismo diretto)

- Farmaci antineoplastici.
- Farmaci antipertensivi.
- Farmaci che agiscono sul sistema nervoso vegetativo.
- Caffaina.
- Deprimenti il sistema nervoso centrale.
- Stimolanti il sistema nervoso centrale.
- Anti-Parkinson.
- Inibitori delle monoamino ossidasi.
- Nicotina.
- Cortisonici.
- Teofillina.
- Preparati tiroidei.

Farmaci che possono indurre insonnia (meccanismo indiretto)

- Diuretici.
- Farmaci che inducono prurito.

Appendice 5

Norme igienico-dietetiche per l'insonnia

- Dormire solo il tempo sufficiente per un'adeguata efficienza nel giorno successivo.
- Coricarsi a ore regolari la sera e alzarsi sempre alla stessa ora al mattino.
- Non recuperare il sonno con sonnellini pomeridiani.
- Svolgere moderato esercizio giornaliero, ma non nelle ore precedenti il sonno.
- Non dormire in ambienti rumorosi, né troppo caldi né troppo freddi.
- Non assumere cronicamente pillole per dormire.
- Non assumere sostanze stimolanti (caffè, tè ecc.) la sera.
- Non bere alcolici la sera.
- Andare a letto solo se si ha sonno.
- Non svolgere la sera attività mentali troppo impegnative.
- Utilizzare il letto solo per dormire.

Appendice 6

Elenco partecipanti

A. Mantello (Acireale), R. Consolo (Acireale), R. Argentieri (Acquaviva delle Fonti), D. R. Nicassio (Adelfia), A. Amoroso (Adrano), G. Bulla (Adrano), A. Bannó (Agira), G. Mugavero (Agira), S. Basile (Alanno), B. Dionisi (Albano S. Alessandro), A. Ardizzone (Arcireale), M. Vanzini (Arona), P. Chiuch (Artegna), w. Gioria (Assisi S.M. Degli Angeli), G. Assennato (Assoro), N. Racca (Ateleta), F. Liquidara (Barcellona), A.M. Maiorano (Bari - palese), V. Caldarola (Bari - S. Paolo), A. Arboritanza (Bari), A. Centonze (Bari), A. Colella (Bari), A. D'Alessandro (Bari), A. Saracino (Bari), A. Torres (Bari), A. Valente (Bari), B. Genchi (Bari), B. Sasanelli (Bari), C. Straziota (Bari), D. Napolitano (Bari), E. Aventaggio (Bari), E. Caputo (Bari), E. Cavone (Bari), F. Lazzaro (Bari), F. Mazzota (Bari), F. Sacchitelli (Bari), G. Caldarazzo (Bari), G. Cappa (Bari), P. Catena (Bari), G. Gnisci (Bari), G. Ierardi (Bari), G. Libro (Bari), G.R. Grande (Bari), L. La Casella (Bari), L. Matera (Bari), L.A. Baldi (Bari), L.M.A. Cospito (Bari), M. Carnicelli (Bari), M. De Toma (Bari), M. Minnielli (Bari), M. Tanas (Bari), M. Vino (Bari), M.P. Poli (Bari), N. Ancona (Bari), N. Schena (Bari), N. Zambetta (Bari), P. De Pascali (Bari), P. Lattanzi (Bari), P. Lovecchio (Bari), P. Panza (Bari), R. Boffetti (Bari), R. Chiorazzo (Bari), R. Scarcia (Bari), S. Di Carlo (Bari), S. Minafra (Bari), T. Marchesi (Bari), V. Sansonna (Bari), R. Moretti (Bari - S. Spirito), D. Campolongo (Barletta), F. Germano (Barletta), N. Lemma (Barletta), N. Vitobello (Barletta), V. Grimaldi (Barletta), A. Mariucci (Bastia Umbra), G. Betti (Bastia Umbra), N. Arrichiello (Beinasco), G. Ciuffarella (Belgioioso), M. Senia (Belpasso), G. Spinnato (Bergamo), M. Locatelli (Bergamo), R. Carminati (Bergamo), R.M. Promesti (Bergamo), R. Marchisio (Bergamo), V. Rizzi (Bergamo), F. Tomasello (Biancavilla), G. Cariola (Biancavilla), M.P. Papagni (Bisceglie), P. Parisi (Bisceglie), A. Tota (Bitetto), C. Piccininni (Bitetto), C. Ravisato (Bitonto), C. Ruggiero (Bitonto), C. Spinelli (Bitonto), D. Pericoli (Bitonto), I.F. Ricapito (Bitonto), M. Ardini (Bitonto), M. Marinelli (Bitonto), M. Rubino (Bitonto), P. Sorresso (Bitonto), S. Fracascio (Bitonto), V. Morea (Bitonto), A. Anselmi (Bologna), A. Caccavelli (Bologna), A. Chiesura (Bologna), A. Frau (Bologna), A. Perini (Bologna), A. Simone (Bologna), A. Venerato (Bologna), C. Lopilato (Bologna), G. Galaverni (Bologna), L. Shehay (Bologna), M.E. Aiuto (Bologna), M. Sparacino (Bologna), N. Abouk (Bologna), S. Pedroni (Bologna), V. Marínó (Bologna), A. Aimar (Bosconero), P. Tortori (Brandizzo), E. S. Damilano (Bruino), R. Cecchini (Buja), U. A. L. Bottone (Busca), E. Erba (Bussero), V. Perego (Bussero), S. Bonaveri (Buttigliera alta), V. Mornata (Cadorago), C. Wiffeci (Calascibetta), G.M. Di franco (Calascibetta), M. Vazzano (Calascibetta), S.M. Sodaro (Calascibetta), F. Neglia (Calci), A. Merlini (Caltanissetta), A.M. Oliva (Caltanissetta), S. Della mea (Camino al Tagliamento), O. Di Marino (Camporone), A. Comito (Candiolo), R. Lacasella (Canosa di Puglia), S. Di Vito (Caraglio), G. Lollino (Carbonara), V. Origgi (Carugate), A. Tei (Casalmaggiore), L. Vecchi (Casalmaggiore), E. Ippolito (Cascina), M.C. Barsotti (Cascua S. Benedetto), A. Miacola (Cassano M.), A.P. Campanelli (Cassano M.), M. Padula (Castel S. Pietro), E. Arcari (Castel S. Pietro), A. Alfonzetti (Catania), A. Condorelli (Catania), A.M.M. Primus (Catania), A. Privitera (Catania), B. Schiliró (Catania), C.A. Tiralongo (Catania), C. Calabrese (Catania), C. Di Benedetto (Catania), C. Leonardi (Catania), C. Vinci (Catania), D. Sirchia (Catania), F. Barbarino (Catania), F. Clienti (Catania), F. Coppoletta (Catania), F. Giacco (Catania), F. Lanaia (Catania), F. S. Pulivirenti (Catania), G. Gagliano (Catania), G. Giliberto (Catania), G. Landi (Catania), G. Porto (Catania), G. Receputo (Catania), G. Trecalli (Catania), M. Mirabella (Catania), M. Ventura (Catania), N. Russo (Catania), R. Panebianco (Catania), R. Pennisi

