Associazione Italiana di Medicina del Sonno

Vol.3
Luglio - Settembre 2010
ISSN 1972-6937
Abbonamento € 25

Sonno med

AIMS
Rivista ufficiale

Tariffe R.O.C. Poste Italiane • Sped. in Abb. Post. D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1 comma 1 DCB Bologna

"Impossibile dormire
la notte qui a Varna
impossibile dormire
per via di queste stelle
che son troppe
troppo lucide troppo vicine
per via del mormorio
sul greto dell'onde morte".

Nazim Hikmet

Idoneità alla guida: ecco OSAS e narcolessia

Intervista al Presidente dell'ACI

Imputabilità e sonno: cosa segna il confine

Edizioni Avenue media®
Milano - Bologna

AUTO CPAP 254

MAGGIORE COMFORT E MIGLIORE COMPLIANCE PER IL PAZIENTE

Fisher&Paykel HEALTHCARE

AUTO CPAP 254
SISTEMA CON AUTOREGOLAZIONE DELLA PRESSIONE

Sapio Life, azienda specializzata da 20 anni in cure al domicilio, dispone della più avanzata tecnologia per **il monitoraggio e il trattamento delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).** Tra i dispositivi medici digitali per la cura dei disturbi del sonno Sapio Life propone l'**AUTO CPAP 254**, un sistema con regolazione automatica della pressione. Grazie alla tecnologia SensAwake™, il sistema **AUTO CPAP 254** facilita il riaddormentamento in caso di risveglio e regola la pressione somministrata in base al flusso e agli eventi respiratori.

SAPIO life

SAPIO LIFE Srl
Via S. Pellico, 48 - 20052 Monza (MI) - Tel. +39 039 83981 - Fax +39 039 2026143
www.grupposapio.it - dispositivirespiratori@sapio.it

Associazione Italiana di Medicina del Sonno

03 2010

Sommario

Editoriale
Gian Luigi Gigli 3

OSAS e narcolessia on the road: nuove linee guida per l'idoneità alla guida
Sergio Garbarino 4

Scienza e Istituzioni a confronto: l'opinione del Presidente Nazionale ACI e l'opinione di Elio Lugaresi
Sergio Garbarino 15

L'assistenza ai pazienti con disturbi respiratori nel sonno: la rete piemontese
Alberto Braghiroli 18

Parasonnie: considerazioni clinico-forensi
Alessandro Cicolin, Elisabetta Chiarot, Ugo Fornari, Roberto Mutani 20

Odontoiatria e sonno
Luca Levrini 24

Dissociazione tra stati dell'essere: un'utile chiave di interpretazione nella medicina del sonno
Michele Terzaghi 26

Flash
Notizie in breve 28

Bollettino Aims 29

Direttore:
Gian Luigi Gigli

Comitato di Redazione:
Enrica Bonanni
Alberto Braghiroli
Marco Zucconi
Liborio Parrino

Segreteria di Redazione:
Michele Terzaghi
Michelangelo Maestri
Raffaele Ferri

Direttore Responsabile:
Luigi Ferini-Strambi

Edizione, Pubblicità e Progetto Grafico:
Avenue media® srl
Milano: via Domenichino, 12 - Tel. +39 0243986577
Fax +39 0243994547

Bologna: via Riva di Reno, 61 - Tel. +39 0516564311
Fax +39 0516564350

e-mail: avenuemedia@avenuemedia.eu
www. avenuemedia.eu
P.IVA: 03563450372

Redazione:
Delia Sebelim
051 6564337
e-mail: ufficiostampa@avenuemedia.eu

Pubblicità:
Barbara Leonardi
051 6564331
e-mail: marketing@avenuemedia.eu

Ufficio abbonamenti:
Delia Sebelin
051 6564339
e-mail: ufficiostampa@avenuemedia.eu

Abbonamento € 25

Stampa:
Sate - Ferrara

Aut. Tribunale di Bologna
n. 7831 del 7/02/2008
Bimestrale - Sped. abb. post./45

IVA assolta alla fonte dell'Editoria ai sensi dell'art. 74, 1 comma, lett. c, D.P.R. 26.10.1972 n. 633 e successive modificazioni ed integrazioni. La ricevuta di pagamento del conto corrente postale è documento idoneo e sufficiente ad ogni effetto contabile. La redazione non si ritiene responsabile per variazioni e/o imprecisioni di date e notizie.

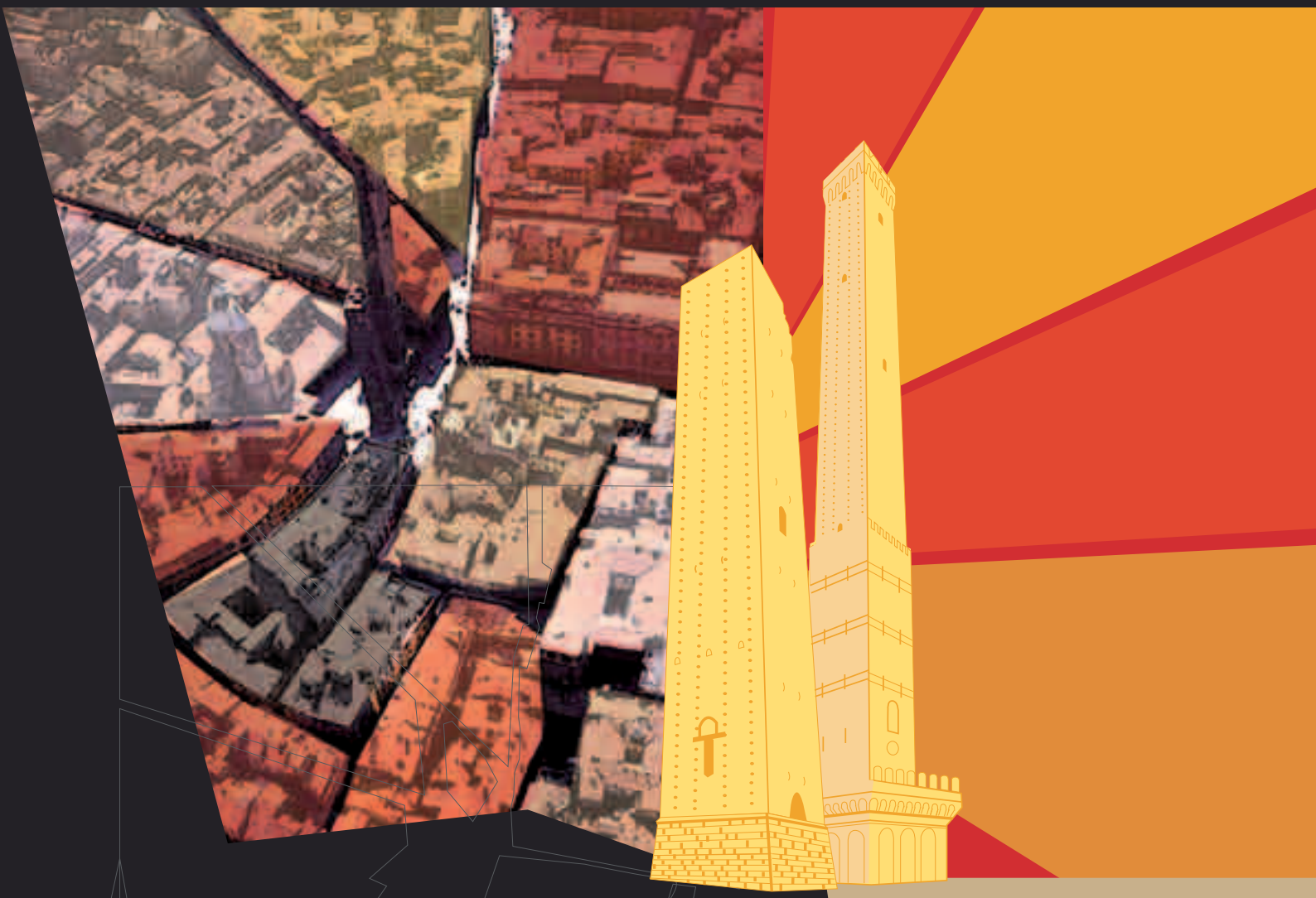
Finito di stampare Settembre 2010

XII UIP CONGRESSO NAZIONALE
UNIONE ITALIANA PER LA PNEUMOLOGIA

XLI AIPO CONGRESSO NAZIONALE
ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI

Bologna
Palazzo della Cultura e dei Congressi

30 Novembre 3 Dicembre 2011



Il Sistema delle cure Respiratorie: la rete pneumologica ed i percorsi assistenziali

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
AIPO RICERCHE
Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 - Fax +39 02 36590360
Per maggiori informazioni
www.aiporicerche.it
segreteria@aiporicerche.it

L'Editoriale

La medicina legale si confronta ogni giorno con le cause di morte, con le disabilità, con le assicurazioni. La medicina del sonno è invece vista da molti come un lusso, occupandosi di qualcosa che, in fondo, quasi non appartiene alla vita.

Se la medicina legale ha indubbiamente a che fare con una realtà clinica di grande peso sociale, è però falso che occuparsi di sonno costituisca una fuga dai problemi della società.

Ogni giorno si combatte in Italia una guerra con morti e feriti e invalidi permanenti di cui i giornali parlano solo quando il disastro è clamoroso. All'interno di questa guerra, particolarmente pesante è il tributo di giovani vite, legato alla febbre del sabato sera. È la guerra del traffico automobilistico, per la quale non si vede all'orizzonte alcun armistizio.

Che la sonnolenza alla guida abbia un ruolo fondamentale nel causare gli incidenti stradali nessuno lo nega. Eppure, l'attenzione delle istituzioni sanitarie per la medicina del sonno è molto scarsa, malgrado le conseguenze sociali negative della sonnolenza vadano ben al di là degli incidenti alla guida, riguardando anche il mondo del lavoro e la scuola, oltre che il benessere psico-fisico dei cittadini.

Nel nostro paese, il riconoscimento della sonnolenza nei guidatori era compromesso all'origine dall'eliminazione dell'obbligo di presentare il certificato anamnestico redatto dal medico di medicina generale al medico che deve rilasciare il certificato di idoneità alla guida. Mancavano inoltre direttive o protocolli a disposizione delle Commissioni Mediche Locali.

Particolare importanza, pertanto, riveste l'articolo di Sergio Garbarino che in questo numero di Sonnomed presenta le nuove linee guida medico-legali per l'idoneità psicofisica alla guida. Il documento è frutto dell'azione del Coordinamento dei Medici Legali delle Aziende Sanitarie con il fondamentale contributo della Commissione AIMS su "Sonnolenza, Sicurezza e Trasporti". Esso costituisce un'importante dimostrazione dell'utilità pubblica della medicina del sonno, riconosciuta autorevolmente dal Presidente dell'ACI nell'intervista che accompagna l'articolo.

C'è da augurarsi che i criteri proposti per la valutazione della sonnolenza nel rilascio dell'idoneità alla guida possano presto essere ripresi anche in nuovi e chiari riferimenti legislativi, per la cui adozione la Commissione AIMS sta da tempo lavorando.

L'interesse medico-legale della medicina del sonno è ulteriormente sottolineato dall'articolo di Cicolin che pure appare in questo numero, riguardante i comportamenti automatici violenti durante il sonno che possono, se pur eccezionalmente, assumere rilievo medico-forense. Quando ciò avviene, siamo in genere nel mezzo di intricati casi giudiziari che appassionano e dividono l'opinione pubblica.

Cicolin e collaboratori spezzano una lancia a favore della giurisprudenza anglosassone sul non insane automatism, un concetto ancora lontano, purtroppo, dal nostro dibattito medico legale, legato allo schema del manicomio giudiziario come sola alternativa al carcere.

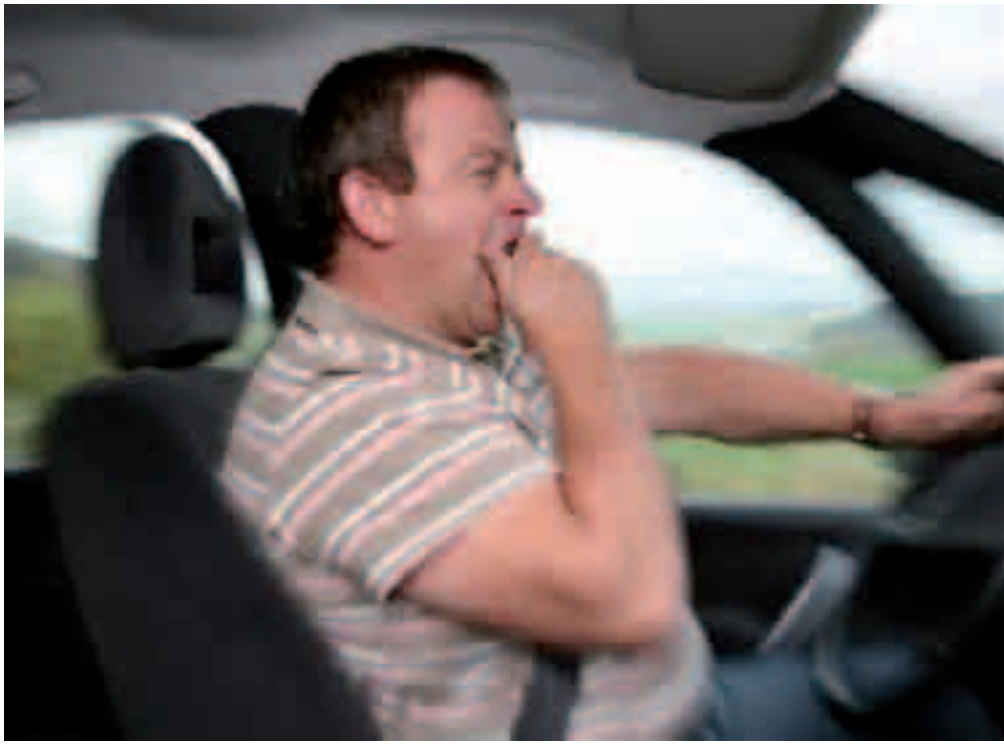
A Grado, nel corso del XX Congresso Nazionale AIMS, si parlerà anche di questi temi.

Il Presidente

Gian Luigi Gigli

OSAS e narcolessia on the road: nuove linee guida per l'idoneità alla guida

Per la prima volta, i disturbi del sonno sono stati introdotti nelle linee guida nazionali delle Commissioni medico-legali. E' il frutto dell'azione congiunta multidisciplinare delle società scientifiche COMLAS-AIMS-SIA.



Incidenti stradali e sonnolenza

Ogni giorno, in Italia, si verificano in media 598 incidenti stradali con la morte di 13 persone e il ferimento di altre 849 (ACI e ISTAT 2008). Il fattore umano, con le alterazioni dello stato psicofisico del conducente, è considerato universalmente la principale causa nel determinismo degli incidenti stradali ed è di assoluta rilevanza anche nel determinarne la gravità. All'interno di questo fattore, l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) risulta la causa/concausa di maggior rilievo determinata da: disturbi del sonno, deprivazione di sonno per errati stili di vita o per lavoro a turni, uso di farmaci, sostanze d'abuso e alcool.

L'EDS compromette le performance psicomotorie con riduzione dei tempi di reazione, delle capacità di mantenere un elevato e costante livello di attenzione, di valutare il rischio fino all'addormentamento al volante (talora in modo progressivo ma spesso in maniera improvvisa e non prevedibile da parte del soggetto). Le condizioni che determinano riduzione del livello di vigilanza e attenzione sono molteplici e alcune di esse modificabili.

Dati ricavati sul campo e stime collocano la sonnolenza alla guida come causa o concausa di circa un quinto del totale degli incidenti, coinvolgendo sia gli autisti professionali che i privati.

In uno studio, recentemente condotto in Francia su un ampio campione di autisti privati, è emerso che nell'anno precedente: il 28% ha presentato almeno un episodio di sonnolenza severa alla guida; l'11% ha riportato almeno un mancato incidente "near-miss" (46% correlato al sonno); il 5.8% ha subito almeno un incidente (5.2% correlato al sonno). I fattori predittivi per gli incidenti near-miss sembrano essere almeno un episodio di sonnolenza severa alla guida (OR 6.5) e l'età fra i 18-30 anni (OR 2.13). Questi dati confermano quelli, ancora più allarmanti, della National Sleep Foundation americana (54%

Ogni giorno, in Italia, si verificano in media 598 incidenti stradali con la morte di 13 persone e il ferimento di altre 849 (ACI e ISTAT 2008).

degli adulti americani riferiscono un episodio di sonnolenza alla guida nell'ultimo anno e il 24% un episodio di sonnolenza alla guida una volta al mese) e altri recenti emersi dallo studio di una popolazione di autisti di bus: il 20% lamentava EDS, l'8% riportava almeno un colpo di sonno al mese, il 7% aveva avuto un incidente sonno-correlato sul lavoro, il 18% riportava un incidente near-miss al lavoro dovuto a EDS.

L'Unione europea, nel 2003, ha finanziato uno studio di metanalisi della letteratura inerente il rischio di incidenti alla guida correlato all'età e alle diverse condizioni patologiche (Progetto Immortal, TøI report 690/2003). Da tale studio emerge che la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e la Narcolessia sono, fra le diverse patologie previste dall'allegato III della Direttiva 91/439/CEE, quelle con il più alto rischio relativo di incidenti alla guida 3,71 (alcolismo e benzodiazepine 1,54, cannabis 1,70).

L'OSAS presenta un'alta prevalenza nella popolazione generale (2% - 10%) che tende ulteriormente ad aumentare fino ad oltre il 26% se vengono prese in considerazione popolazioni selezionate come gli autotrasportatori.

La prevalenza della narcolessia è nettamente inferiore rispetto a quella dell'OSAS ma il grado di EDS lamentato da questi pazienti è particolarmente severo e soprattutto l'addormentamento è improvviso e spesso incontrollabile.

Pertanto, risulta evidente come OSAS e narcolessia dovrebbero assumere una rilevanza medico-legale ogni qualvolta

L'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) è una delle cause di maggior rilievo negli incidenti stradali.

sia necessario esprimere un giudizio d'idoneità psicofisica alla guida nei confronti del soggetto affetto da EDS.

Nonostante tali evidenze, fino ad oggi sia a livello comunitario che nel nostro Paese l'OSAS e la narcolessia non risultano annoverate fra le patologie, o condizioni invalidanti, che limitano il rilascio della patente di guida nel Codice della Strada.

Idoneità psicofisica alla guida: aspetti normativi vigenti fino al 2009

Come noto, la certificazione di idoneità psicofisica alla guida nel nostro Paese viene concessa da medici certificatori (medici della polizia di Stato, delle forze armate, del servizio sanitario, delle ferrovie dello Stato, etc.) e dal competente ufficio ASL (art. 119 C.d.S. del D.L.vo n. 285 30.04.1992) i quali, qualora l'esito degli accertamenti sanitari, basati essenzialmente su un'autocertificazione anamnestica, faccia sorgere dubbi

Dal 30 luglio scorso, è Legge il ddl n. 1720 sulla sicurezza stradale che modifica oltre 80 articoli del Codice della Strada.

circa l'idoneità e la sicurezza alla guida, inviano il soggetto alla competente Commissione Medica Locale (CML) provinciale (119 CML distribuite sul territorio nazionale).

L'Allegato III della Direttiva del Consiglio 91/439/CEE del 29 luglio 1991 suddivide i conducenti in due gruppi: gruppo 1

(conducenti di veicoli "leggeri") e gruppo 2 (conducenti di veicoli "pesanti"), e dispone a quali accertamenti e limitazioni essi debbano essere sottoposti in caso siano affetti da malattie o condizioni invalidanti elencate che compromettono l'idoneità alla guida. L'OSAS e la narcolessia non sono incluse.

In Italia, la Direttiva 91/439/CEE è stata recepita con il D.M. 28 giugno 1996, che ha confermato quanto stabilito in tema di idoneità alla guida dal D.P.R. 495/92, integrandolo con alcuni punti dell'Allegato III della Direttiva dove viene menzionato per la prima volta, anche in Italia, il concetto di "perturbazioni improvvise dello stato di coscienza" dovute a cause diverse dall'epilessia. Tale generica formulazione è stata mantenuta nell'Allegato III del successivo Decreto 30 settembre 2003 (Ministero delle Infrastrutture e Trasporti: Direttive comunitarie in tema di patenti guida e recepimento delle direttive 2000/56/CE G.U. n.88 15.04.2004) senza che il legislatore comunque abbia introdotto limitazioni specifiche per i guidatori (o candidati tali) affetti da EDS neppure per il conseguimento o conferma della validità delle patenti di categoria superiore (C, D, E, K).

Oltre all'Italia, nel 2005, anche Austria, Danimarca, Grecia, Irlanda, Lussemburgo e Portogallo non avevano incluso OSAS e narcolessia fra le patologie limitanti l'idoneità psicofisica alla guida. Mentre Belgio, Francia, Finlandia, Gran Bretagna, Germania, Olanda, Spagna e Svezia avevano già implementato la Direttiva 91/439/CEE attraverso l'adozione di disposizioni nazionali che prevedevano restrizioni al rilascio della patente di guida in caso di OSAS e narcolessia (in Germania viene contemplata solo l'OSAS).

Nel nostro Paese il "vuoto legislativo" su questa problematica si ripercuoteva inevitabilmente sull'attività delle Commissioni Mediche Locali (CML), investite del compito di operare una selezione mirata in grado di individuare i soggetti con disturbi transitori dello stato di coscienza, inserendo nell'accertamento valutazioni sulla presenza di patologie comportanti EDS.

La possibilità di colmare questo "vuoto legislativo" incontrava numerosi ostacoli. Innanzitutto, non era facile individuare i soggetti affetti da malattie associate a EDS, visto che era lo stesso richiedente il rilascio/rinnovo della patente a dichiarare, mediante autocertificazione, l'assenza di patologie compromettenti l'idoneità alla guida: era stato infatti eliminato l'obbligo di presentare al medico certificatore il certificato anamnestico redatto dal medico di Medicina Generale.

In secondo luogo, a tutt'oggi non sono realmente disponibili strumenti standardizzati che permettano di valutare oggettivamente la gravità della sonnolenza e il rischio di addormentamenti alla guida in soggetti affetti da EDS.

Fino al 2009 non esistevano direttive, linee guida o racco-

mandazioni relative alla valutazione di pazienti affetti da patologie associate a EDS, ai fini dell'idoneità alla guida. Le CML non disponevano di direttive o protocolli finalizzati a valutare l'idoneità alla guida di quegli autisti che, per cause patologiche (esempio OSAS e Narcolessia), manifestavano una grave EDS a fronte di precise norme che disciplinano l'accertamento dell'idoneità alla guida nelle persone affette da altre patologie come ad esempio il diabete.

La Commissione AIMS "Sonnolenza, Sicurezza e Trasporti"

Da alcuni anni l'AIMS, consapevole dell'impatto negativo sanitario e socio-economico dell'EDS e delle patologie del sonno comportanti EDS, ha istituito la "Commissione Sonnolenza, Sicurezza e Trasporti". Ne fanno parte, oltre al sottoscritto, Enrica Bonanni, Francesca Ingravallo, Susanna Mondini, Giuseppe Plazzi e Antonio Sanna. Gli obiettivi della Commissione sono:

- scientifici (produzione di dati originali)
- indirizzi diagnostici linee guida
- legislativi
- educazionali (formazione)
- divulgativi (informazione).

In particolare, in questi anni di attività, la Commissione ha lavorato al fine di aggiornare la normativa vigente del Codice della Strada in materia di sonnolenza e idoneità alla guida (art.119) con il proposito di inserire l'OSAS e la narcolessia nell'Allegato III della Direttiva 91/439/CEE e la messa in atto di azioni finalizzate alla prevenzione degli incidenti stradali da EDS in collaborazione con le amministrazioni e le istituzioni italiane comunitarie e internazionali.

Inoltre, la Commissione si è impegnata nell'elaborazione di percorsi normativi condivisi con altre società scientifiche mediche per il rilascio dell'idoneità psicofisica alla guida nel rispetto del cittadino, del lavoratore e della sicurezza sociale, attraverso la stesura di linee guida.

Su richiesta della Commissione AIMS, la Camera dei Deputati, il 27 giugno 2007, nella seduta n. 178, ha approvato l'ordine del giorno 9/2480-A-R/25 con il quale: "Il Governo si impegna ad approfondire le tematiche sopra esaminate e a sostenere gli studi e le ricerche in corso per l'inserimento della OSAS e della Narcolessia nell'allegato III della Direttiva 91/439/CEE, nonché per prevedere specifiche misure cautelative nella legislazione italiana atte a ridurre l'incidenza di incidenti da sonnolenza". Successivamente, l'11 marzo 2009 veniva presentato e accolto dal Senato un emendamento all'articolo 7 (ex art.5) 1-bis del testo unificato "Disposizioni in materia di sicurezza stradale" del disegno di legge n°1720 nell'ambito dei lavori della Commissione parlamentare bicamerale preposta alla tematica specifica.

A livello internazionale, congiuntamente a circa 700 altre istituzioni, imprese e associazioni coinvolte a contribuire alla diminuzione dell'incidentalità stradale, è stata sottoscritta la Carta Europea della Sicurezza Stradale, enunciata nel Libro Bianco sulla Sicurezza Stradale Europea edito dalla Comunità Europea.

Dal 2007 al 2008 a Bruxelles, la Commissione e alcuni membri AIMS hanno partecipato, insieme ai più autorevoli esperti internazionali, alla presenza di osservatori di Paesi non occidentali e al Commissario del Parlamento europeo dei Trasporti, alla stesura di una nuova Direttiva europea per l'inserimento della sonnolenza ed in particolare dell'OSAS nell'allegato III della direttiva 91/439/CEE (Annex III), e per l'armonizzazione dei regolamenti riguardanti, il rilascio delle patenti di guida in Europa (Obstructive sleep apnea and driving license regulations in Europe COST B-26 Action).

2010: l'anno dei cambiamenti e dei primi risultati

Aspetti normativi:

• dal 30.07.2010 è Legge il ddl n. 1720 sulla sicurezza stradale che modifica oltre 80 articoli del Codice della Strada (C.d.S.): Nuovo Codice della Strada (GU n. 175 del 29-7-2010 - Suppl. Ordinario n.171);

• viene reintrodotto il certificato anamnestico (art. 119 requisiti fisici e psichici per il conseguimento della patente di guida): "L'accertamento di cui al comma 2 ai commi 2 e 2-ter deve risultare da certificazione di data non anteriore a tre mesi dalla presentazione della domanda per sostenere l'esame di guida. La certificazione deve tener conto dei precedenti morbosi del richiedente dichiarati da un certificato medico rilasciato da un medico di fiducia" (entrata in vigore 13 agosto 2010).

Linee guida:

• nel 2010 si giunge alla stesura e pubblicazione, da parte della Società scientifica COMLAS (Coordinamento dei Medici Legali delle Aziende Sanitarie), Commissione nazionale AIMS "Sonnolenza, Sicurezza e Trasporti" e della Società Italiana di Alcologia (SIA), delle Nuove Linee Guida Nazionali "La valutazione dell'idoneità alla guida, Linee guida per gli accertamenti in ambito Commissione Medica Locale"

Le Linee guida COMLAS

La società scientifica COMLAS, dopo un lungo e attento lavoro partito nel giugno del 2006, ha cercato di formulare delle linee di indirizzo per giudicare l'idoneità alla guida dei soggetti affetti da patologie,

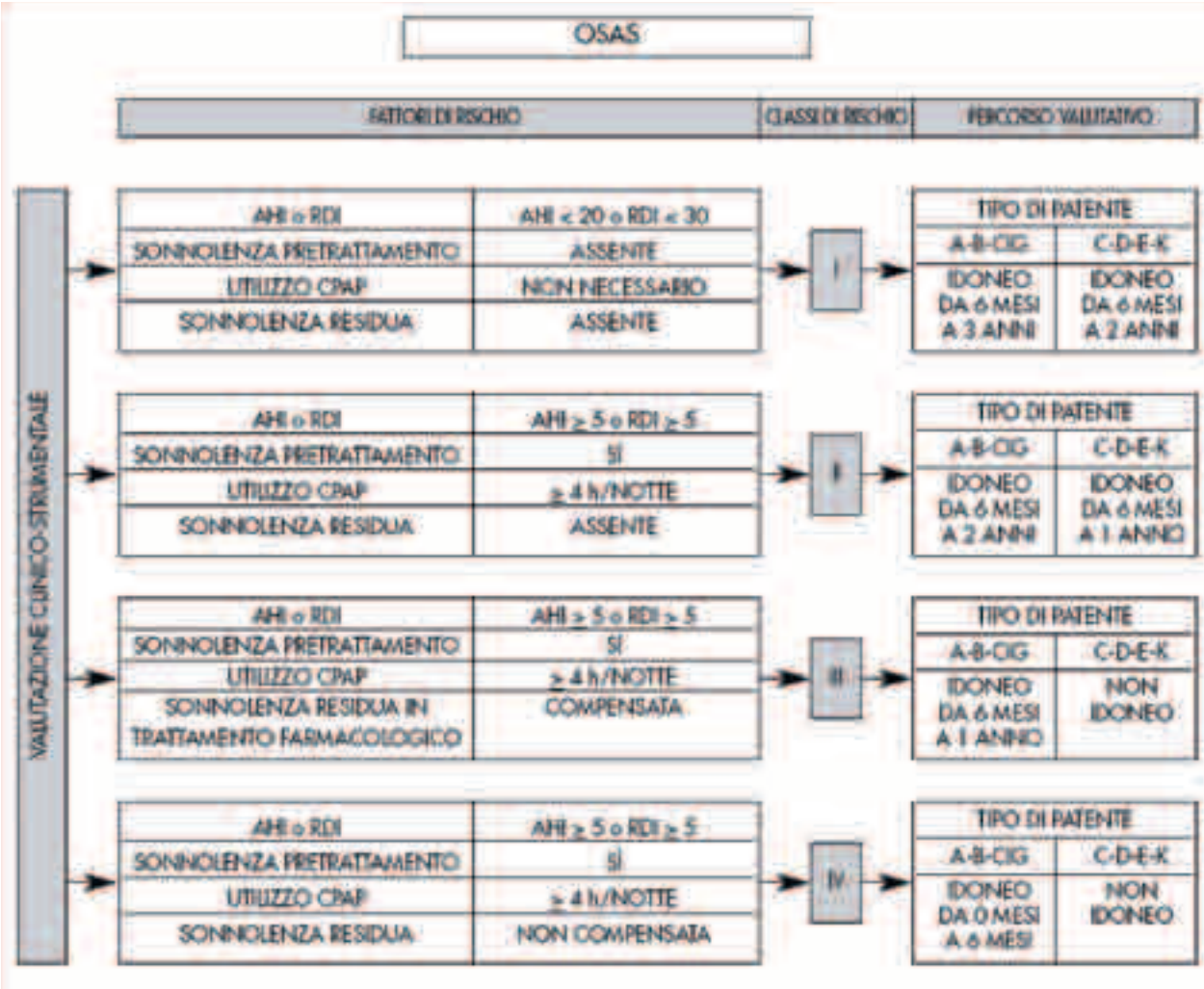


Fig. 1. Flow-chart per la valutazione dell'idoneità psicofisica alla guida del paziente affetto da OSAS in base ai fattori di rischio (grado di severità, EDS, compliance e risposta alla terapia, EDS residua), classe di rischio (I-IV) di appartenenza, e percorso valutativo (tipo di patente suddivisa in due gruppi: A, B, CIG e C, D, E, K e accertamento di idoneità alla guida). Per gentile concessione di C. G. Edizioni Medico Scientifiche.

nonché i criteri per l'accertamento dell'idoneità alla guida di coloro che fanno uso o hanno fatto uso, di sostanze stupefacenti, tossiche e/o psicotrope, e sanzionati ai sensi degli artt. 186 e 187 del C.d.S.

Nel periodo 2007-2009 si sono tenute diverse Consensus Conference sull'argomento: protagonisti, i presidenti e i componenti delle varie Commissioni Mediche Locali (CML) delle province italiane che hanno discusso, modificato, integrato e dibattuto l'argomento.

Fondamentale è stato l'apporto della Commissione AIMS "Sonnolenza, Sicurezza e Trasporti" per dettare i criteri relativi al problema più cogente dell'EDS alla guida, con particolare attenzione alle due patologie del sonno maggiormente responsabili di EDS: OSAS e narcolessia.

Pertanto, nel 2010, si è giunti alla pubblicazione del testo "La valutazione dell'idoneità alla guida - Linee guida per gli accertamenti in ambito Commissione Medica Locale", con l'impegno di revisionarle ogni due anni.

Per quanto riguarda l'OSAS, le linee guida si avvalgono principalmente delle evidenze sull'efficacia della CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), utilizzata almeno 4 ore per notte, nel ridurre il rischio di incidenti stradali ai livelli della popolazione generale (Fig. 1.).

Per quanto riguarda la narco-

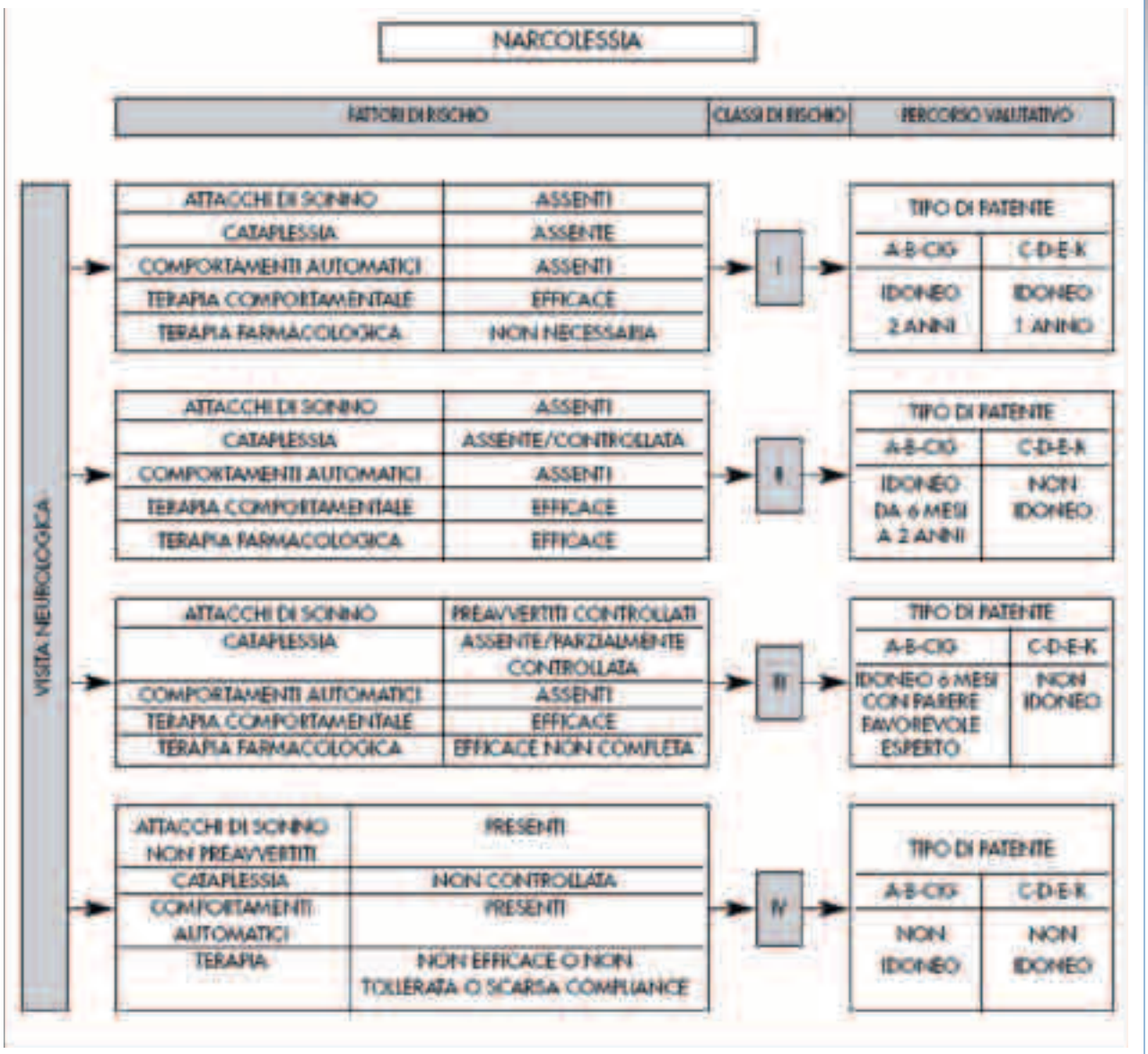


Fig. 2 Flow-chart per la valutazione dell'idoneità psico-fisica alla guida del paziente affetto da narcolessia in base ai fattori di rischio (sintomatologia, risposta alla terapia), classe di rischio (I-IV) di appartenenza, e percorso valutativo (tipo di patente suddivisa in due gruppi: A, B, CIG e C, D, E, K e accertamento di idoneità alla guida). Per gentile concessione di C. G. Edizioni Medico Scientifiche.

lessia, partendo dal presupposto che "i soggetti con narcolessia mostrano una grande variabilità inter-individuale nelle performance di guida simulata, e una volta informati circa la diagnosi e i rischi ai quali la malattia li espone adottano cautele adeguate a evitare incidenti alla guida, l'obiettivo della valutazione sarà quello di limitare l'idoneità nel caso di guidatori professionisti che, tranne casi eccezionali, dovranno essere riconosciuti non idonei. Per le altre categorie di patente, l'obiettivo è quello di rendere trascurabili i rischi per il guidatore stesso e per gli altri utenti della strada, garantendogli anche un'adeguata indipendenza negli spostamenti e una regolare attività lavorativa" (Fig. 2.).