(Catania), R. Sciuto (Catania), S. Campione (Catania), S. Impeduglia (Catania), S. Mirabile (Catania), S. Piro (Catania), S. Ragusa (Catania), S.S. Falzone (Catania), V. Locasto (Catania), E. Di Benedetto (Catignano), I. Oreste (Ceglie del campo), S. Laricchia (Ceglie del campo), G.P. Rigoni (Centallo), E. C. Puglisi (Centuripe), G. Spina (Centuripe), S. Pierantozzi (Cepagatti), F. Arena (Cerami), V. Pirrello (Cerami), F.A. Angelino (Cerignola), A. Calella (Chieri), F. Gasbarri (Chieti), M. Majd Abadi Farahani (Chieti), A. Vittone (Chivasso), R.S. Cardella (Cirié), G. D'Addario (Città S. Angelo), M. Scali (Cividale del Friuli), G.G. Carena (Coazze), A. Soramel (Codroipo), D.A. Volpone (Collecervino), F. Treglia (Colleferro), S. Sbrenna (Collepepe), L. Di Gioia (Corato), M. Ardito (Corato), M. T. Nepotefus (Corio), L. Zaccone (Cuneo), M.M. Mondino (Cuneo), R. Triolo (Cuneo), V. E. Buscemi (Cuneo), G. Fassero (Cuorgné), A. Armato (Dalmine), A. Cecchetti (Della Pieve), S. Spadolini (Della Pieve), C. Camilla (Demonte), M. Nanni (Dozza Imolese), G. Flacco (Elice), G. Lo Manto (Enna), S. Renna (Enna), V.O. Salerno (Enna), G.S.G. Biasi (Fagagna), L. Bertolini (Fagagna), M.G. Rinaldi (Fagagna), G.G. Chiantaretto (Favria), M. Bergonzani (Felino), M. Caporusso (Fiume Veneto), I. Amicone (Francavilla al mare), C. Sciré (Francofonte), G. Increta (Francofonte), G. Randone (Francofonte), B. Di Bella (Furci Siculo), C. Moschella (Furci Siculo), G. Fazio (Furci Siculo), S. Foti (Furci Siculo), S. Prinzi (Gagliano), V. Cavallaro (Gagliano C.), F. Quattrocchi (Gangi), G. Castagna (Gangi), G. Cucci (Gangi), M.C. Castiglione (Gangi), S. Blando (Gangi), S. Virga (Gangi), D. Audagnotto (Gassino T.se), A. Belvedere (Gassino T.se), S. Cannizzaro (Gela), O. Martinelli (Gemona), S. Venturini (Gemona), A.L. Camisa (Genova), A. Bormida (Genova), A. Gazzano (Genova), A. Molinelli (Genova), E. Andini (Genova), E. Russo (Genova), E. Salomone (Genova), F. Vigino (Genova), G. Gungui (Genova), G. Moggiana (Genova), G. Raiteri (Genova), G. Scozzafina (Genova), G. Siragna (Genova), L. Benzi (Genova), L. Boero (Genova), L. Giacchino (Genova), L. Leveratto (Genova), L. Viale (Genova), M.C. Deiana (Genova), M. E. Besedniak (Genova), M. Ganzini (Genova), M. Gastaldi (Genova), M. Rinaldi (Genova), M. T. Brancadoro (Genova), M. Veronesi (Genova), P. Calogiuri (Genova), T. Tedeschi (Genova), V. Messina (Genova), G. Losurdo (Gioia del Colle), V.L. Donvito (Gioia del Colle), L. Curatoli (Giovinazzo), D. Ferlito (Gravina di Catania), G. R. Massimino (Gravina), P.P.N. Manciangli (Gravina), G. Rivolta (Groppello Cairoli), L. Cavallotto (Grugliasco), D. Iacovella (Guardiagrele), D. D'Angelo (Imola), L. Lincei (Imola), M. Caprini (Imola), M. R. Ruggi (Imola), O. Farina (Imola), P. Manzoni (Imola), S. Salvini (Imola), A. Battaglia (Itala), P. Tuccori (Lammari), E. Barcellesi (Landriano), R. Roseto (Leini), F. Cardillo (Lentini), S. Greco (Lentini), S. Restuccia (Lentini), M. Dottore (Leonforte), M. Ladelfa (Leonforte), G. Piacenza (Lesegno), M.C. Lodigiani (Linarolo), A. Guideri (Livorno), R. Guiducci (Livorno), C. Nodari (Lodi), M. P. Libertini (Loreto Apruino), E. Kissopulos (Lucca), F. Arbuti (Lucca), G. Leonori (Lucca), R. Pruiti (Lucca), A. Introini (Magenta), N. Di Lorenzo (Magenta), P.M. Lippolis (Magnano in Riviera), P. Mondino (Margarita), L. Broccucci (Marsciano), M. Lemmi (Marsciano), A. Molino (Mascalucia), V. Bonina (Mascalucia), F. Cannizzo (Mazzarino), V. Ferrigno (Mazzarino), V. Marino (Mazzarino), L. Pati (Mede), A. R. Tortorella (Messina), A. Armeli (Messina), A. Fazio (Messina), A. Panarello (Messina), A. Parisi (Messina), B. Santoro (Messina), C. De Tuzza (Messina), C. Irrera (Messina), C. Merenda (Messina), C. Randazzo (Messina), C. Trimarchi (Messina), E. Laganà (Messina), F. Cama (Messina), F. Cardile (Messina), F. Laganà (Messina), F. Larosa (Messina), F. Loschiavo (Messina), F. Silipigni (Messina), G. Armeli (Messina), G. Calatozzo (Messina), G. De Domenico (Messina), G. Franció (Messina), G. Gingari (Messina), G. Oliva (Messina), G. Previti (Messina), G. Raneri (Messina), G. Rotondo (Messina), G. Samà (Messina), G. Siracusa (Messina), G. Siracusano (Messina), G. Ungaro (Messina), I. Calapristi (Messina), I. P. Palmieri (Messina), M. L. Bagnato (Messina), M. Privitera (Messina), M. Pulitanó (Messina), M. Scaltrito (Messina), M. Turiano (Messina), M.A. Inferrera (Messina), N. Minutoli (Messina), O. Manganaro (Messina), P. Petralito (Messina), P. Trifiló (Messina), R. Cusmano (Messina), R. Spiritosanto (Messina), V. Amato (Messina), F. Limonta (Milano), F. Migliazza (Milano), G. Calogero (Milano), L. Frosali (Milano), L. Giubileo (Milano), M. Grazioli (Milano), N. Fonzi (Milano), P. Scarpellini (Milano), R. Montieri (Milano), R. Rella (Milano), S. Ciceri (Milano), S. Garlaschi (Milano), T. Rasera (Milano), F. Salomini (Milano), V. Tracló (Milano), G. Milone (Milazzo), S. Visconti (Mili Marina), M.G. Lombardi (Modugno), M.A. Miccoli (Modugno), C. Lisena (Molfetta), G. Gadaleta (Molfetta), G. Giancaspro (Molfetta), P. Gadaleta (Molfetta), S. Giuffrida (Monast. S. Anastasia), P. Agostini (Moncalieri), P. Mascarello (Moncalieri), R. Bellini (Mondovì), F. Pieruzzo (Monfalcone), C. Diroma (Monopoli), M.P. Madau (Montalto Dora), M.C. Tardioli (Montecastello di Vibio), M. Leandri (Montecastello di Vibio), R. Capelli (Montechiarugiolo), M. Stefanetti (Monteporzio), A. Di Nicola (Monterotondo), F. Gentile (Montesilvano), G. Villa (Nichelino), S. Greco (Nichelino), V. Riggio (Nichelino), F. Lo Presti (Nicosia), M. Calantoni (Nicosia), M. Caroppo (Nicosia), P. Maggio (Nicosia), M. Bonifacio (Nissoria), O. Di Fruscolo (Noicattaro), A. Pelle (None), S. Armand (None), V. Cicconi (Offida), G. Danisi (Palo del Colle), L. Meliota (Palo del Colle), M. Elia (Palo del Colle), A. Bayda (Parma), A. Buja (Parma), A. Serrao (Parma), A. Sullam (Parma), C. Antonucci (Parma), C. Menoni (Parma), G. Marletta (Parma), G. Moretti (Parma), G. Orlandini (Parma), M.C. Mannino (Parma), M. Ciccío (Parma), M. Consigli (Parma), M. E. Musa (Parma), M. Guerra (Parma), O. Torelli (Parma), P. Cavazzini (Parma), P. Dall'Argine (Parma), P. Tagliavini (Parma), R. Agostini (Parma), S. Botti (Parma), S. Cagnolati (Parma), S. Mirabella D'Avico (Parma),