Allo stato attuale, i criteri proposti oltre ad essere considerati in ambito medico legale fra i più avanzati a livello internazionale, rappresentano l'unico riferimento per tutti i colleghi che lavorano presso le Commissioni Mediche Locali provinciali e potranno essere di ausilio anche per altre discipline affini, in assenza di chiari riferimenti legislativi su cui la Commissione sta a tuttoggi lavorando.

Sergio Garbarino
Centro di Fisiopatologia del Sonno
Università di Genova
Servizio Sanitario Polizia di Stato
Ministero dell'Interno

BIBLIOGRAFIA

1. Drake C, Roehrs T, Breslau N, Johnson E, Jefferson C, Scofield H, Roth T. The 10-year risk of verified motor vehicle crashes in relation to physiologic sleepiness. Sleep. 2010 1;33(6):745-52.
2. Garbarino S, Nobili L, Beelke M, De Carli F, Ferrillo " The contributing role of sleepiness in highway vehicle accidents" Sleep 2001; 24, 2: 1-4.
3. Sagaspe P, Taillard J, Bayon V, Lagarde E, Moore N, Boussuge J, Chaumet G, Bioulac B, Philip P. Sleepiness, near-misses and driving accidents among a representative population of French drivers.J Sleep Res. 2010 7.
4. Vennelle M, Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness and sleep-related accidents in commercial bus drivers. Sleep Breath 2010;14(1):39-42.
5. National Sleep Foundation. State of the states report on drowsy driving. Available at: http:/drowsydriving.org/docs/2007/20State-/20of/20the/20States/20Report.pdf.2007.
6. Ingravallo F, Vignatelli L, Brini M, Brugaletta C, Franceschini C, Lugaresi F, Manca MC, Garbarino S, Montagna P, Cicognani A, Plazzi G.. Medico-legal assessment of disability in narcolepsy: an interobserver reliability study. J Sleep Res. 2008;17(1):111-9.
7. Rodenstein D; Driving in Europe. The need of a common policy for drivers with obstrutive sleep apnea syndrome. Cost-B26 Action on Sleep Apnoea Syndrome. J Sleep Res 2008, 17 (3): 281-4.
8. Garbarino S. Sleep disorders and road accidents in truck drivers G Ital Med Lav Ergon. 2008; 30 (3):291-6.
9. Pizza F, Contardi S, Mondini S, Trentin L, Cirignotta F. Daytime sleepiness and driving performance in patients with obstructive sleep apnea: comparison of the MSLT, the MWT, and a simulated driving task. Sleep. 2009.1;32(3):382-91.
10. Del Vecchio S, Giannini R: "La valutazione dell'idoneità alla guida, Linee guida per gli accertamenti in ambito Commissione Medica Locale" C.G. EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE s.r.l. 2010.

Scienza e Istituzioni a confronto: l'opinione del presidente nazionale ACI

Enrico Gelpi,
Presidente Nazionale ACI.

Presidente Gelpi, ha mai avuto una grave sonnolenza alla guida o un colpo di sonno? Cosa ha provato?

Grave no, in quanto il senso di affaticamento mi ha indotto ad interrompere la guida. Del resto il colpo di sonno o l'affaticamento sono episodi piuttosto comuni per un automobilista: la monotonia o la lunghezza di un viaggio, la guida dopo un pasto abbondante, un periodo di stanchezza e stress. Cerco di mettermi alla guida sempre nelle migliori condizioni psicofisiche. Peraltro, appena ho la percezione che gli occhi si stanno chiudendo o che i riflessi sono rallentati, cerco di fermarmi immediatamente, alla prima occasione.

Nel 2010 sono state inserite per la prima volta in Italia, OSAS e narcolessia nelle nuove linee guida nazionale medico-legali per l'idoneità psicofisica alla guida. Perché, rispetto ad altre cause mediche, la sonnolenza e i disturbi del sonno sono stati introdotti così tardi a livello normativo?

Probabilmente perché non si ha l'esatta percezione del potenziale pericolo, dato che anche a livello di rilevazione statistica questo fenomeno non viene evidenziato e rientra nella più generale categoria di "guida distratta". Ma se vogliamo costruire un sistema preventivo che verifichi l'idoneità psicofisica dei conducenti, anche questi aspetti vanno misurati e indagati.

A suo parere, esistono o ci saranno in un futuro prossimo, validi presidi medici o dispositivi in grado di contrastare la sonnolenza durante la guida?

Penso che occorra ragionare in termini di sistemi cooperativi uomo-veicoli-infrastruttura: solo così saremo in grado di ridurre al minimo possibili errori alla guida. Sensori e dispositivi di comunicazione ad alta tecnologia che avvisano sulla presenza di ostacoli; sistemi di assistenza alla guida installati a bordo dei veicoli; bande sonore che preavvisano la fuoriuscita dalla carreggiata. Ovviamente occorre poi garantire un percorso di informazione e sensibilizzazione nei confronti degli utenti della strada che li renda consapevoli dei possibili rischi: in questo ambito inserisco anche un momento di verifica periodico, in occasione del rinnovo della patente, in cui sia possibile informare gli utenti della presenza di possibili controindicazioni alla guida.

Nell'agosto scorso è entrato in vigore il nuovo Codice della Strada. Attualmente il Ministero della Salute sta valutando l'introduzione di OSAS e narcolessia nell'elenco delle patologie da considerare per l'idoneità psicofisica alla guida. Pensa che un decreto applicativo in materia possa contribuire sensibilmente a ridurre il rischio di incidenti stradali?

Tutti gli interventi che rientrano nel più ampio concetto di prevenzione sono un importante contributo alla sicurezza stradale e pertanto vanno perseguiti, verificando preliminarmente la loro fattibilità tecnica ed economica. Proprio sull'OSAS e narcolessia l'ACI ha in programma un convegno per il prossimo anno. (S. G.)

Scienza e Istituzioni a confronto: l'opinione di Elio Lugaresi

Professore Lugaresi, ha mai avuto una grave sonnolenza alla guida o un colpo di sonno? Cosa ha provato?

Una sola volta ed in una occasione molto particolare ho rischiato di andare nel fosso per un colpo di sonno. Dopo una giornata di caccia, iniziata prima dell'alba e terminata con un pasto abbondante, annaffiato da ottimo vino, mi sono messo alla guida. Dopo pochi minuti, mentre stavo percorrendo il viottolo sterrato che mi conduceva fuori dalla riserva mi sono addormentato: mi hanno risvegliato, prima di entrare nel fosso, il rumore delle ruote e le vibrazioni del volante (causate dal ciglio erboso della strada).

Quando da giovane facevo lunghi viaggi in automobile attraversando tutta l'Europa, una sonnolenza fastidiosa ma controllabile, mi tormentava nelle ore canoniche (tra le 2 e le 5 del pomeriggio).

Nel 2010 sono state inserite per la prima volta in Italia, OSAS e narcolessia nelle nuove linee guida nazionale medico-legali per l'idoneità psicofisica alla guida. Perché, rispetto ad altre cause mediche, la sonnolenza e i disturbi del sonno sono stati introdotti così tardi a livello normativo?

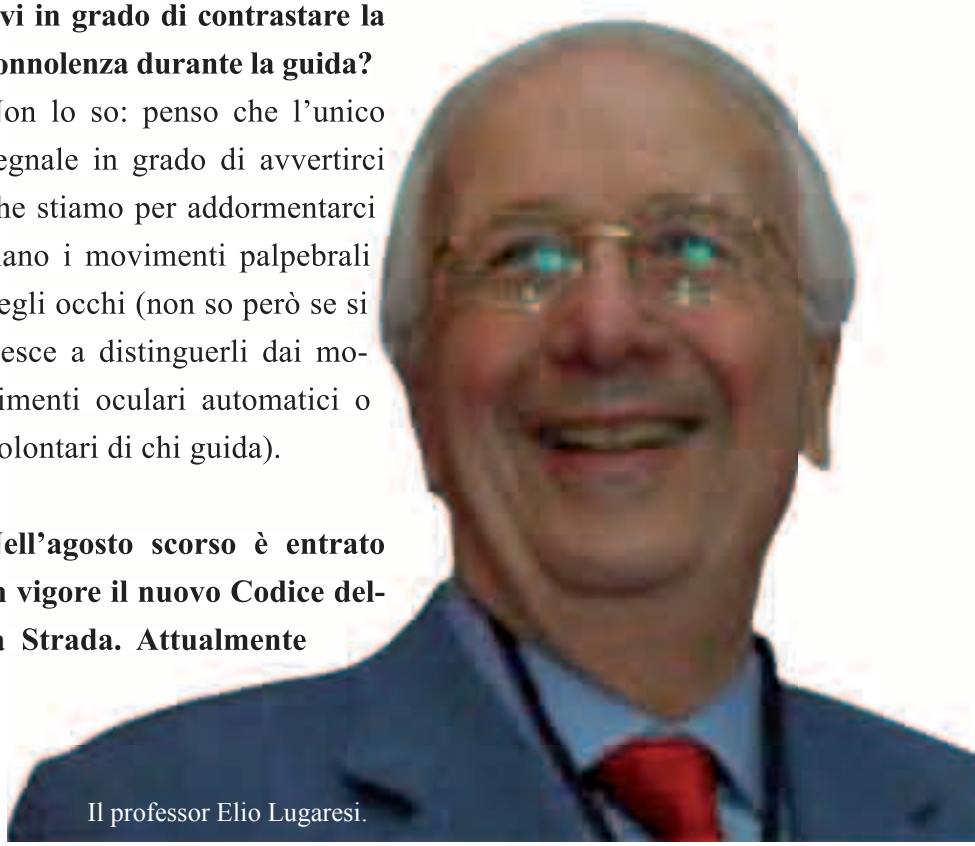
Ci ho pensato spesso: la ragione principale mi pare la tendenza diffusa a banalizzare i disturbi del sonno. Mancava, e forse in molte persone ancora manca, la consapevolezza che esistano vere e proprie malattie come OSAS e narcolessia nelle quali la sonnolenza e i colpi di sonno rappresentano gli unici o i principali segni.

A suo parere, esistono o ci saranno in un futuro prossimo, validi presidi medici o dispositivi in grado di contrastare la sonnolenza durante la guida?

Non lo so: penso che l'unico segnale in grado di avvertirci che stiamo per addormentarci siano i movimenti palpebrali degli occhi (non so però se si riesce a distinguerli dai movimenti oculari automatici o volontari di chi guida).

Nell'agosto scorso è entrato in vigore il nuovo Codice della Strada. Attualmente il Ministero della Salute sta valutando l'introduzione di OSAS e narcolessia nell'elenco delle patologie da considerare per l'idoneità psicofisica alla guida. Pensa che un decreto applicativo in materia possa contribuire sensibilmente a ridurre il rischio di incidenti stradali?

Penso di sì. Leggo che finalmente viene predisposto un provvedimento che consente di ricevere la patente se, con una valutazione clinica ed eventualmente obiettiva specialistica, si ottiene conferma che il disturbo è stato adeguatamente trattato. (S. G.)



Il professor Elio Lugaresi.

PROVIGIL®
modafinil

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione del Medicinale
PROVIGIL 100 mg compresse

2 Composizione Qualitativa e Quantitativa
Ogni compressa contiene principio attivo: Modafinil 100 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 Forma Farmaceutica
Compressa
Le compresse sono di colore biancastro, a forma di capsula, con impresso "PROVIGIL" su un lato e "100 mg" sull'altro.

4 Informazioni Cliniche

4.1 Indicazioni Terapeutiche
Narcolessia**.** Apnea ostruttiva nel sonno/sindrome da ipopnea. Nei pazienti con sindrome dell'apnea/ipopnea ostruttiva notturna il trattamento sintomatico con modafinil si è dimostrato utile solo in concomitanza di una terapia C-PAP praticata in maniera corretta ed efficace. Il modafinil è efficace nel ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna associata a queste condizioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti
Narcolessia
La dose giornaliera raccomandata è di 200-400 mg. PROVIGIL può essere assunto in due dosi separate al mattino ed a mezzogiorno, oppure come dose singola alla mattina secondo la valutazione del medico e la risposta del paziente.
Apnea ostruttiva nel sonno/sindrome da ipopnea
Come per la narcolessia, la dose giornaliera raccomandata è di 200-400 mg. PROVIGIL tratta i sintomi dell'eccessiva sonnolenza diurna associata a tale condizione. In aggiunta a questo trattamento sintomatico, interventi di modifica della malattia (es., pressione positiva continua delle vie aeree) devono essere iniziati o continuati.
Anziani
I dati disponibili sull'uso di PROVIGIL nei pazienti anziani sono limitati. Dato che la clearance renale ed epatica tende ad essere generalmente minore con l'aumentare dell'età, è raccomandato che pazienti di età superiore ai 65 anni comincino con una terapia di 100 mg al giorno. La dose massima di 400 mg al giorno dovrebbe essere usata solo in assenza di alterazione renale o epatica.
Insufficienza epatica e renale
La dose nei pazienti con grave insufficienza epatica o renale deve essere ridotta della metà (100-200 mg/die).

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo (modafinil) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'uso di PROVIGIL è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Gravi rash cutanei che hanno reso necessari il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento sono stati descritti con l'uso del modafinil, e si sono verificati entro 1–5 settimane dall'inizio della terapia (casi isolati sono stati riportati dopo trattamento prolungato (ad es., 3 mesi). Nei trial clinici del modafinil, l'incidenza di rash che hanno comportato l'interruzione della terapia è risultata pari allo 0,8% circa (13 su 1.585) nei pazienti pediatrici (età <17 anni), e ha compreso casi gravi. Rash gravi non sono stati descritti nei trial clinici condotti con modafinil in pazienti adulti (0 su 4.264). Il modafinil deve essere interrotto al primo segno di rash, e la sua somministrazione non va ripresa (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti con ansia severa devono ricevere il trattamento con PROVIGIL solo in unità specialistiche.
Esperienze avverse psichiatriche, tra cui ideazione suicidaria, sono state riportate in pazienti trattati con modafinil. In tali casi, il modafinil deve essere sospeso, e la sua somministrazione non ripresa. Occorre cautela nel somministrare il modafinil a pazienti con storia di psicosi, depressione o mania, data la possibile comparsa o esacerbazione di sintomi psichiatrici (vedere paragrafo 4.8). Cautela va esercitata anche nel somministrare modafinil a pazienti con storia di abuso di alcol, farmaci o sostanze illecite.
Alle pazienti deve essere consigliato di comunicare al loro medico un'eventuale gravidanza oppure l'intenzione di programmare una gravidanza durante la terapia. Alla luce di queste circostanze il trattamento con modafinil deve essere sospeso.
Nel paziente iperteso la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca devono essere attentamente monitorate.
Si raccomanda di non usare PROVIGIL in pazienti con storia di malattia cardiovascolare (ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni ischemiche all'ECG, dolore toracico, prolasso della valvola mitrale, infarto miocardico recente, angina instabile o cor pulmonale). In particolare PROVIGIL non deve essere usato in pazienti con prolasso della valvola mitrale che hanno sofferto di sindrome da prolasso della valvola mitrale dopo aver ricevuto stimolanti del S.N.C. Questa sindrome si può presentare con alterazioni ischemiche dell'ECG, dolore al torace o aritmia.
Nei pazienti con apnea ostruttiva nel sonno/sindrome da ipopnea, la condizione latente ed ogni patologia cardiovascolare associata devono essere monitorate.
I pazienti vanno avvisati che PROVIGIL non è una terapia sostitutiva del sonno, e che occorre mantenere una buona igiene del sonno. Tra i passi da compiere per assicurare una buona igiene del sonno può esserci quella di rivedere l'assunzione di caffeina.
Il trattamento con Provigil, inoltre, deve essere effettuato con molta cautela nei seguenti casi:
- pazienti con storia di instabilità emozionale, abuso di farmaci o psicosi;
- pazienti con insufficienza renale o epatica gravi (vedere paragrafi anche 4.2 e 5.2);
- pazienti in trattamento con contraccettivi orali. In tal caso è necessario assumere un prodotto contenente 50 µg o più di etinilestradiolo. Un'adeguata contraccezione richiede una continuazione del contraccettivo orale per due cicli dopo l'interruzione di PROVIGIL, oppure l'impiego di metodi di contraccezione alternativi o addizionali fino ad almeno un mese dopo l'interruzione di PROVIGIL (vedere paragrafo 4.5)

Mentre gli studi eseguiti con modafinil hanno dimostrato un basso potenziale per la dipendenza, la possibilità di dipendenza a seguito di un uso prolungato non può essere completamente esclusa.
Il prodotto contiene lattosio: pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
Dato che non si sono stabilite la sicurezza e l'efficacia in studi controllati sui bambini, l'uso di PROVIGIL non è raccomandato nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Modafinil può aumentare il proprio metabolismo tramite l'induzione dell'attività di CYP3A4/5 ma l'effetto è modesto ed è poco probabile che abbia significative conseguenze cliniche.
Anticonvulsivanti: la co-somministrazione di potenti induttori dell'attività di CYP, come la carbamazepina e il fenobarbitone, potrebbe ridurre i livelli plasmatici di modafinil. A causa di una possibile inibizione del CYP2C19 da parte di modafinil e della soppressione del CYP2C9 la clearance della fenitoina può essere ridotta quando viene contemporaneamente somministrato PROVIGIL. I pazienti devono essere monitorati per i segnali di tossicità da fenitoina, e possono essere appropriate ripetute misurazioni dei livelli plasmatici di fenitoina immediatamente dopo l'inizio o la sospensione del trattamento con PROVIGIL.
Contraccettivi orali: a causa dell'attività di induzione di CYP3A4/5 da parte di PROVIGIL, l'efficacia dei contraccettivi orali può essere compromessa (vedere paragrafo 4.4).
Antidepressivi: un certo numero di antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina vengono ampiamente metabolizzati dal CYP2D6. Nei pazienti con deficienze di CYP2D6 (approssimativamente il 10% della popolazione caucasica) diventa più importante un ciclo metabolico normalmente ancillare che coinvolga il CYP2C19. Dato che modafinil può inibire il CYP2C19, dosi più basse di antidepressivi possono essere necessarie in questi pazienti. Complessivamente, data la limitata esperienza di somministrazione contemporanea di PROVIGIL con questa classe di farmaci, i pazienti che ricevono tali farmaci devono essere attentamente monitorati.
Anticoagulanti: a causa della possibile inibizione del CYP2C9 da parte del modafinil la clearance di warfarin può essere diminuita in caso di somministrazione concomitante di PROVIGIL. I tempi di protrombina devono essere regolarmente monitorati durante i primi 2 mesi di uso di PROVIGIL e dopo ogni modifica del dosaggio di PROVIGIL.
Altri farmaci: i farmaci che sono ampiamente eliminati dal metabolismo del CYP2C19, come diazepam, propranololo e omeprazolo, possono presentare ridotta clearance dopo la co-somministrazione di PROVIGIL e possono pertanto richiedere una riduzione del dosaggio. Inoltre, è stata osservata in epatociti umani l'induzione in vitro dell'attività di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, che dovesse verificarsi in vivo, potrebbe abbassare i livelli sanguigni dei farmaci metabolizzati da questi enzimi, così diminuendo, potenzialmente, la loro efficacia terapeutica. I risultati degli studi clinici di interazione suggeriscono che i più ampi effetti possono verificarsi sui substrati del CYP3A4/5 che subiscono significativa eliminazione presistemica, soprattutto tramite gli enzimi CYP3A nel tratto gastrointestinale. Esempi includono ciclosporina, inibitori della proteasi HIV, buspirone, triazolam, midazolam e la maggior parte dei bloccanti del canale del calcio e le statine. In un case report, è stata osservata una riduzione del 50% nella concentrazione della ciclosporina in un paziente che riceveva ciclosporina e nel quale era stato iniziato un concomitante trattamento con modafinil.

4.6 Gravidanza e allattamento
Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di modafinil in donne in gravidanza.
Modafinil ha mostrato di non essere teratogeno in ratti e conigli a dosi maggiori della dose clinica massima. Tuttavia, i livelli plasmatici negli studi preclinici, a causa dell'autoinduzione metabolica, sono stati minori o uguali a quanto atteso nei pazienti. Modafinil ed i suoi metaboliti acidi e solfonici passano nel latte dei ratti in allattamento (vedere 5.3). Non è noto se modafinil sia escreto nel latte materno umano. L'uso di Modafinil in gravidanza e allattamento è controindicato.

4.7 Effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono disponibili informazioni concernenti gli effetti di PROVIGIL sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia, è bene tenere conto che effetti indesiderati come annebbiamento della vista o vertigine possono influire sulla capacità di guidare (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati
I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nei trial clinici e/o nell'esperienza post-marketing. La frequenza degli effetti indesiderati ritenuti almeno possibilmente in rapporto con il trattamento, nei trial clinici che hanno riguardato 1561 pazienti trattati con PROVIGIL erano i seguenti: molto comune ≥1/10, comune ≥1/100, <1/10, non comune ≥1/1.000, <1/100, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
L'effetto indesiderato più comunemente riportato è il mal di testa, che interessava circa il 21% dei pazienti. Questo è solitamente lieve o moderato, dose-dipendente e scompare in pochi giorni.
Esami diagnostici
Comune: sono stati osservati test di funzione epatica anormali e aumenti, correlati al dosaggio, della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamil transpeptidasi
Non comune: ECG anormale, incremento ponderale, calo ponderale

Patologie cardiache
Comune: tachicardia, palpitazione, vasodilatazione
Non comune: ipertensione, ECG anormale, aritmia, extrasistole, ipotensione
Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: eosinofilia, leucopenia
Patologie del sistema nervoso
Molto comune: cefalea Comune: disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, parestesie Non comune: discinesia, ipertonia, ipercinesia, amnesia, emicrania, tremore, vertigini, stimolazione del SNC, ipoestesia, in coordinazione, disturbi del movimento, disturbi del linguaggio, disgeusia
Patologie dell'occhio
Comune: vista offuscata Non comune: disturbi visivi, secchezza degli occhi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: dispnea, aumento della tosse, asma, epistassi, rinite
Patologie gastrointestinali
Comune: nausea, secchezza della fauci, diarrea, diminuzione di appetito, dispepsia, costipazione Non comune: flatulenza, reflusso, vomito, glossite, aumento di appetito
Patologie renali e urinarie
Non comune: urine anormali, pollachiuria
Patologie della cute e del sistema sottocutaneo
Non comune: sudorazione, rash, acne, prurito Non nota: gravi reazioni cutanee, inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: mal di schiena, nucalgia, mialgia, miastenia, crampi alle gambe, artralgia, contrazioni muscolari involontarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: anormalità nei test di funzionalità epatica
Sono stati osservati aumenti della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamil-transferasi legati al dosaggio.
Non comune: edema periferico, aumento di peso, diminuzione di peso, iperglicemia
Infezioni e infestazioni
Non comune: faringite, sinusite.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: astenia e dolore toracico.
Non comune: edemi periferici, sete.
Disturbi del sistema immunitario
Non comune: reazioni allergiche minori (ad es., sintomi di febbre da fieno).
Non nota: angioedema, orticaria (favi). Reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da manifestazioni quali febbre, rash, linfadenopatia e segni di contemporaneo interessamento di altri organi). Anafilassi (reazione allergica accompagnata da caduta della pressione arteriosa, capogiri, nausea, e potenziale difficoltà di respirazione).
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune: disturbi mestruali
Disturbi psichiatrici
Comune: nervosismo, insonnia, ansia, depressione, pensieri anormali, confusione
Non comune: disturbi del sonno, labilità emotiva, diminuzione della libido, ostilità, depersonalizzazione, disturbi di personalità, agitazione, sogni anormali, aggressività. Non nota: psicosi, mania, deliri, allucinazioni e ideazione suicidaria

4.9 Sovradosaggio
I sintomi che più frequentemente accompagnano il sovradosaggio di modafinil, assunto da solo o in combinazione con altri farmaci, hanno incluso: insonnia; sintomi a carico del sistema nervoso centrale come irrequietezza, disorientamento, confusione, eccitazione ed allucinazioni; alterazioni digestive come nausea e diarrea e alterazioni cardiovascolari come tachicardia, bradicardia, ipertensione e dolore al torace.
Trattamento:
Il ricorso al vomito indotto o alla lavanda gastrica deve essere attentamente valutato e va preso in considerazione entro tempi brevi (30-60 minuti) dall'ingestione di una dose eccessiva di modafinil. Ospedalizzazione, controllo dello stato psicomotorio e trattamento di supporto. Si raccomanda il monitoraggio cardiovascolare o un'attenta sorveglianza del paziente fino a completa risoluzione dei sintomi.

5 Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: psicostimolanti e nootropi, simpaticomimetici ad azione centrale, modafinil – codice ATC: N06BA07
Modafinil promuove la veglia in diverse specie, incluso l'uomo. Gli/ L'esatto/i meccanismo/i attraverso cui modafinil agisce è/sono sconosciuto/i.
Nei modelli pre-clinici modafinil non sembra essere un diretto o indiretto agonista del recettore α_1-adrenergico attivo o del recettore della dopamina. La veglia indotta da anfetamina, ma non da modafinil, è antagonizzata dall'aloperidolo, antagonista del recettore della dopamina. Dosi uguali di metilfenidato e anfetamina, promuoventi la veglia, aumentano la stimolazione neuronica in tutto il cervello, ma modafinil aumenta, selettivamente e principalmente, la stimolazione neuronica in regioni più specifiche del cervello, specialmente nell'ipotalamo.
Nell'uomo, modafinil ripristina e/o migliora i livelli e la durata della veglia e della vigilanza diurna in relazione alla dose somministrata. La somministrazione di modafinil comporta variazioni elettrofisiologiche, indicative di aumentata vigilanza, e miglioramenti nelle misurazioni oggettive della capacità di prolungare la veglia. Modafinil si contrappone al peggioramento, indotto dalla deprivazione del sonno, delle performance cognitive, psicomotorie e neurosensoriali. Queste modificazioni sono prodotte in assenza di qualsiasi reazione avversa concernente il comportamento e l'appetito.
Nei pazienti con narcolessia, somministrazioni al mattino di 400 mg di modafinil o somministrazioni di 200 mg di modafinil al mattino e a mezzogiorno non influenzano negativamente il sonno notturno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Modafinil è un composto racemico, i cui enantiomeri hanno differente farmacocinetica. Il tempo di emivita di /-modafinil è approssimativamente tre volte quello dell'enantiomero d, così come è per l'esposizione sistemica totale (AUC) a /-modafinil. L'apparente steady state viene raggiunto dopo 2-4 giorni di dosaggio.
Assorbimento
Modafinil è rapidamente assorbito, con concentrazioni plasmatiche massime dopo 2-4 ore.
Distribuzione
Modafinil è ben distribuito nel tessuto corporeo con un apparente volume di distribuzione maggiore del volume della totale acqua corporea. Nel plasma umano, in vitro, modafinil è moderatamente legato alle proteine plasmatiche (approssimativamente 60%, principalmente all'albumina). Questo grado di legame proteico è tale che il rischio di interazione con farmaci fortemente legati è improbabile.
Metabolismo
Modafinil è metabolizzato dal fegato in due principali metaboliti, il modafinil acido e il modafinil solfone, per mezzo, rispettivamente, degli enzimi esterasi e del CYP3A4/5. Nei modelli preclinici, i metaboliti non sembrano contribuire agli effetti di risveglio di modafinil. Gli studi in vitro con epatociti umani hanno dimostrato che modafinil induce leggermente, in modo dipendente dalla concentrazione, i seguenti: CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. In aggiunta, l'attività del CYP2C9 è stata soppressa negli epatociti. Nei microsomi epatici umani, modafinil e modafinil solfone hanno prodotto una inibizione parzialmente competitiva, reversibile del CYP2C19 alle concentrazioni previste durante l'uso clinico (vedere 4.5).
Eliminazione
L'escrezione di modafinil e dei suoi metaboliti è soprattutto renale, con una piccola percentuale eliminata immodificata (< 10%). L'emivita di eliminazione di modafinil dopo dosi multiple è 15 ore e permette un regime terapeutico basato su 1 o 2 dosi al giorno.
Linearità/non--linearità
La farmacocinetica di modafinil è lineare e indipendente dalle dosi somministrate nell'intervallo di dosaggio da 200 a 600 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica aumenta in proporzione alle dosi somministrate.
Insufficienza renale/alterazione della funzionalità epatica
Nell'insufficienza renale cronica grave la farmacocinetica di modafinil non è alterata ma l'esposizione al modafinil acido aumenta di nove volte (vedere 4.2). Le informazioni disponibili riguardo la sicurezza di tali livelli di questo metabolita sono limitate. Nei pazienti con alterazione grave della funzionalità epatica, la clearance orale di modafinil diminuisce di circa il 60% e la concentrazione allo steady state di modafinil raddoppia. La dose di PROVIGIL deve essere dimezzata in pazienti con alterazione grave della funzionalità epatica o renale (vedere 4.2).
Anziani
I pazienti anziani possono presentare diminuita funzionalità renale e/o epatica e devono essere prese in considerazione riduzioni del dosaggio (vedere 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Gli studi tossicologici con dose singola e ripetuta non hanno evidenziato particolari effetti tossici negli animali. Gli studi sulla funzione riproduttiva non hanno rilevato effetti né sulla fertilità, né teratogeni, né sulla sopravvivenza, crescita o sviluppo della progenie. Modafinil non viene considerato mutageno o cancerogeno. L'esposizione di animali al modafinil, basata sui reali livelli plasmatici negli studi di tossicologia generale, di riproduzione e di cancerogenicità, è stata minore o simile a quanto atteso nell'uomo. Questa circostanza è il risultato di un autoinduzione metabolica osservata negli studi preclinici. Tuttavia l'esposizione di animali a modafinil, calcolata in base alla dose in mg/kg, negli studi di tossicologia generale, riproduttiva e di cancerogenicità è stata maggiore dell'esposizione attesa nell'uomo, calcolata con la stessa modalità. Nello studio peri-post-natale nel ratto, la concentrazione di modafinil nel latte era circa 11.5 volte maggiore che nel plasma.

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti
- Lattosio monoidrato
- Mais pregelatinizzato
- Cellulosa microcristallina
- Sodio croscaramelloso
- Povidone K29/32
- Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità - Non pertinente

6.3 Periodo di validità - 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare a temperatura non superiore a 25°C, in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore - 30 compresse in blister costituito da PVC opaco/PVDC/Alluminio

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Non pertinente

7 Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Cephalon Srl - Piazza G Marconi, 25 - 00144 Roma

8 Numero di Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIC 034369013

9 Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione
Aprile 2005

10 Data di revisione del testo
Determinazione AIFA del: Dicembre 2009

PROVIGIL® modafinil

Confezione: 30 cpr 100 mg
Classe: A
Prezzo al pubblico: € 89,43*

* al netto delle determinazioni AIFA 2006-2007

L'assistenza ai pazienti con disturbi respiratori nel sonno: la rete piemontese

In tempi di contrazione di spesa e riorganizzazione della sanità secondo criteri generalmente al ribasso, anche una patologia, o meglio una serie di patologie, con un impatto epidemiologico così ampio come i disturbi respiratori nel sonno stentano a guadagnarsi un proprio spazio agli occhi delle autorità regionali. Chiedere attenzione per una patologia emergente crea subito l'ipotesi di un aggravio di bilancio e la premessa per aprire un tavolo regionale spesso risiede nella capacità di comprendere la logica con cui la controparte sta operando, magari inserendo la propria proposta all'interno di uno degli interventi di riorganizzazione in corso, purché isorisorse.

L'occasione in Piemonte è venuta dalla trasposizione nell'adulto del percorso individuato nei bambini con necessità di assistenza ventilatoria domiciliare a lungo termine e che è legge regionale da alcuni anni. Pneumologi e Rianimatori hanno aperto la strada strutturando i percorsi dedicati a questi pazienti, stabilendone i bisogni in termini di materiali, educazione (a pazienti e care-giver) e continuità assistenziale.

La prima scelta, come schematizzato nella figura 1, era se individuare i centri a maggiore specializzazione (definiti hub con un termine modaiolo) affiancati da altri più diffusi sul territorio ma con minori capacità gestionali, utilizzando quindi un modello piramidale. L'alternativa è quella di partire dai bisogni del paziente, individuare le procedure corrette per soddisfarli e accreditare i centri che risultano in grado di porre in atto queste procedure in modo corretto, efficiente ed adeguato alle necessità del territorio in cui operano. Non esiste un modello "migliore", perché il primo richiede un'investitura dall'alto con criteri essenzialmente politici, ma rispecchia un'organizzazione "de facto" abitualmente esistente, il secondo richiede comunque un certificatore e un organo di controllo degli effettivi riscontri sul campo.

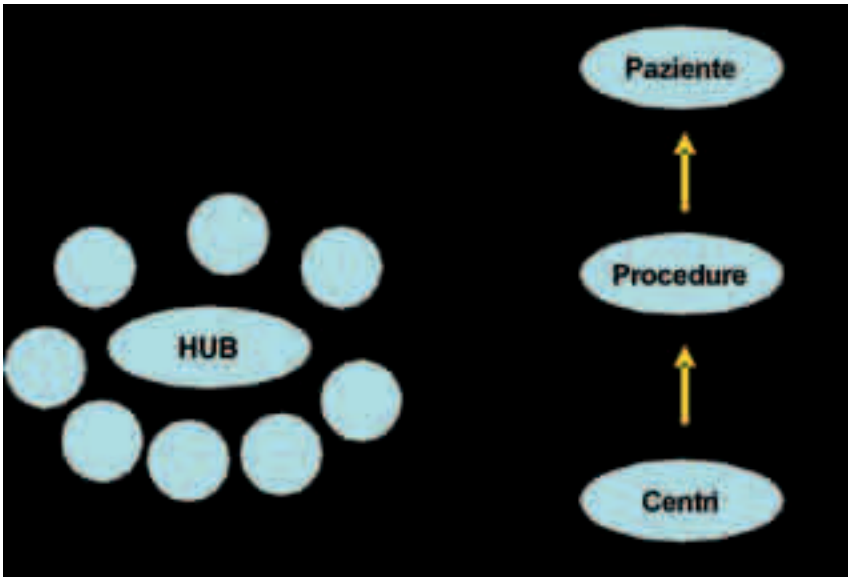


Fig. 1 I due modelli organizzativi per l'assistenza ai pazienti con disturbi respiratori sonno-correlati.