C. Andrioli (Pasian di Prato), A. Parisi (Paternó), A. Salvo (Paternó), C. Merennino (Paternó), F. Santanocito (Paternó), G. E. Rapisarda (Paternó), G. Santanocito (Paternó), L.M.L. Corsaro (Paternó), M. Musumeci (Paternó), D. Proto (Patti), R. Manfré (Patti), A. Albergati (Pavia), E. Brusotti (Pavia), F. Capaccioni (Pavia), G. Grande (Pavia), K. Marinou Aktipi (Pavia), M. V. Giovinazzo (Pavia), M. Zavaglia (Pavia), R. Ferrazzi (Pavia), S. Tarallo (Pavia), S. Vercesi (Pavia), F. Ragno (Pedara), A. Tridente (Perugia), C. Bittarelli (Perugia), C. Carloni (Perugia), D. Meniconi (Perugia), D. Paoletti (Perugia), E. Rossi (Perugia), F. Di Giacomo (Perugia), F. Rossi (Perugia), G. Buccarello (Perugia), L. Costantini (Perugia), L. Pelliccia (Perugia), M. Giulietti (Perugia), M. Pacifico (Perugia), O. Graziano (Perugia), P. Bigerni (Perugia), P. Villalesta (Perugia), S. Fiorini (Perugia), S. Petrelli (Perugia), A. Accorona (Pescara), A.C. Pavone (Pescara), F. Agostinone (Pescara), F. De Arcangelis (Pescara), G. Martini (Pescara), G. Travaglini (Pescara), L. Di Luca (Pescara), M. Pompeo (Pescara), S. Cascianelli (Pescara), S. Spisti (Pescara), M. F. Chalande (Peveragno), B. Lari (Piedena), S. Gandini (Piolto), M. Giusto (Piossasco), M. Magliano (Piossasco), T. Palombella (Piossasco), A. Bagnato (Pisa), A. Bandettini di poggio (Pisa), A. Ferri (Pisa), C. Verardi (Pisa), L. Palagni (Pisa), M. Fabbrini (Pisa), G. Geraci (Polizzi geN.), G. Barbarotto (Polizzi Generosa), C. Campagna (Pordenone), M. Marin (Pordenone), R. Milanese (Pordenone), R. Paterniti Barbino (Pordenone), S. Orsini (Quattro Castella), A.S. Giuffrida (Ragalna), C. La Monica (Riesi), F. Turco (Riesi), M.T. Giommarresi (Rivalta), M. Bullano (Rivarolo C.se), M. Ferrero (Rivarolo C.se), A. Prizzon (Rivarolo), L. Fusco (Rivarolo), G. Bellino (Rocca Canavese), G. Asprella (Roccanova), A. Ceccanti (Roma), A. Ursino (Roma), A. Zaccaria (Roma), B.C. Monaldo (Roma), C. Cantarini (Roma), C. Casantini (Roma), C. Naso (Roma), C. Saullo (Roma), C. Villavà (Roma), D. Graziosi (Roma), E. De Angelis (Roma), E. Martini (Roma), E. Scifoni (Roma), F. M. Lucci (Roma), G. Boni (Roma), G. Braun (Roma), G. Cancé (Roma), G. Careddu (Roma), G. Colella (Roma), G. Lamastra (Roma), G. Petrillo (Roma), H. Grandchiler (Roma), L. Vitale (Roma), M. Coniglio (Roma), M.D. Benigni (Roma), M. Favi (Roma), M. Martini (Roma), M. Migliaccio (Roma), M. Pantaleoni (Roma), M. Saluzzi (Roma), P.D'Amicis (Roma), P. De Carlo (Roma), P. Foschi (Roma), P. Sabini (Roma), P. Taddei (Roma), R. Oteri (Roma), R. Piccinin (Roma), R. Rossi (Roma), R. Vittorini (Roma), S. Del Vescovo (Roma), S. Fodale (Roma), S. Piatti (Roma), S. Rugolo (Roma), L. Bonafede (Rosciano), M.G. Zucca (S. Genesio), F. Manitta (S. Giovanni la punta), C. Savoca (S. Gregorio), M.G. Mastromatteo (S. Lazzaro), A. Liotta (S. Nicoló acicatena), A.S. Presti (S.A. Libattati), P.R. Ciccarelli (S.A. Libattati), S. Salamone (S. Carlo C.se), L. Seminatore (S. Caterina V.sa), S. Ghisu (S. Croce sull'Arno), D. Devona (S. Francesco al Campo), L. Bonicatto (S. Francesco al Campo), A. R.C. Bonaccorsi (S. G. La Punta), C. Marino (S. G. La Punta), C. Lorenzi (S. Giuliano T.), A. Gaiani (S. Maurizio C.se), A. Patriarca (S. Maurizio C.se), A. Virone (San Cataldo), C. Volpe (San Cataldo), G. Leonardi (San Cataldo), A. Divonin (San Donato), M. Rugolo (San Michele del Friuli), C. Defrenza (San Nicandro di Bari), A. Gulletta (Santa Margherita - Messina), S. Sciacca (Santa Venerina), P. Zamproni (Sant'Angelo Lodigiano), F. Giove (Santeramo in Colle), I. L. De Bartolo (Santeramo in Colle), E. Leone (Santeramo), B. Micali (Scaletta), A. Parea (Segrate), M.P. Coluccia (Segrate), M. Sorghi (Segrate), P. Coluccia (Segrate), R. Cecchetto (Sesto S. Giovanni), P.L. Troncale (Settimo T.se), P. Dodi (Sissa), C. Mascherpa (Siziano), G. Di Pane (Spatafora), L. Donno (Spinazzola), M. Grande (Taranto), M. Silvestri (Termoli), F.M. Alvi (Todi), G. Dominici (Todi), P. Parasecolo (Todi), A. Martinoli (Torgiano), L. Draghini (Torgiano), B. Mimmo (Torino), C. Usai (Torino), D. Aicardi (Torino), D. Caló (Torino), D. Ganora (Torino), D. Gianolio (Torino), D. Gola (Torino), D. Sereno (Torino), E. Zucchetti (Torino), E.P. Pugnani (Torino), F. Morra (Torino), F. Santià (Torino), G. Baracchi (Torino), G. Cavallero (Torino), G. La vecchia (Torino), G. Tullio (Torino), I. Forzani (Torino), I. Nucera (Torino), I. Petrella (Torino), L. Dell'Acqua (Torino), L. Marchi (Torino), L. Stagliano (Torino), L. Villata (Torino), L.A. Sandiano (Torino), M. Corno (Torino), M. Norgia (Torino), M. Petruzzi (Torino), M. Salvatore (Torino), M.M.M. Amerio (Torino), M.P.P. Cavallo (Torino), N. Megale (Torino), P. Giaccardo (Torino), P. Oggero (Torino), P.C.M. Ornioli (Torino), R. Ferroni (Torino), S. Ellena (Torino), S. Zanella (Torino), S.A. Cena (Torino), S.M. Barbero (Torino), T. Maraschiello (Torino), T. Zambon (Torino), A. Caselli (Torregrotta), A. Midiri (Torregrotta), M. Cocivera (Torregrotta), A. Candido (Trasaghis), L. Sgorbati (Traversetolo), M. Milani (Traversetolo), A. Belloni (Treviglio), D. Versa (Trieste), A. Nicita (Troina), A.A.A. Polizzi (Troina), F. Santa Carla (Troina), G. Pollara (Troina), G. Santoro (Troina), R. Di Leo (Troina), M. Buratta (Tuoro sul Trasimeno), A. Caroselli (Udine), C. Tomasetig (Udine), G. Cuberli (Udine), M. Gubiani (Udine), M. Maccani (Udine), P. Passone (Udine), R. Baraccetti (Udine), S. Capasso (Udine), S. Vitale (Udine), S. Bordichini (Valfabbrica), C. Reale Marroccia (Valverde), M. Reggi (Varazze), M. Ricciardello (Venaria Reale), T. Brizio (Venaria Reale), C. Sorce (Venaria), C. Lamberti (Venetico), F. Carnevale (Vigevano), C. Stefanetti (Villanova), L. Cappelluzzo (Villanova-Mondovì), A.C. Di Nicoló (Villarosa), C. Seminara (Villarosa), R. Montrasio (Villasanta), R. Badoni (Vinovo), M. Giarrusso (Vittoria), A. Scarcella (Volpiano), A.M. Parisi (Volpiano), P. Bernasconi (Zogno).