La scelta della seconda ipotesi in ambito piemontese deriva dal robusto "corpus" di letteratura prodotto dalle società scientifiche che contiene criteri chiari anche dal punto di vista operativo e dalla buona distribuzione a livello regionale dei centri in grado di operare adeguatamente. Alle singole A.S.R. è stato richiesto di individuare i centri presenti sul proprio territorio e ai centri di autocertificare la propria capa-

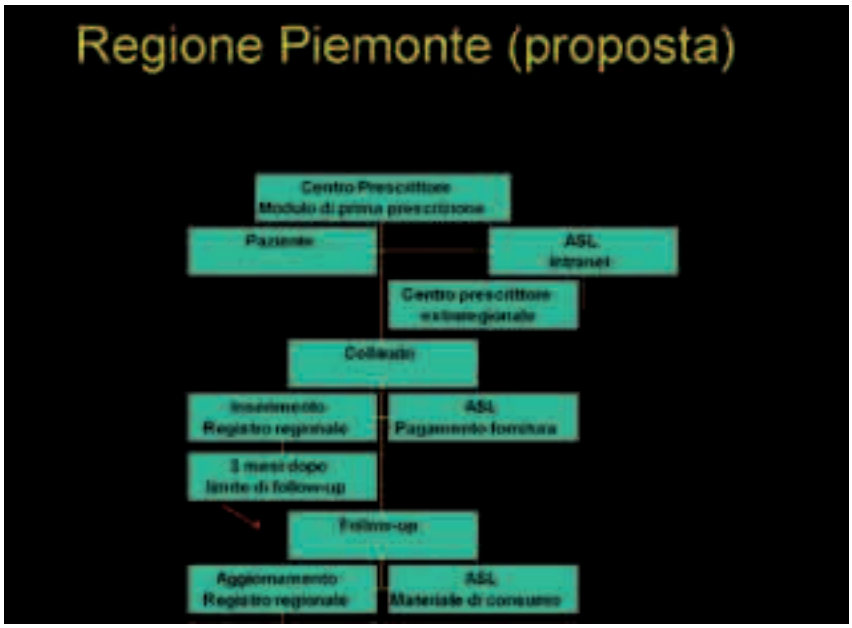


Fig. 2 Flow-chart del percorso assistenziale del paziente in trattamento con protesi ventilatoria e/o CPAP-Bilevel.
L'osservatorio regionale non ha funzioni censorie ma organizzative per facilitare l'omogeneità nell'erogazione delle prestazioni e individuare le zone carenti o di fuga extra-regionali per operare opportune azioni di rinforzo. Vincolare il follow-up all'erogazione del presidio e del materiale di consumo assicura che il paziente sia realmente seguito nel tempo.

cità operativa in accordo con le linee guida prodotte dalle società scientifiche. Il secondo passo è stato fare comprendere che nell'operazione di razionalizzazione della materia, con gli ovvi risvolti positivi sulla capacità di controllo, ma soprattutto di programmazione della spesa, era insensato lasciare fuori quella che era la voce a crescita più esponenziale e a maggior rischio di estemporaneità: i presidi per il trattamento dei disturbi respiratori nel sonno. Il tavolo è stato perciò immediatamente allargato ai centri che si occupano della materia, quindi anche ai neurologi, e con il contributo dei centri AIMS è stata prodotta in tempi estremamente rapidi la parte di linee guida specifica per questo settore.

Il 28 luglio 2009 la Giunta Regionale approvava all'unanimità l'istituzione dei centri regionali di tipo 1 per i disturbi respiratori correlati al sonno e di tipo 2 per l'assistenza ventilatoria domiciliare a lungo termine. Nella stessa Delibera veniva approvata l'istituzione del Coordinamento regionale per lo sviluppo, coordinamento e monitoraggio della rete. Il cardine del progetto è proprio il follow-up che abitualmente preconizzato e altrettanto puntualmente disatteso diviene invece strutturato ed indispensabile perché il paziente possa continuare a fruire del presidio. Viene così effettuato un monitoraggio della correttezza ed assiduità d'uso del presidio, si opera un'azione di rinforzo, specie se il paziente non lo utilizza per tempi adeguati e vengono individuati anche i criteri per una eventuale sospensione dell'erogazione per evitare sprechi.

La figura 2 mostra il progetto in parte ancora in fase di strutturazione, anche perché realizzato alla vigilia delle elezioni amministrative, che ha la sua forza nell'interazione amichevolmente collegiale tra centri, una tradizione consolidata di questa regione, e nella possibilità per il paziente di rivolgersi per il follow-up anche ad un centro diverso da quello prescrittore, magari più vicino al proprio domicilio. Il punto debole è nella difficoltà di valorizzare gli accessi per il follow-up che non sono inseribili nelle abituali categorie di prestazione e nel riuscire a mantenere contatti continuativi con l'amministrazione regionale. In un certo senso può essere definito una sorta di progetto pilota che con gli opportuni aggiustamenti in corsa può risultare un precedente utile per replicare l'esperienza anche in altre realtà regionali.

Alberto Braghiroli
Centro di Medicina del Sonno ad indirizzo Respiratorio
Fondazione "S. Maugeri" IRCCS
Istituto Scientifico di Veruno (NO)

Parasonnie: considerazioni clinico-forensi

In caso di parasonnie NREM, l'atto violento può accadere nella prima parte della notte o al risveglio dopo almeno un'ora di sonno, ed essere scatenato dal tentativo di risvegliare il soggetto.

I progressi della medicina del sonno hanno consentito di individuare, nell' uomo, la possibilità che le tre note ed usualmente separate condizioni dell'esistenza (veglia, sonno NREM e sonno REM) si producano simultaneamente in forme incomplete o miste, o possano oscillare rapidamente determinando così comportamenti particolari ed altrimenti inspiegabili (Mahowald e Schenck, 1995). Tali comportamenti, caratterizzati da attività motoria anche complessa, rientrano negli automatismi: non vi sono, infatti, piena consapevolezza e capacità di esercitare un controllo volontario sull'atto che è seguito da amnesia totale o parziale (Arboleda- Florez, 2002).

Durante l'automatismo, come già nel 1922 Gruhle aveva suggerito "l'ego è paralizzato" e l'individuo esperisce uno iatus nella storia della vita psichica, durante il quale può compiere atti semplici o complessi, con una modalità più o meno coordinata, senza avere coscienza di ciò che sta eseguendo (Arboleda-Florez, 2002). Durante tali avvenimenti, l'accesso alla memoria procedurale (deputata compiti quali il camminare ed il guidare) sarebbe conservato, mentre l'accesso a quella dichiarativa (deputata all'organizzazione e rievocazione dei dati esperienziali) risulterebbe alterato (Arboleda-Florez, 2002). Meno definiti sul piano funzionale durante il sonno appaiono i sistemi di codifica della traccia mnesica e di richiamo del materiale immagazzinato durante il sonno: è certo che alcuni elementi esperienziali vengono incorporati nell'attività mentale durante il sonno NREM e che vengano codificati nella memoria a breve termine (Nielsen, 2003).

Il comportamento e l'amnesia successiva troverebbero quindi una spiegazione almeno parziale proprio nell'alterazione dei processi fondamentali della memoria. Infatti, il soggetto sarebbe in grado di comportarsi in modo appropriato sul piano motorio (è conservato l'accesso alla memoria procedurale), mentre la realtà con cui interagisce sarebbe deformata (in quanto è alterato l'accesso alla memoria dichiarativa). Infine, la disfunzione dei processi di codifica della traccia mnesica renderebbero ragione della condizione amnesica, disfunzione che potrebbe risultare completa (comportando la amnesia completa per gli avvenimenti) o incompleta (conservazione di ricordi oniroidi). I comportamenti automatici legati al sonno possono essere violenti e, pertanto, di interesse forense. Il 2% della popolazione generale nel corso della vita mette in atto comportamenti violenti nel sonno, che solo occasionalmente hanno rilievo medico forense (Guilleminault et al, 2002). Tali comportamenti sono usualmente attribuibili a parasonnie NREM (i risvegli confusionali, i terrori notturni, il sonnambulismo e lo sleepsex), parasonnie REM (RBD) e le paralisi nel

sonno (siano esse inscritte nel contesto di un'ipersonnia di origine centrale, quale la narcolessia, che di tipo isolato ricorrente). L'interesse forense di tali disturbi risiede nelle possibili conseguenze di comportamenti violenti (sia spontanei che secondari al tentativo da parte del bed partner di risvegliare il paziente), di decisioni inappropriate (prese ad esempio nel corso risvegli confusionali), o di "false ma sincere accuse" (Hays, 1992) (secondarie ad allucinazioni ipnagogiche durante paralisi ipnoagogiche particolarmente vivide e convincenti).

La diagnosi

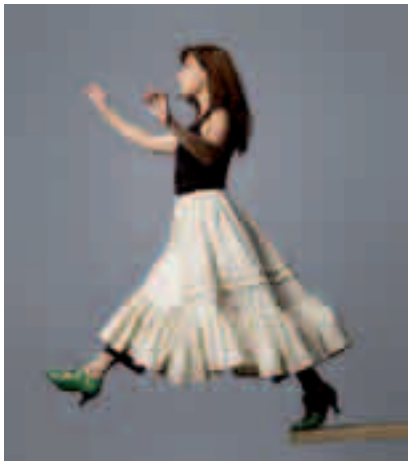
Onde evitare il dilagare immotivato di indagini sul sonno in caso di atti violenti, sono stati proposti da Mahowald e Schenck (2000) alcuni criteri (non necessariamente tutti presenti) onde stabilire quando sia opportuno e ragionevole avviare tali indagini allo scopo di dimostrare (o escludere) l'esistenza di una patologia del sonno:

1. l'anamnesi patologica remota e prossima spingono a sospettare un disturbo del sonno;
2. il comportamento violento è improvviso, senza motivazione apparente, senza prova di premeditazione ed in contrasto con il carattere del soggetto da sveglio;
3. la vittima è qualcuno presente casualmente sulla scena o che ha agito stimolando il risveglio del soggetto;
4. non vi è coscienza piena dell'atto violento, coperto da amnesia parziale o totale;
5 in caso di parasonnie NREM, l'atto violento può accadere nella prima parte della notte o al risveglio dopo almeno un'ora di sonno, essere scatenato dal tentativo di risvegliare il soggetto, essere facilitato dall'ingestione di alcol, di sedativi o dalla privazione di sonno.

In ambito forense l'aspetto videopolisonnografico rappresenta, unitamente agli aspetti anamnestici, un essenziale elemento dell'accertamento, nel senso di supporto strumentale al sospetto diagnostico (Chesson et al, 1997). In tale ambito devono essere valutate la macrostruttura che esamina l'architettura globale della notte (durata, efficienza del sonno, rappresentazione delle singole fasi di sonno, organizzazione in cicli) nonché la presenza di particolari disturbi (apnee, mioclonie, incrementato tono muscolare in REM) e la microstruttura che prende in considerazione eventi di breve durata che, pur non modificando sostanzialmente la macrostruttura, possono incidere significativamente sulla qualità del sonno e sulla genesi di alcuni disturbi (pattern alternante ciclico, transienti epilettici, variazioni repentine di fase da SWS a veglia, ecc).

La deprivazione totale di sonno per 36 ore o la restrizione del medesimo (ad esempio 4 ore di sonno notturno per una settimana), verificata mediante actigrafia, e la somministrazione di stimoli acustici, possono essere di aiuto nello slatentizzare arousal comportamentali (Cartwright, 2000).

Al di là degli aspetti meramente strumentali, non si dimentichi però che la perizia è uno strumento di prova attraverso il quale una verità clinica si confronta con una verità processuale per tradursi, se e quando possibile, in una valutazione forense convincente, motivata, documentata (e possibilmente fruibile e comprensibile non solo dagli "addetti ai lavori"). Pertanto, il problema che il perito o consulente deve affrontare è non soltanto di verificare i criteri diagnostici previsti dall'ICSD-2 per il disturbo, ma anche di stabilire compatibilità e congruenza tra la patologia riscontrata e la condotta violenta posta in essere dal periziando. Gli automatismi possono essere addebitati: 1) a fattori non propriamente patologici quali: stress acuto particolarmente intenso o stress prolungati e intensi; sonnambulismo; uso di stimolanti; intossicazione acuta da alcool e stupefacenti; irregolarità del sonno; privazione di sonno; uso di ipnotici e di tranquillanti (sane automatism del diritto anglosassone), 2) a patologie psichiatriche (schizofrenia e depressioni maggiori, in fase di scompenso acuto;



"La Sonnambula", melodramma di Madam Malibran.

disturbi deliranti; disturbi gravi di personalità) o neurologiche (epilessia; malattia di Parkinson; encefalopatie tossiche, dismetaboliche, traumatiche) (insane automatism in entrambi i casi) ed a 3) condizioni mediche.

Il perito, dunque, dovrà anche stabilire:

• la presenza di disturbi neurologici, psichiatrici o medici;

• in caso di disturbi funzionali (nevrotici) di personalità, la presenza e la rilevanza del trauma psichico;

• la presenza di condizioni favorenti la comparsa di episodi parasonnici (stupefacenti, farmaci, alcool, deprivazione di sonno, risvegli improvvisi);

• che il soggetto non sia a conoscenza del disturbo di cui è portatore (in termini di possibilità di automatismi violenti) e non abbia messo negligentemente in atto una condotta che sapeva capace di provocare l'insorgere dell'automatismo;

• che sia assente l'elemento volontario nell'atto criminoso, per cui questo risulta casuale, non premeditato e non riconducibile a motivazioni realistiche e "comprensibili"; così pure si possano escludere eventuali "interessi altri" nell'agito violento.

Considerazioni su imputabilità e pericolosità sociale

Per quanto riguarda l'applicazione del vizio totale o parziale di mente (artt. 88 e 89 cp), criteriologia e metodologia psichiatrico-forensi si articolano, di consueto, nei seguenti punti:

1. formulare una diagnosi clinica (criterio nosografico);
2. descrivere e analizzare i disturbi psicopatologici che accompagnano il disturbo neurologico sotto il profilo sia qualitativo sia quantitativo (criterio psicopatologico);
3. esaminare la conseguente compromissione delle funzioni autonome dell'Io (criterio funzionale);
4. vedere se il comportamento criminale cui è riferita l'indagine peritale è o meno sintomatico di quei disturbi psicopatologici per cui gli si può conferire "valore di malattia" (criterio criminologico);
5. specificare il tipo e grado di compromissione della capacità di intendere o di quella di volere del soggetto in esame, in relazione al fatto che la costellazione psicopatologica sia in fase florida o spenta, rappresenti un quadro di stato o dinamico (criterio forense).

Ovviamente, il decidere quanta compromissione fosse presente nel soggetto al momento del fatto (= il valutare) è operazione che, a parte situazioni estreme e molto chiare, va presentato come soluzione aperta al contraddittorio.

Per quanto concerne la valutazione della pericolosità sociale (probabilità che il soggetto recidivi nel reato) (art. 203 cp), questa viene articolata, in ambito psichiatrico, sulla base di indicatori interni ed esterni. Gli indicatori interni sono rappresentati 1) dalla persistenza di quella sintomatologia florida, alla luce della quale il reato ha assunto "valore di malattia", 2) dalla consapevolezza di malattia, 3) dal rifiuto delle terapie prescritte o risposta insufficiente a quelle praticate (anche se adeguate sotto il profilo qualitativo e del range terapeutico), 3) dal deterioramento o destrutturazione della personalità che impedisca un compenso in tempi ragionevoli (ad esempio: disorganizzazione cognitiva, impoverimento ideo-affettivo e psico-motorio) e 4) dall'eventuale progressione di gravità delle condotte di scompenso e dei disturbi psicopatologici.

Tra gli indicatori esterni vengono collocati 1) le caratteristiche dell'ambiente familiare e sociale di appartenenza, 2) l'esistenza ed adeguatezza dei servizi psichiatrici di zona, 3) la possibilità di (re) inserimento lavorativo o di solu-

zioni alternative, 4) il tipo, livello e grado di accettazione del rientro del soggetto nell'ambiente in cui viveva prima del fatto-reato e 5) le opportunità alternative di sistemazione logistica. Peraltro, i problemi valutativi usualmente non nascono quando il perito ipotizza che il reato sia l'equivalente di un automatismo su base francamente patologica (automatismo insano) e venga chiamato ad esprimersi in tema di artt. 88, 89 e 203 cp. Infatti, la cultura positivista del diritto e della giurisprudenza italiana è in perfetto assetto con il convincimento che in questi casi il giudizio del perito sia "tecnicamente fondato e correttamente motivato". Così pure, in tale contesto, non sorgono discussioni in tema di "pericolosità sociale psichiatrica", specie quando questa non viene intesa come presenza e persistenza di patologia mentale, bensì come mero giudizio prognostico di reiterazione nell'atto.

Perplessità e riserve da parte dell'inquirente e del giudicante nascono quando il perito, che ha rispettato tutti i criteri e le regole metodologiche e ha raccolto dati anamnestici, clinici e strumentali che orientano verso l'ipotesi che il delitto sia un equivalente di un automatismo sano, conclude per l'assenza di coscienza e volontà dell'atto (art. 42) e restituisce il problema al magistrato che, alla luce della verità processuale, deve decidere se accogliere o respingere la congettura del perito.

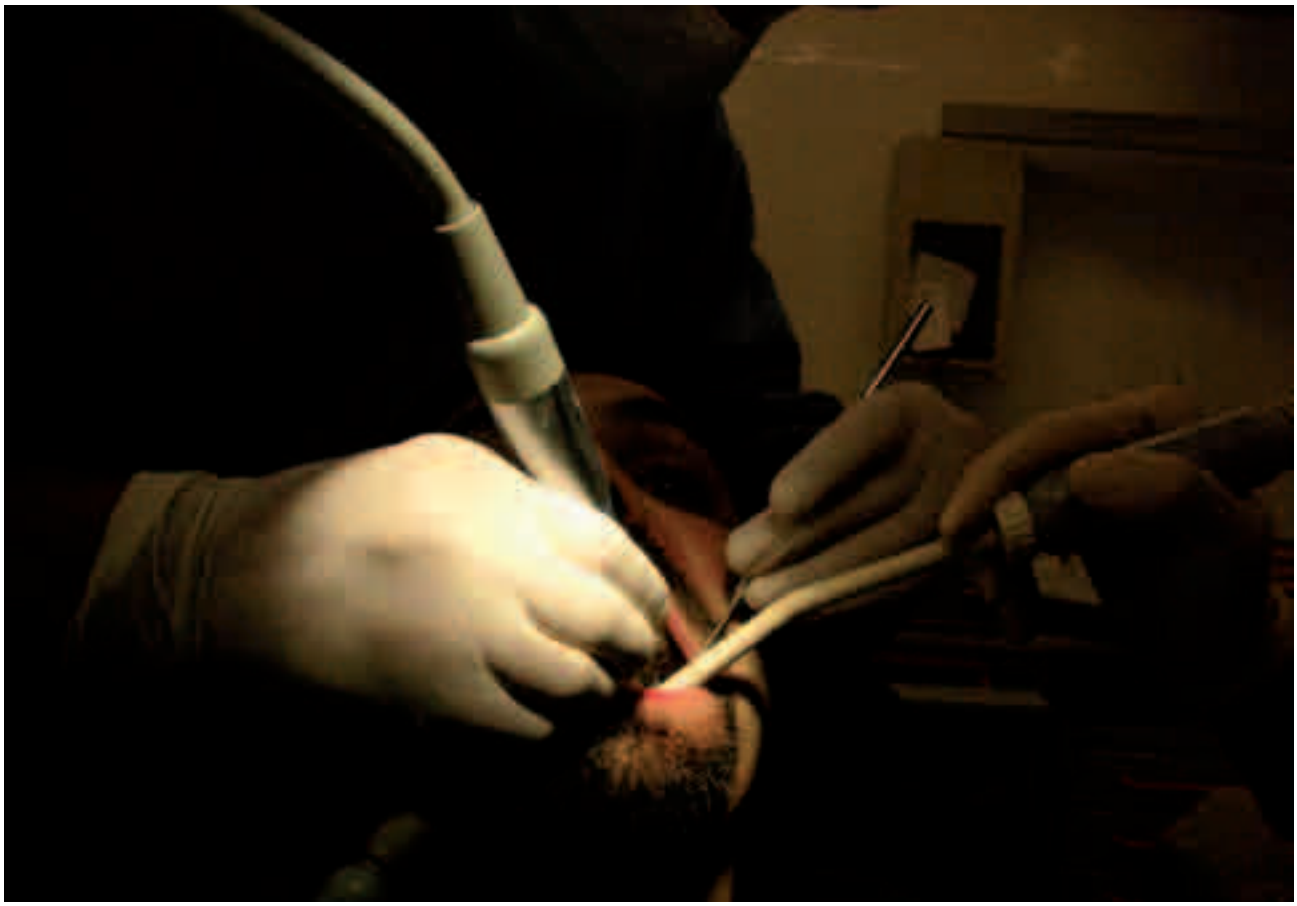
Si aprono a questo punto due vie per il magistrato: se non accetta di percorrere la strada tracciata dall'art. 42 c.p. e ritiene l'atto come cosciente e volontario, potrà (ri)percorrere la strada della perizia psichiatrica, ponendo i quesiti tradizionali (ma come potrà giustificare la ragione di una nuova indagine peritale in tema di artt. 88 e 89 c.p. se il vizio di mente già è stato escluso?). Se accoglie invece l'ipotesi dell'assenza di coscienza e volontà dell'atto (nel senso di automatismo sano), non soltanto dovrà argomentare su questi due temi giuridici (argomenti di indagine clinica prima ancora che giudiziaria), ma dovrà considerare la possibilità di reiterazione dell' evento/reato (possibile anche se rara nelle parasonnie) non propriamente inquadrabile nell' ambito dell'art. 42. La giurisprudenza anglosassone ha tentato un superamento del dilemma attraverso l'introduzione, nel caso delle parasonnie, del concetto di non insane automatism, rispettoso sia delle esigenze sociali di controllo (reiterazione e misure atte a prevenirla) che di quelle dell' autore (non cosciente) del gesto, ma in Italia, il problema resta ancora irrisolto in ragione dell' assenza di giurisprudenza in merito nonché della solo parziale comprensione del livello di coscienza in corso di eventi parasonnici.

Alessandro Cicolin
Elisabetta Chiarot
Roberto Mutani
Centro di Riferimento Regione Piemonte per i Disturbi del Sonno
Dipartimento di Neuroscienze
Ugo Fornari
Istituto di Psicopatologia forense e psicologia giudiziaria
Università di Torino

BIBLIOGRAFIA

1. Arboleda-Florez J. On automatism. Current Opinion in Psychiatry 2002;15:569-576.
2. Cartwright R. Sleep-related violence: does the polysomnogram help establish the diagnosis? Sleep Medicine 2000;1:331-335.
3. Fornari U. Trattato di psichiatria forense. UTET, Torino, 2008.
4. Guilleminaut C, Moscovitch A, Yuen K, Poyares D. Atypical sexual behavior during sleep. Psychosomatic Medicine 2002;64:328-336.
5. Hays P. False but sincere accusations of sexual assault made by narcoleptic patients. Medico-Legal Bull 1992;60:265-271.
6. Klawans HL. Trials of an Expert Witness. Demos, New York, 1991.
7. Mahowald MW, Schenck CH. Parasomnias: sleepwalking and the law. Sleep Medicine Reviews 2000; 4,321-329.
8. Mahowald MW, Schenck CH. Violent parasomnias: forensic medicine issues. In: Kryger MH et al (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Saunders Company, Philadelphia 2005, pp 960-968.
9. Nielsen TA. A Review of mentation in REM and NREM sleep. In: Pace-Schott (Eds), Sleep and dreaming. Cambridge University Press, 2003, pp 59-74.

Odontoiatria e sonno



Il ruolo dell'odontoiatra nell'ambito delle patologie del sonno si sta definendo in maniera precisa e concreta; le evidenze della letteratura, unitamente ad un incremento di interesse del mondo odontoiatrico verso le patologie sistemiche, sono stati i fattori determinati per tale importate contributo. Gli ambiti clinici odontoiatrici, in stretta correlazione diagnostica e terapeutica, con la medicina del sonno sono:

1. ortopedia dei mascellari nei bambini OSAS e UARS;
2. gestione dei pazienti OSAS adulti per l'applicazione di dispositivi intraorali;
3. gestione ortodontica dei pazienti OSAS adulti prima e dopo intervento di chirurgia maxillo facciale;
4. gestione odontoiatrica nei pazienti bruxisti;
5. protesi odontoiatriche rimovibili durante il sonno.

---

1. Nei pazienti in crescita è possibile incrementare le dimensioni dei mascellari per incrementare le dimensioni anatomiche a livello delle vie aeree superiori, contribuire a ridurre le resistenze nasali e diminuire gli episodi di apnea notturna. Tali modifiche sono stabili e determinano un risultato permanente sia in termini di cura sia preventivi. In particolare è possibile incrementare le dimensioni trasversali del mascellare superiore con l'espansore rapido del palato (ERP) oppure incrementare la crescita della mandibola con dispositivi di propulsione mandibolare mobili.

2. La terapia con dispositivi intraorali (Oral Appliances, OA) rappresenta la metodica per il trattamento dell'OSAS che ha avuto il maggior sviluppo negli ultimi anni. Attualmente esistono centinaia di dispositivi, tanto da obbligare la FDA ad approvarne in modo distinto alcuni per il trattamento dell'OSAS ed altri per il russamento semplice. Ad ogni modo, tutti rappresentano variazioni allo stesso obiettivo terapeutico: mantenere la pervie-

tà delle vie aeree anteriorizzando o mantenendo chiusa la mandibola. L'American Academy of Sleep Medicine ha pubblicato nel 2006 le linee guida aggiornate per il trattamento dell'OSAS con OA (Kushida 2006). La novità è quella di poter utilizzare gli OA o la CPAP, nei casi di OSAS lieve e moderata, lasciando la scelta al paziente o al clinico. Inizialmente l'utilizzo degli OA era consigliato su pazienti che non rispondevano alla CPAP o il cui trattamento con CPAP era fallito. In pratica, in pazienti con OSAS lieve o moderata, l'utilizzo di OA viene ora considerato comparabile a quello della CPAP.

3. L'intervento di avanzamento maxillo-mandibolare nel trattamento dell'OSAS, seppur argomento discusso, costituisce la scelta chirurgica più affidabile in casi selezionati. In tale ambito l'odontoiatra, con competenze ortodontiche, deve "preparare" l'occlusione del paziente affinché, una volta effettuato l'intervento chirurgico le arcate dentarie superiori ed inferiori occludano in modo corretto.

4. Il bruxismo è un disturbo il cui principale effetto è la progressiva usura dei denti, dovuta al continuo sfregamento delle superfici dei denti delle arcate dentarie. E' nota la correlazione tra "eventi di bruxismo" ed arousal. I margini dei denti diventano affilati e possono traumatizzare lingua e guance. L'usura dei denti, oltre a rappresentare un problema estetico, porta ad una maggiore sensibilità agli stimoli termici (caldo e freddo) con sensazioni sgradevoli, che vanno dal semplice fastidio al dolore vero e proprio. Chi soffre di bruxismo si sveglia di solito con un indolenzimento dei muscoli del volto e del collo e in alcuni casi non riesce ad aprire al massimo la bocca. Il digrignamento dei denti, inoltre, porta a un sovraccarico dell'articolazione mandibolare, che può favorire la comparsa di scricchiolii durante il movimento delle arcate, dolore, nonché la possibile lussazione in avanti del menisco utile per aprire in modo efficace la mandibola. L'indolenzimento può riferirsi non solo dei muscoli masticatori, ma anche cervicali; lo stesso discorso può valere per le cefalee di tipo muscolo-tensivo. Una delle soluzioni per fronteggiare in modo efficacie il bruxismo è l'uso del bite: protegge i denti dall'usura e, in alcuni casi, contribuisce ad alleviare la tensione della muscolatura e dell'articolazione della mandibola.

5. Importanti contributi alla ricerca hanno dimostrato come l'assenza nella cavità orale di protesi orali rimovibili possa essere presupposto eziologico determinante per l'insorgenza di apnee notturne. Tale considerazione suggerisce l'applicazione di protesi dentali rimovibili sempre, anche durante la notte.

Luca Levrini

Università dell'Insubria - Varese

BIBLIOGRAFIA

1. Kushida CA et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. Sleep 2006; 29: 240-3.
2. Lavigne G et al. Sleep medicine for dentists. Quintessenza ed, 2009.

Dissociazione tra stati dell'essere: un'utile chiave di interpretazione nella medicina del sonno

La definizione generale di stato dell'essere non è monolitica e si avvale del ricorso e dell'elencazione di diverse qualità (coscienza, consapevolezza, vigilanza, soggettività, integrazione e altre) declinate differentemente secondo l'ottica da cui è guardato il fenomeno. In questo ambito, la medicina del sonno identifica classicamente tre condizioni distinte: veglia, sonno NREM e sonno REM, separati da confini netti e con caratteri fisici e comportamentali specifici.

Questi stati sono dotati di una ben definita mobilità e fluidità, tale da consentire fisiologicamente la nota ciclicità ed alternanza tra stati. Tuttavia nella pratica clinica, così come nella ricerca di base, questa chiara distinzione può non esistere. In questi casi si producono condizioni ambigue, in cui coesistono simultaneamente differenti stati dell'essere (Mahowald e Schenck, 1991) e nei quali la transizione tra differenti modalità dell'essere realizza uno stato intermediario.

Questa interpretazione rende ragione di alcuni fenomeni clinici:

• di natura parasonnica: risvegli confusionali, terrori notturni, sonnambulismo e sue varianti (parasonnie dell'arousal), REM Sleep Behaviour Disorder, paralisi nel sonno, sogni vividi (parasonnie REM) e cataplessia;

• di natura diversa: episodi dissociativi, delirium, allucinazioni.

Nella sua espressione più complessa, la dissociazione tra stati si configura come presenza contemporanea di tutti e tre gli stati "base" (veglia, sonno NREM e REM) nei così detti stati dissociati. Questo concetto di sovrapposizione inappropriata di diversi stati fisiologici si sposa bene alla visione delle parasonnie come fenomeni comportamentali e motori indesiderati che si manifestano durante il sonno senza chiara menzione di patologia (International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition, 2005).

Fig. 1 Disturbi clinici derivanti dalla sovrapposizione degli stati dell'essere (modificato da Mahowald and Schenck 1991).

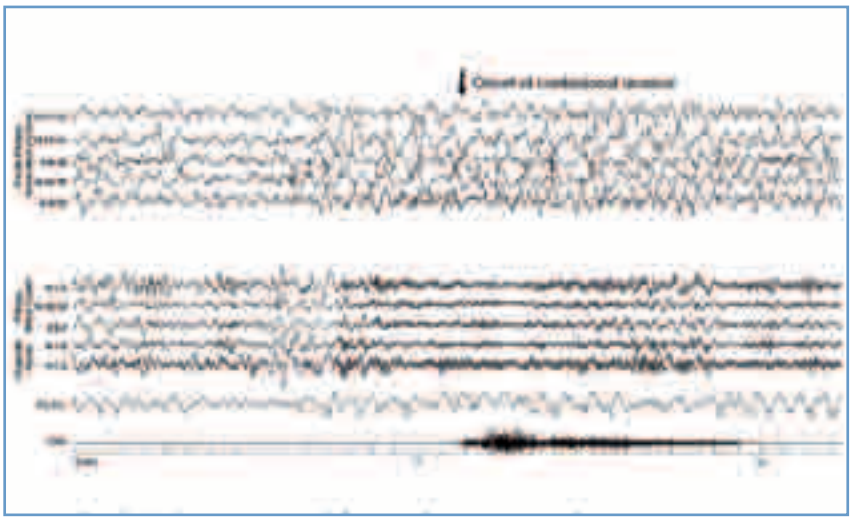


Fig. 2 Episodio di confusional arousal registrato durante stereo-EEG (elettrodi intracerebrali): si noti l'attivazione con frequenze rapide della corteccia motoria primaria e di controllo motorio del cingolo (sovrapponibile a quanto registrabile in veglia) contrapposti alla persistenza dell'attività lenta della corteccia associativa parieto-frontale.

Dal punto di vista neurofisopiatologico, una tale sovrapposizione di stati potrebbe realizzarsi sia in relazione ad un fenomeno globale che interessi contemporaneamente tutto l'encefalo, sia per la simultanea presenza dei diversi stati in differenti aree cerebrali (arousal/sonno locale).

A sostegno di questa seconda ipotesi sono - dati SPECT (Bassetti et al., 2000) e neurofisiologici (Terzaghi et al., 2009) durante episodi di parasonnie dell'arousal che evidenziano attivazione/arousal di alcune aree cerebrali contestualmente alla deattivazione di altre, - la ormai notevole mole di lavori che testimonia la possibilità di differenti attività regionali cerebrali in rapporto a stimoli e task precedenti il sonno.

Questo lascia ipotizzare che alla base di tali sovrapposizioni sia la desincronizzazione tra meccanismi di attivazione/inibizione/deattivazione dei network neuronali che garantiscono la connettività cerebrale, che è ovviamente differente nei vari stati dell'essere (Massimini et al., 2010), con conseguenze facilmente ipotizzabili sulla capacità di integrazione degli stimoli interni e/o esterni che possono intervenire a sollecitare il sonno. In dettaglio, nelle parasonnie NREM è la sovrapposizione di attività di sonno NREM e veglia a determinare la presenza di manifestazioni quali risveglio, manifestazioni di paura o deambulatorie/motorie (abitualmente viste in veglia) in assenza di capacità di relazionarsi con il mondo esterno in modo lucido e cosciente con immagazzinamento di un chiaro ricordo dell'accaduto (dovute alla persistenza di sonno NREM). Viceversa, nelle parasonnie REM è la presenza di capacità motoria (veglia) in situazione di sogno (legato a fase REM) a dare vita al REM Sleep Behaviour Disorder, mentre nei fenomeni cataplettici e nella paralisi da sonno la perdita (o mancato recupero) del controllo motorio (caratteristica del sonno REM) si sovrappone all'attività corticale di veglia.

La possibilità dell'overlapping syndrome, costituita dalla presenza nello stesso soggetto di parasonnie NREM (risvegli confusionali, terrori notturni, sonnambulismo) e REM (REM Sleep Behaviour Disorder) conferma ulteriormente come il meccanismo ipotizzato di sovrapposizione degli stati si configuri in modo trasversale e possa realizzarsi tra veglia/sonno NREM e veglia/sonno REM contestualmente.

Di interesse è l'ipotesi che anche manifestazioni dementigene, con maggior verosimiglianza per la sundowning syndrome, ovvero la comparsa di disorientamento e comportamenti incongrui nelle ore serali/notturne, possa essere in relazione alla deattivazione legata al sonno dei network corticali associativi, con incapacità a processare correttamente gli stimoli provenienti dal persistente stato di veglia comportamentale. Questo stato di mismatch tra ridotta reattività cerebrale e persistente stimolazione esterna creerebbe il substrato per gli episodi confusionali in pazienti con decadimento cognitivo.

Michele Terzaghi
U.O. Medicina del Sonno
ed Epilessia
IRCCS Istituto Neurologico
C. Mondino
Pavia

BIBLIOGRAFIA

1. Mahowald MW, Schenck CH. Status dissociatus--a perspective on states of being. Sleep. 1991;14(1):69-79.
2. International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition (Diagnostic & Coding Manual) (ICSD-2). Westchester, Il: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. Lancet 2000;356:484-5.
4. Terzaghi M; Sartori I; Tassi L; Didato G; Rustioni V; LoRusso G; Manni R; Nobili L. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. Sleep 2009;32(3):409-412.
5. Massimini M, Ferrarelli F, Murphy M, Huber R, Riedner B, Casarotto S, Tononi G. Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. Cogn Neurosci. 2010;1(3):176-183.