Glossario

Abuso. Si verifica quando il paziente inizia ad aumentare le dosi assumendo il farmaco anche al di fuori della prescrizione, sebbene l'uso del farmaco causi menomazioni o disagi clinicamente significativi. Una modalità di abuso più rara è quella di assumere il farmaco allo scopo di produrre sensazioni piacevoli.

Acido gamma-aminobutirrico (GABA). Principale agente inibitore del SNC. È coinvolto nella regolazione fisiologica del sonno.

Attigrafo. Rilevatore di movimento posto al polso del soggetto, simile a un orologio, che registra il ciclo attività/riposo nelle 24 ore in base al movimento del soggetto, con buona correlazione con il ciclo sonno-veglia. Consente osservazioni per periodi prolungati (in genere 1-2 settimane).

Autosomministrazione. Uso di un farmaco al di fuori della prescrizione medica.

Benzodiazepine (BZD). Classe di farmaci con azione sedativo-ipnotica, ansiolitica, miorilassante, anticonvulsivante. Attivano in modo non selettivo più sottotipi del recettore dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) di tipo A. Le BZD a breve emivita sono quelle ad azione più propriamente ipnotica.

Bisogno personale di sonno. Il fabbisogno di ore di sonno varia da individuo a individuo. Ci sono persone che necessitano di 9-10 ore per notte per essere riposate al risveglio (lunghi dormitori) e altre a cui sono sufficienti 4-5 ore (brevi dormitori).

Dipendenza fisica. Necessità di continuare ad assumere il farmaco per evitare la comparsa di sintomi di astinenza. Si accompagna sempre a tolleranza.

Dipendenza psichica. Stato di malessere o sofferenza del soggetto che si realizza sul piano emozionale per effetto della privazione della sostanza chimica a cui è stato ripetutamente esposto e che si attenua o scompare per la successiva assunzione. La dipendenza psichica può esistere anche in assenza di quella fisica.

Disturbo da fase di sonno anticipata. Il bisogno di dormire durante la notte è notevolmente anticipato rispetto all'ora socialmente accettata, determinando una sonnolenza serale invincibile, un precoce addormentamento e un risveglio precoce al mattino successivo.

Disturbo da fase di sonno ritardata. Il bisogno di dormire durante la notte è notevolmente ritardato rispetto all'ora socialmente accettata, determinando difficoltà ad addormentarsi e una marcata difficoltà a risvegliarsi all'ora desiderata.

Eccitazione paradossa. In alcuni soggetti la somministrazione di BZD è seguita da fenomeni di eccitazione psicomotoria invece che da sedazione.

Effetto hangover ("ubriacatura del giorno dopo"). Fenomeno di depressione generalizzata del sistema nervoso centrale che si manifesta il giorno dopo l'assunzione del farmaco con difficoltà di concentrazione, riduzione dell'attenzione (es. alla guida) e della memoria.

Imidazopiridine (zolpidem). Ipnotico selettivo per il sottotipo bz1-omega 1 del recettore GABA-A.

Insonnia. Disturbo del sonno caratterizzato da uno o più sintomi notturni (difficoltà ad addormentarsi, risvegli notturni con difficoltà a riaddormentarsi, risveglio precoce al mattino, sonno notturno non riposante) e da sintomi diurni (astenia, sonnolenza, disturbi dell'attenzione e della memoria, ansia e irritabilità, depressione).

Insonnia condizionata. È il timore pervasivo di non riuscire a dormire, con preoccupazioni eccessive sugli effetti diurni, che innescano un circolo vizioso e rendono i soggetti incapaci di rilassarsi. La sensazione di tensione e frustrazione provata nel vano tentativo di addormentarsi determina un condizionamento negativo nei confronti del sonno e dell'ambiente (letto e camera): il soggetto può addormentarsi più facilmente quando non cerca di farlo (es. mentre guarda la televisione) o quando cambia ambiente.

Insonnia grave. Quando compare almeno tre volte a settimana.

Insonnia insorta di recente. Quando è comparsa da meno di 4 settimane.

Insonnia occasionale. Quando è insorta da alcuni giorni.

Insonnia persistente. Quando è comparsa da più di 4 settimane (anche mesi o anni).

Insonnia primaria. Quando sulla base dell'anamnesi non si evidenzia una causa apparente.

Insonnia rebound. Al termine di una terapia ipnotica sospesa bruscamente si possono avere fenomeni di rimbalzo. I sintomi *rebound* sono simili a quelli per i quali era stata iniziata la terapia, ma sono transitoriamente più intensi. In genere la comparsa dei sintomi *rebound* è più rapida di quanto avviene in caso di ricomparsa dei disturbi. Se il farmaco ha un'emivita breve, essi si manifestano solitamente entro qualche giorno dall'interruzione del trattamento, ma hanno una durata relativamente breve. Se si protrae oltre le 6 settimane, deve essere attribuita alla ricomparsa dell'insonnia primitiva.

Insomnia secondaria. Quando dipende da altre situazioni cliniche (es. disturbi psichiatrici; uso o abuso di farmaci, sostanze e alcool; patologie internistiche; sindromi dolorose; russamento abituale e apnee notturne; mioclono notturno; sindrome delle gambe senza riposo), ambientali e da scarsa igiene del sonno.

Ipnocici non-benzodiazepinici. Classe di farmaci con struttura chimica differente, dotati di azione sedativo-ipnotica più selettiva rispetto alle BZD. Comprendono imidazopiridine (zolpidem), ciclopironici (zopiclone) e pirazolpirimidine (zaleplon).