Grover DP, sul numero di Settembre di Current Opinion in Ophthalmology, richiama l'attenzione degli oculisti sulla possibilità di associazione tra disturbi oculari e la presenza di sleep apnea, il cui trattamento è dimostrato poter essere risolutivo sulle complicazioni oculistiche.

Alger et al., su PLoS One di Agosto, confrontano il potenziale di stabilizzazione del sonno sulla memoria dichiarativa in rapporto al momento in cui ci si addormenta: dormire ad un intervallo di 4 ore dopo un task di riconoscimento visivo migliora la performance rispetto ad intervalli minori o all'assenza di sonno.

Sul numero di Giugno di The Open Respiratory Medicine Journal, Eikermann et al. studiano se la desaturazione in soggetti con OSAS sia alla base dell'aumentato rischio di questi pazienti nell'insorgenza di complicanze perioperatorie nella chirurgia bariatrica, non trovando correlazione con il nadir di desaturazione, e concludendo che la presenza di OSA non è un fattore indipendente nel determinismo di tali complicanze.

Hachul et al., sul numero di Agosto di Menopause, studiano l'effetto degli isoflavonoidi (fitoestrogeni contenuti prevalentemente in soia, legumi, semi di lino) sull'insonnia in donne in postmenopausa, documentandone l'efficacia anche con polisonnografia.

Sul numero di Settembre dell'American Journal of Human Biology, Danker-Hopfe et al. valutano l'impatto sul sonno della presenza di campi elettromagnetici dovuti a centraline per telefonia portatile GSM: non emergono correlazioni con la radiazione elettromagnetica, mentre la preoccupazione per la presenza dell'apparato peggiora la qualità del sonno.

Rogers et al. sul Journal of Clinical Sleep Medicine di Agosto, descrivono i parametri respiratori polisonnografici in una coorte di 55 bambini e adolescenti (età 2-18 anni) con anemia a cellule falciformi: il 69% ha un disturbo respiratorio (la cui gravità decresce con l'aumento dell'età e varia in rapporto al genotipo) che tende a persistere, attenuato, dopo adenotonsillectomia.

Sul numero di Agosto di Sleep Medicine, Reid et al. rilevano che l'associazione di un moderato esercizio fisico aerobico alle regole di igiene del sonno porta ad un significativo miglioramento nella qualità del sonno, umore e qualità di vita in soggetti sedentari sessantenni.

Wade et al. su BMC medicine di Agosto, valuta l'efficacia della melatonina retard nell'insonnia primaria seguendo in singolo cieco i pazienti per circa otto mesi. I risultati dimostrano che la melatonina può essere efficace nei soggetti anziani indipendentemente dai livelli basali endogeni. Tale effetto si mantiene nel tempo senza tolleranza.

Sonno e letteratura

Et quasi da divin cibo pasciuto,
levatomi, et ogni mia passata noia
avendo cacciata,
et quasi dimenticata,
consolato alla mia usata
camera mi ridussi.
Et poi che l'usato cibo
assai sobriamente ebbi preso,
non potendo la dolcezza
dei passati ragionamenti
dimenticare,
grandissima parte di quella notte
non senza incomparabile piacere
tutto meco ripetendogli trapassai:
Et dopo lungo andare,
vincendo la naturale opportunità
il mio piacere, soavemente
m'addormentai,
et con tanta più forza
si mise ne' miei sentimenti il sonno,
quanto più gli aveva il dolce
pensiero
trapassato di tempo tolto.
Perché io essendo in altissimo
sonno legato, non parendo
alla mia nimica fortuna,
che le bastassero
le ingiurie fattemi nel mio
vegghiare,
ancora dormendo s'ingegnò
di noiarmi,
et davanti alla virtù fantastica,
la quale il sonno non lega,
diverse forme paratemi,
avvenne che a me
subitamente parve entrare
in un dilettevole
et bello sentiero,
tanto agli occhi miei
et a ciascun' altro senso piacevole,
quanto fosse alcuna altra cosa stata
davanti da me veduta.

Giovanni Boccaccio
Corbaccio - Laberinto d'amore
Firenze

BOLLETTINO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA DEL SONNO

Il XX Congresso Nazionale dell'AIMS

L'AIMS è lieta di potersi riunire come consuetudine per il XX Congresso Nazionale, nell'incantevole cornice di Grado, e in particolare dell'efficiente sede congressuale.
Il programma, ricchissimo e di alto profilo scientifico, propone aggiornamenti e temi mai affrontati in precedenti Congressi Nazionali, e avremo occasione, nella sessione inaugurale, di mettere a confronto le esperienze di Paesi a noi vicini, appena al di là delle Alpi.
Pur esortando i partecipanti alla piena partecipazione alle attività congressuali, speriamo che si trovi il tempo, nei momenti liberi al termine delle sessioni, di poter godere, in compagnia di amici e colleghi, dell'accoglienza della città ospitante.Le origini millenarie e l'anima di Grado sono pre-

sentate dalle mura della città vecchia (edificate nel V e VI secolo come protezione dalle ricorrenti minacce barbariche che trasformarono l'abitato in fortezza), e il passato sopravvive nella città in scorci architettonici, resti latini, case medioevali ristrutturate e negli edifici sacri.

Ricordiamo che, a chi ne farà richiesta, la Segreteria assicurerà il transfer con l'aeroporto e la stazione nelle giornate di apertura e di chiusura del Congresso. Un caldo benvenuto a tutti quindi, un sincero augurio di lavori proficui e stimolanti, e la speranza che Grado possa far sentire tutti a proprio agio, regalando piacevoli emozioni.

XV Edizione del Corso Residenziale di Medicina del Sonno di Bertinoro

Il prossimo Corso Residenziale di Medicina del Sonno di Bertinoro (Forlì-Cesena), XV edizione si terrà dal 2 all'8 Aprile 2011. La scheda di iscrizione al Corso e maggiori informazioni saranno disponibili a breve (www.sonnomed.it).

A VERONA, IL CONGRESSO: LE APNEE DEL SONNO NELL'ADULTO E NEL BAMBINO

Le Apnee nel Sonno sono una categoria di disturbi del sonno, spesso ignorati e trascurati.
La forma più frequente è la sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (acronimo inglese OSAS) che colpisce il 4% degli uomini e il 2% delle donne, circa due milioni di persone in Italia. Questa sindrome è caratterizzata da russamento, episodi ripetuti di ostruzione parziale o completa delle prime vie aeree, comparsa di sonnolenza diurna e/o alterazione delle prestazioni cognitive e fisiche. Tipicamente questi pazienti riferiscono di essere forti russatori, talora sin dall'infanzia, di avere aumentato l'intensità del loro russare in epoca relativamente recente, in coincidenza, nella maggior parte dei casi, con un aumento del pesocorporeo.
Le conseguenze dirette di queste interruzioni notturne nella respirazione si manifestano il giorno seguente con estrema stanchezza e difficoltà di concentrazione. Le persone che soffrono di apnee notturne hanno un elevato rischio di provocare incidenti (stradali, lavorativi ecc.) e di sviluppare altre patologie, soprattutto malattie cardiovascolari. La sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno è una patologia frequente anche nei bambini con un'incidenza nella popolazione di circa il 2%. Segni tipici di un bambino con OSAS sono difficoltà respiratorie, respirazione orale obbligata, difficoltà ad addormentarsi, riscontro di posizioni atipiche del corpo durante il sonno per cercare di ridurre l'ostruzione delle vie respiratorie. Durante le ore diurne questi bambini sono spesso iperattivi, irritabili e possono presentare inappetenza con rallentamento della crescita ponderale e scarso rendimento scolastico.
La diagnosi e il trattamento di questa patologia, sia nell'adulto che nel bambino, necessita di un approccio multidisciplinare. Il percorso spesso prevede il riconoscimento della sindrome da parte del medico di Medicina Generale e del Pediatra e la diagnosi clinico-strumentale eseguita da Pneumologi e Neurologi. L'approccio terapeutico oltre agli specialisti già menzionati si avvarrà anche del contributo dell'Otorinolaringoiatra, dell' Odontoiatra, del Nutrizionista e di altre figure che caso per caso possano aiutare a raggiungere il risultato. Il Congresso si propone di fornire un approfondimento delle attuali conoscenze sulla sindrome delle Apnee del Sonno dell'adulto e del bambino e favorire l'occasione per un confronto tra i vari specialisti coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico.

Il programma del Congresso: Le apnee del sonno nell'adulto e nel bambino

I Sessione
"Epidemiologia, Fisiopatologia e sintomi dell'OSAS nell'adulto", G.L.Gigli
"I disturbi respiratori del sonno nel bambino:
sintomi e inquadramento diagnostico", M.P.Villa
"Indagini strumentali nella diagnosi e followup dell'OSAS", G. Rossato
"Macro e micro struttura dell'OSAS", L. Parrino

II Sessione
"La diagnosi dell'OSAS dell'adulto", A. Braghiroli
"La diagnosi dell'OSAS del bambino", S. Miano
"Effetti cardiovascolari e metabolici dell'OSAS", P. Cortelli

III Sessione
"Terapia ventilatoria, follow-up e compliance", D. Drigo "Terapia chirurgica", G. Sorrenti
"Terapia medica, dispositivi intraorali e altri trattamenti", M. Maestri, E. Bonanni "Inquadramento terapeutico dell'OSAS del bambino", M.P. Villa

IV Sessione
"Medicina del sonno: aspetti economici, organizzativi
e assistenziali", L. Ferini-Strambi
"OSAS e comorbidità", F. Cirignotta
"Problematiche medico-legali dell'OSAS", S. Beltrame

Il programma del Convegno Disturbi del sonno e della veglia: aspetti di interesse per il medico legale e del lavoro

20 Novembre 2010 - Teatro Comunale di Città S. Angelo, Pescara

Lectures
"Sonno , attenzione e memorizzazione" (S. Sorbi, FI)
"Fatigue and accidents at work" (T. Akerstedt, Stoccolma)

I Sessione
"Fisiologia del sonno" (M.C. Spaggiari, Parma)
"I disturbi del sonno e della vigilanza diurna: dalla Narcolessia ai disturbi dell'umore" (B. Guarnieri, PE)
"I disturbi respiratori nel sonno: Linee guida di diagnosi
e trattamento" (S. Mondini, BO)

II Sessione
"I mezzi per la diagnosi ed il trattamento dei disturbi del sonno e della veglia" (M.C. Spaggiari, Parma)
"L'eccessiva sonnolenza diurna (EDS):
identificarla, misurarla e contrastarla" (P. D'Onofrio, Stoccolma)
"EDS e disturbi del sonno: idoneità alla guida in ambito privato e professionale" (S. Garbarino, GE)

Tavola Rotonda
Disturbi del sonno: impatto in Medicina Legale e del Lavoro
Introducono: S. Garbarino (GE), F. Ingravallo (BO)
Partecipano : Boscolo (CH), Carnevale (CH), Mondini (BO), Paoletti (AQ), Spaggiari(Parma), De Innocentiis (PE), Rossi (AQ).

CONGRESS OF THE INTERNATIONAL PEDIATRIC SLEEP ASSOCIATION JOINT MEETING WITH PEDIATRIC SLEEP MEDICINE CONFERENCE
ROME 3-5 DECEMBER 2010

FRIDAY DECEMBER 3rd

8:00 - 16.00 **Pediatric Sleep Course**
17:00 - 18:00 **Key-note lecture:**
Pediatric sleep disordered breathing: Quo Vadis?
18:00 - 19:00 **Oral presentation/Poster**

SATURDAY DECEMBER 4th

ROOM A

8:15 - 9:45 **PEDIATRIC RLS: NEW CLUES TO DIAGNOSIS, PHYSIOPATHOLOGY, COMORBIDITY AND TREATMENT**

- New concepts on the physiopathology of pediatric RLS
- Best descriptors and symptoms to identify RLS in children
- RLS and co-morbid sleep and neuropsychiatric disorders in children
- New concepts and views on the treatment of pediatric RLS

ROOM B

8:15 - 9:45 **THE ABCS OF ZZZS: EVIDENCE, EVALUATION AND INNOVATIVE APPROACHES TO SLEEP EDUCATION PROGRAMS FOR CHILDREN AND FAMILIES**

- Sleep education of parents and carers of children with additional needs: The Sleepwise approach for children and adolescents 2-18 years of age
- Sleep education intervention in Australian children and adolescents
- Innovative approaches to healthy sleep education for children and adolescents
- Young adolescent Sleep-smart pacesetter program

ROOM A

10:00 - 11:30 **SLEEP-RELATED HEADACHES, BRUXISM AND BREATHING DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENT: A TRIAD?**

- Definition, prevalence, risk factors of headaches in relation to sleep
- Definition, prevalence, risk factors of sleep bruxism
- Putative mechanism to understand this triad
- Could orthodontic & surgical treatments be management avenue?
- Can oral appliance be of any benefit for the triad?

ROOM B

14:00 - 15:30 **SLEEP PROBLEMS IN CHILDREN WITH CANCER**

- Sleep and fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia
- Sleep in children with CNS cancer
- Use of actigraphy in the evaluation of sleep and fatigue in children with cancer
- Screening for anxiety and depression in children with cancer

ROOM A

14:00 - 15:30 **ABNORMAL BEHAVIORS/MOVEMENTS DURING SLEEP AND EPILEPSY**
Chairpersons: Magda Lahorgue Nunes, Rosana Alves

- RMD in children: diagnosis and treatment
- REM Parasomnias
- Differential diagnosis between parasomnias and epilepsy
- Antiepileptic drugs and sleep

ROOM B

14:00 - 15:30 **ADHD AND SLEEP: NEW FINDINGS AND FUTURE DIRECTIONS FOR RESEARCH**

- Sleep and ADHD in children and adolescents: future research
- The role of individual differences in circadian tendency to sleep latency in children with ADHD
- Sleep and ADHD treatments I: effects of long acting MPH (biphentin) on questionnaire, actigraphy and PSG recordings
- Sleep and ADHD treatment II: differential and dose effects of long acting amphetamine, methylphenidate, and atomoxetine

ROOM A

15:30 - 17:00 **THE ADOLESCENT SLEEP DEPRIVED**

- Scope and impact of sleepiness on a college campus
- The adolescent asynchronization
- Changing sleep patterns in children and adolescents - Is it possible? Developing a winning strategy to overcome youth's sleep deprivation
- Treating circadian rhythm disorders of teen-agers

ROOM B

15:30 - 17:00 **AROUSALS AND MECHANISMS OF SIDS**

- Mechanisms for SIDS
- Sleep and breathing in neonates - influence of thermal environment and maternal smoking.
- Arousal from sleep and risk factors for SIDS
- Autonomic control during sleep and risk factors for SIDS

ROOM A

17:30 - 19:00 **SOCIAL AND CONTEXTUAL DETERMINANTS OF SLEEP DURATION IN CHILDREN: POTENTIAL IMPLICATIONS**

- Sleep as the window on emotion and family : "Sleep duration and signs or risk of psychopathology"
- Sleep as the window on development: "Infant sleep duration and growth"
- Sleep as the window on cognition: "Neurobehavioral effects of chronic sleep restriction in adolescence"
- Sleep as the window on health: "Sleep duration and obesity risk"

ROOM B

17:30 - 19:00 **DEFINING NORMAL AND ABNORMAL SLEEP AND BREATHING IN INFANCY**

- Normal sleep in pre-term infants
- Longitudinal follow-up of sleep and breathing in healthy, term infants
- Responding to stressors: how do healthy infants respond?
- Consequences of abnormal sleep and breathing in early life

SUNDAY DECEMBER 5th

ROOM A

8:15 - 9:45 **ORTHODONTIC ASPECTS IN PEDIATRIC SLEEP-DISORDERED BREATHING (SDB): IMPLICATIONS FOR DIAGNOSIS**

- Risk factors for SDB in childhood: the role of cephalometry
- Who identifies the individual cause of SDB in a child: the otorhinolaryngologist, orthodontist, or sleep specialist?
- Evidence of orthodontic treatments in paediatric SDB
- Prevention of adult SDB in childhood: is it possible?

ROOM B

8:15 - 9:45 **ANTHROPOLOGICAL PERSPECTIVES ON CHILDRENS' SLEEP**

- Mores and morals in the night nursery: cultural variation in the organization and evaluation of infant and child sleep
- Bradford Infant Care Study: sleeping environments and sids-risk among white british and south asian families
- Sleep and cardiometabolic disease: who is at risk?
- Parental regulation of child sleep: variation, consequences, and an evolutionary perspective

ROOM A

10:00 - 11:30 **PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PEDIATRIC SLEEP DISORDERS**

- Pharmacotherapy of insomnia
- Pharmacological treatment of obstructive sleep apnea
- Pharmacotherapy of hypersomnias
- Pharmacotherapy of parasomnias

ROOM B

10:00 - 11:30 **DIFFERENT SLEEP TRAJECTORIES IN CHILDHOOD - FROM TYPICAL DEVELOPMENT TO ADHD, AUTISM AND OBESITY.**

- The ontogeny of infant sleep-clock genes, melatonin and mothers
- A UK cohort study on sleep patterns, their stabilityand their influences
- Early sleep patterns and trajectories in children with ADHD and Autism
- Obesity and metabolic effects of different Sleep trajectories through childhood

ROOM A

14:00 - 15:30 **PERINATAL SLEEP DISRUPTION: CONSEQUENCES AND INTERVENTIONS**

- Snoring during pregnancy: it's benign….isn't it
- Disturbed sleep in pregnancy contributes to preterm birth
- Normative maternal postpartum sleep and daytime functioning
- The TIPS (Tips for Infant and Parent Sleep) trial

ROOM B

14:00 - 15:30 **THE CONTRIBUTION OF SLEEP DISORDERS AND SLEEP STRUCTURE TO THE NEUROBEHAVIORAL PROFILE OF ADHD**

- Interictal discharges, seizures and disorders of arousal in ADHD
- OSAS: interaction with the clinical spectrum of ADHD symptoms, therapeutic management in paediatrics.
- CAP alteration and microstructural instability of sleep in ADHD children with PLMD and RLS.
- The interaction between sleep instability/discontinuity and cognitive functions in children with ADHD.