Jet-lag. Sindrome legata alla mancanza di sincronizzazione tra i ritmi circadiani endogeni (ritmo sonno-veglia, temperatura, ormoni) e stimoli esterni (luce-buio, pasti, attività) dopo un viaggio attraverso diversi fusi orari, con conseguente insonnia o, al contrario, eccessiva sonnolenza.

Mioclono notturno. Episodi periodici di movimenti ripetitivi e stereotipati agli arti inferiori che si verificano durante il sonno. Sono spesso associati alla sindrome delle gambe senza riposo.

Polisonnografia. Registrazione notturna che permette di misurare una serie di variabili (EEG, attività respiratoria, movimenti oculari, tono muscolare, ritmo cardiaco) per riconoscere vari tipi di disturbi del sonno.

Ritmo sonno-veglia. Collocazione cronologica del sonno e della veglia nell'arco delle 24 ore. È regolato dall'orologio biologico, situato nell'ipotalamo.

Sindrome da sospensione (o da astinenza). Una sindrome da sospensione (o da astinenza), simile a quelle osservabili con i barbiturici o l'alcool, si può verificare dopo interruzione di un trattamento con benzodiazepine. I sintomi vanno da modeste sensazioni sgradevoli (ansia, nervosismo, irrequietezza, affaticabilità) fino a una grave sindrome da astinenza, della quale possono far parte crampi addominali o degli arti, vomito, sudorazione, tremori e, raramente, crisi convulsive. I sintomi più gravi sono in genere conseguenti a terapie condotte con dosi più elevate e per un tempo più lungo. Può essere ritardata di 1-2 settimane con BZD a emivita lunga.

Sindrome dei lavoratori turnisti. Comparsa di insonnia occasionale o, al contrario, di eccesso di sonno, in relazione ai turni di lavoro.

Sindrome delle apnee notturne. Sindrome caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie respiratorie superiori, che si verificano durante il sonno, in genere associati a russamento.

Sindrome delle gambe senza riposo (*restless legs syndrome*, RLS). Sindrome caratterizzata da sensazioni fastidiose alle gambe, che compaiono prima dell'inizio del sonno e provocano un bisogno irresistibile di muoverle.

Tachifilassi. Progressiva riduzione degli effetti di un farmaco, dopo somministrazioni ravvicinate, dovuta all'esaurimento dei neurotrasmettitori.

Tipologia cronobiologica. L'ora in cui si avverte il bisogno di dormire e di alzarsi al mattino non è uguale in tutti gli individui. C'è la categoria dei "gufi" (circa il 30% della popolazione), che si sente attiva nel tardo pomeriggio o alla sera e ha bisogno di dormire più a lungo al mattino, e la categoria delle "allodole" (circa il 20% della popolazione), che si addormenta presto la sera ed è attiva fin dalle prime ore del mattino.

Tolleranza o assuefazione. In seguito all'utilizzo ripetuto, l'assunzione della stessa quantità provoca un effetto minore, con necessità di aumentare le dosi per ottenere l'effetto desiderato. La tolleranza ha due meccanismi; il primo è l'induzione epatica di enzimi attivi a metabolizzare il farmaco, il secondo è la *down-regulation* dei recettori cellulari con progressiva riduzione della sensibilità delle cellule bersaglio.



Publisher of:

- American Journal of Cancer
- American Journal of Cardiovascular Drugs
- American Journal of Clinical Dermatology
- American Journal of Drug Delivery
- American Journal of Pharmacogenomics
- Anti-infectives Today
- Applied Bioinformatics
- Applied Health Economics and Health Policy
- BioDrugs
- Cancer Today
- Clinical Drug Investigation
- Clinical Pharmacokinetics
- Clinical Trials Insight
- CNS Disorders Today
- CNS Drugs
- Disease Management & Health Outcomes**
- Drug Safety
- Drugs
- Drugs & Aging
- Drugs & Therapy Perspectives
- Drugs in R&D
- Evidence-Based Integrative Medicine
- High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention
- Inpharma® Weekly
- International Journal of Pharmaceutical Medicine
- Molecular Diagnosis
- Paediatrics Today
- Pediatric Drugs
- Pharmaceutical & Diagnostic Innovation
- Pharmacoeconomics
- Pharmacoeconomics & Outcomes News
- PharmaNewsFeed.com
- R&D Insight
- Reactions Weekly
- Sports Medicine
- Thérapie
- Toxicological Reviews
- Treatments in Endocrinology
- Treatments in Respiratory Medicine