Modulo di Iscrizione

all'Associazione Italiana di Medicina del Sonno – AIMS

(da inviare via fax al numero 051 6564334)

COGNOME **NOME**

INDIRIZZO PRIVATO

VIA / PIAZZA N°

CITTA' CAP PROV.

TELEFONO * FAX *

INDIRIZZO LAVORO

ENTE DIVISIONE

VIA / PIAZZA N°

CITTA' CAP PROV.

TELEFONO * FAX *

INDIRIZZO E-MAIL *

DATA DI NASCITA *

LAUREA IN * CONSEGUITA NELL'ANNO *

POSIZIONE PROFESSIONALE *

SPECIALISTA IN *

SPECIALIZZANDO IN *

ARGOMENTI DI MAGGIOR INTERESSE *

Indicare l'indirizzo a cui si preferisce ricevere la posta dell'Associazione: ❑ PRIVATO ❑ LAVORO

SOCI PRESENTATORI:

1) _____ FIRMA _____

2) _____ FIRMA _____

Legge Privacy. I dati con asterisco (*) servono per l'iscrizione. Ai sensi del D.lgl. 196/2003 il loro conferimento è facoltativo, ma la loro mancanza potrebbe impedire la regolare effettuazione dei servizi offerti ai Soci.
I dati senza asterisco servono agli adempimenti amministrativi e fiscali e il loro conferimento è obbligatorio per la Sua iscrizione. Tutti i dati rilasciati verranno raccolti e trattati in modalità manuale ed informatica nel rispetto del D.lgs. 196/03 anche per l'eventuale invio di materiale informativo e/o promozionale. I dati non verranno diffusi a soggetti esterni ad eccezione di istituti bancari, società di recapito di corrispondenza, aziende da noi incaricate per la gestione dei servizi. E' suo diritto chiedere l'aggiornamento o la cancellazione dei suoi dati ed opporsi al loro utilizzo scrivendo al titolare del trattamento, **AIMS** c/o Avenue Media, Via Riva Reno 61 - 40122 Bologna – **segreterie@avenuemedia.eu**. Può trovare il testo integrale della legge, che comprende l'enunciazione di tutti suoi diritti sul sito www.avenuemedia.eu (Legge Privacy).

In base all'art. 130 (D.lgs.n.196/03), la legge impone di ricevere il consenso dell'interessato prima di inviare informazioni di tipo commerciale via e-mail, telefax, sms. Il consenso è facoltativo ma la mancanza può compromettere il normale svolgimento del nostro servizio. A tal fine Le chiediamo di sottoscrivere il consenso sotto riportato.

Data ____ / ____ / ____ Firma _____

Compilare in stampatello ed inviare a: **Segreteria AIMS** c/o Avenue media S.r.l. – Via Riva Reno 61 – 40122 Bologna
Tel. 051/6564311 - Fax 051/6564334 - e-mail: segreterie@avenuemedia.eu

STILNOX®

zolpidem tartrato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE STILNOX 10 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa rivestita con film contiene: Principio attivo: zolpidem tartrato 10 mg. Eccipienti: lattosio monoidrato 90,4 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse rivestite con film, divisibili. **4. INFORMAZIONI TERAPEUTICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento a breve termine dell'insonnia. Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono indicate solamente nei casi di insonnia grave, debilitante o tale da causare profondo malessere. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Generalmente tale durata varia da alcuni giorni a due settimane con un massimo di quattro settimane inclusa la fase di sospensione del farmaco. Talvolta può rendersi necessario prolungare il periodo massimo di trattamento; in tal caso, questo non deve essere effettuato senza aver prima rivalutato la situazione del paziente. Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi. **Dosaggio** La dose giornaliera è di 10 mg da assumere immediatamente prima di coricarsi o quando si è già coricati. Nei pazienti anziani o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem ed in pazienti con insufficienza epatica che non eliminano il farmaco così rapidamente come i soggetti normali, viene raccomandata una dose di 5 mg che sarà superata solo in casi eccezionali. Comunque, per qualsiasi paziente, la dose totale di zolpidem non deve superare i 10 mg. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo (zolpidem) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Miastenia grave. Insufficienza respiratoria acuta e/o grave. Sindrome apneica durante il sonno. Somministrazione a bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Insufficienza epatica grave. Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Prima di prescrivere un ipnotico, se possibile, si deve identificare la causa dell'insonnia e trattare i fattori che ne stanno alla base. Un trattamento di 7-14 giorni senza risultati clinici può indicare la presenza di un disturbo fisico o psichiatrico primario e il paziente deve essere attentamente rivalutato ad intervalli regolari. TOLLERANZA: Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una certa riduzione dell'effetto ipnoinducente delle benzodiazepine o delle sostanze simil-benzodiazepiniche a breve emivita. DIPENDENZA: L'uso delle benzodiazepine o delle sostanze simil-benzodiazepiniche può portare a dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento; è inoltre maggiore nei pazienti con precedenti di disturbi psichiatrici e/o di abuso di alcol o di sostanze stupefacenti. Questi pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati quando assumono benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da sospensione, che possono includere: cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione e irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici. INSONNIA REBOUND: Alla sospensione del farmaco ipnoinducente può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con il farmaco. Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti d'umore, ansia e agitazione, o disturbi del sonno. Tale sindrome si presenta con maggiore probabilità se la somministrazione del farmaco viene interrotta bruscamente; pertanto il trattamento deve essere sospeso gradualmente. DURATA DEL TRATTAMENTO: La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le 4 settimane inclusa la fase di sospensione del farmaco. La durata del trattamento non deve essere prolungata oltre tale periodo, senza una rivalutazione della situazione del paziente. Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata e spiegare esattamente come dovrà essere progressivamente ridotto il dosaggio. Inoltre, è importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni rebound, riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del farmaco. Sembra che, nel caso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche con durata d'azione breve, i fenomeni da sospensione possano manifestarsi nell'intervallo tra due assunzioni. AMNESIA: Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche possono provocare amnesia anterograda. Il più delle volte questo effetto si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del farmaco; per ridurre tale rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter avere un periodo ininterrotto di sonno di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8). ALTRE REAZIONI PSICHIATRICHE E "PARADOSSE": Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi: inquietudine, aggravamento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri effetti collaterali di tipo comportamentale noti per presentarsi quando si utilizzano agenti ipnotici/sedativi come zolpidem. Qualora ciò si verificasse, l'uso del farmaco deve essere sospeso. La comparsa di tali reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani. SONNAMBULISMO E COMPORTAMENTI ASSOCIATI: In pazienti che assumevano zolpidem e che non erano completamente svegli sono stati segnalati sonnambulismo e altri comportamenti associati come guidare nel sonno, preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Sembra che, sia l'uso di alcol e di altri deprimenti del SNC insieme a zolpidem, sia l'uso di zolpidem a dosi che superano la dose massima consigliata, aumentino il rischio di tali comportamenti. Si deve considerare attentamente l'interruzione del trattamento con zolpidem nei pazienti che presentano tali comportamenti (ad esempio guidare nel sonno), per i rischi per il paziente e gli altri (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). GRUPPI PARTICOLARI DI PAZIENTI: • Anziani: vedere paragrafo 4.2. • Si richiede cautela nel prescrivere zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poichè le benzodiazepine possono deprimere la funzione respiratoria. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono indicate per il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica, poichè questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono raccomandate quale trattamento primario delle malattie psicotiche. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non devono essere utilizzate da sole per il trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare le tendenze suicide). Anche se non sono state dimostrate interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche di significato clinico con gli antidepressivi SSRI (vedere paragrafo 4.5), zolpidem, come le altre benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche, deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sintomi di depressione. In tali pazienti possono rilevarsi tendenze suicide e di conseguenza deve essere fornita la minima quantità di farmaco utile, a causa della possibilità di sovradosaggio intenzionale da parte del paziente. Una depressione preesistente può essere rivelata durante l'utilizzo di zolpidem. Poiché l'insonnia può essere un sintomo di depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcol o di stupefacenti. Informazioni importanti su alcuni eccipienti. Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Alcol: non si raccomanda l'assunzione contemporanea di alcol. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco viene assunto in concomitanza con alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Farmaci ad effetto deprimente sul Sistema Nervoso Centrale (SNC): In caso di uso in associazione con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi, si può verificare un aumento dell'effetto deprimente a livello centrale. Tuttavia nel caso di associazione con antidepressivi SSRI (fluoxetina e sertralina) non sono state evidenziate a livello clinico significative interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche. Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche un'accentuazione del senso di euforia, che conduce ad un aumento della dipendenza psichica. Inibitori e induttori del CYP450: Le sostanze che inibiscono il citocromo P450 possono aumentare l'attività delle benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche, come lo zolpidem. Zolpidem viene metabolizzato da diverse isoforme dell'enzima epatico citocromo P450: il principale enzima è il CYP3A4 con il contributo del CYP1A2. L'effetto farmacodinamico di zolpidem diminuisce quando zolpidem è associato alla rifampicina (induttore del CYP3A4). Tuttavia quando zolpidem viene somministrato con itraconazolo (inibitore del CYP3A4) la sua farmacocinetica e la sua farmacodinamica non vengono significativamente influenzate. Il rilievo clinico di tali risultati non è noto. La somministrazione concomitante di zolpidem e di un forte inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) ha prolungato l'emivita di eliminazione dello zolpidem, ha aumentato l'AUC totale e ha diminuito la clearance orale apparente in confronto a zolpidem più placebo. L'AUC totale di zolpidem, quando somministrato con ketoconazolo, aumenta di un fattore di 1,83 in confronto a zolpidem da solo. Non si considera necessario adattare il dosaggio usuale di zolpidem, ma si devono avvisare i pazienti che l'uso di zolpidem con ketoconazolo può aumentare gli effetti sedativi. Altri farmaci: Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative quando zolpidem viene somministrato associato a warfarin, digossina, ranitidina o cimetidina. **4.6 Gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Come precauzione zolpidem deve essere evitato in gravidanza e allattamento. Non sono disponibili, o sono molto limitati, i dati di zolpidem in pazienti in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente allo sviluppo di tossicità riproduttiva. Se il farmaco viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il Medico per la sospensione del trattamento, nel caso intenda intraprendere una gravidanza o sospetti di essere gravida. Se, per assolute necessità mediche, lo zolpidem deve essere somministrato in fase avanzata di gravidanza, o durante il parto, si possono prevedere sul neonato effetti quali: ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, causati dall'azione farmacologica del farmaco. Sono stati riportati casi di grave depressione respiratoria neonatale quando zolpidem è stato usato con altri farmaci ad effetto deprimente sul SNC al termine della gravidanza. Inoltre, i bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche su base cronica durante le ultime fasi della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di manifestare sintomi da astinenza nel periodo post-natale. *Allattamento* Poichè le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono state ritrovate nel latte materno, lo zolpidem non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Effetti quali sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e debolezza muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (vedere paragrafo 4.5): un periodo di sonno continuato durante la notte (7-8 ore) può ridurre tale rischio. **4.8 Effetti indesiderati** Quando possibile viene utilizzata la seguente scala di frequenze secondo CIOMS: molto comune >10%; comune >1 e <10%; non comune >0,1 e <1%; raro >0,01 e <0,1%; molto raro <0,01%. Non noto: non può essere valutato sulla base dei dati disponibili. Con zolpidem esiste l'evidenza della comparsa di effetti avversi dose-correlati, in particolare di alcuni eventi a carico del SNC. Come raccomandato al paragrafo 4.2, questi effetti dovrebbero in teoria essere di minore entità se zolpidem viene somministrato immediatamente prima di coricarsi o quando si è già coricati. Tali effetti si verificano con maggior frequenza nei pazienti anziani. Patologie del sistema nervoso Comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, amnesia anterograda (effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato). Non noto: diminuzione del livello di coscienza. Disturbi psichiatrici Comune: allucinazioni, agitazione, incubi. Non comune: stato confusionale, irritabilità. Non noto: inquietudine, aggressività, delirio, collera, comportamento anormale, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), dipendenza (dopo interruzione del trattamento possono presentarsi sindrome da sospensione del farmaco o effetti rebound), alterazioni della libido. Molti di questi effetti psichiatrici indesiderati sono correlati a reazioni paradosse. Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: stanchezza. Non noto: alterazioni dell'andatura, tolleranza al farmaco, cadute (soprattutto nei pazienti anziani e quando non si assume zolpidem secondo prescrizione). Patologie dell'occhio Non comune: diplopia. Patologie gastrointestinali Comune: diarrea, nausea, vomito, dolore addominale. Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Non noto: debolezza muscolare. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Non noto: rash, prurito, orticaria, iperidrosi. Patologie epatobiliari Non noto: enzimi epatici elevati. Disturbi del sistema immunitario Non noto: edema angioneurotico. **4.9 Sovradosaggio.** Segni e sintomi. In casi di sovradosaggio con zolpidem da solo o in associazione ad altri farmaci o sostanze che deprimono l'attività del SNC (incluso l'alcol) sono state segnalate una riduzione dello stato di coscienza fino al coma e una sintomatologia più grave che comprende conseguenze fatali. Trattamento. Nel trattamento del sovradosaggio da qualsiasi specialità medicinale, è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze. In caso di sovradosaggio di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche, bisogna indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni cardiovascolari e respiratorie devono essere attentamente monitorizzate nell'unità di terapia intensiva. Farmaci sedativi dovrebbero essere evitati anche in caso di eccitazione psicomotoria. Il flumazenil può essere un utile antidoto nel caso siano stati osservati sintomi gravi. Tuttavia la somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni). Lo zolpidem non è dializzabile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmaco terapeutica: farmaci benzodiazepino-correlati. Codice ATC: **N05CF02** Zolpidem è una imidazopiridina che si lega preferenzialmente al sottotipo recettoriale omega-1 (anche conosciuto come sottotipo BZ1) che è la sottounità alfa-1 del complesso recettoriale GABA-A, mentre le benzodiazepine si legano in modo non selettivo ai sottotipi recettoriali omega-1 e omega-2. La modulazione del canale dell'anione cloro a seguito dell'interazione con questo sottotipo recettoriale porta agli specifici effetti sedativi dimostrati con zolpidem. Questi effetti sono neutralizzati dagli antagonisti benzodiazepinici quali il flumazenil. Negli animali: il legame selettivo di zolpidem al recettore omega-1 può spiegare la virtuale assenza a dosi ipnotiche di effetti miorilassanti e anticonvulsivanti. Tali effetti sono di norma presenti con le benzodiazepine, le quali non sono selettive per il recettore omega-1. Nell'uomo: zolpidem diminuisce il tempo di latenza del sonno e il numero dei risvegli. Aumenta la durata e la qualità del sonno. Tali effetti sono associati ad un EEG caratteristico, differente da quello determinato dall'uso di benzodiazepine. Zolpidem ha dimostrato di preservare i vari stadi del sonno in studi che valutano la percentuale di tempo che occupa ogni stadio. Alle dosi raccomandate zolpidem non influenza la durata del sonno paradosso (REM). Il mantenimento degli stadi di sonno profondo (stadi 3 e 4 o sonno ad onde lente) può essere spiegato dal legame selettivo di zolpidem con i siti omega-1. Tutti gli effetti di zolpidem sono antagonizzati dall'antagonista per le benzodiazepine flumazenil. Pazienti pediatrici: Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di zolpidem. In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici (età compresa tra 6 e 17 anni) con insonnia associata a disturbi da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), i disturbi psichiatrici e del sistema nervoso hanno documentato gli eventi avversi correlati al trattamento più frequentemente osservati con zolpidem verso placebo, in particolare capogiri (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%) e allucinazioni (7,4% vs. 0%) (vedere paragrafo 4.3). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento Zolpidem ha un rapido assorbimento e una rapida azione ipnotica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dello zolpidem é di circa 70%, in relazione ad un modesto metabolismo da primo passaggio. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto tra le 0,5 e le 3 ore dopo la somministrazione. Distribuzione A dosi terapeutiche il profilo farmacocinetico di zolpidem è lineare e non è modificato dalla somministrazione ripetuta. L'entità del legame alle proteine plasmatiche é di circa il 92,5% ± 0,1%. L'emivita di eliminazione è breve, con un valore medio di 2,4 ore (± 0,2 ore) e una durata d'azione che raggiunge le 6 ore. Il volume di distribuzione negli adulti é 0,54 ± 0,02 l/kg e diminuisce a 0,34 ± 0,05 l/kg nel paziente molto anziano. Escrezione Zolpidem é escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (56%) e nelle feci (37%). I metaboliti non interferiscono con il legame di zolpidem alle proteine. Zolpidem non è dializzabile. Le concentrazioni plasmatiche negli anziani e nei pazienti epatopatici sono aumentate: di conseguenza la posologia può richiedere un aggiustamento. Nei pazienti con insufficienza renale, dializzati e non dializzati, vi è una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono immodificati. Il farmaco non ha alcun effetto di induzione sugli enzimi epatici. Nei pazienti anziani la clearance é ridotta. Il picco di concentrazione é aumentato di circa il 50% senza significativo prolungamento dell'emivita (circa 3 ore). Biodisponibilità In pazienti con insufficienza epatica la biodisponibilità dello zolpidem é aumentata, la clearance é ridotta e l'emivita di eliminazione prolungata (circa 10 ore). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** STILNOX ha mostrato una tossicità acuta estremamente bassa nell'animale da esperimento. Numerose prove di tossicità subacuta e cronica (fino a 52 settimane) condotte su ratti Sprague-Dawley e scimmie Cynomolgus (macaca fascicularis) a dosi centinaia di volte superiori a quelle consigliate per la posologia giornaliera nell'uomo, non hanno evidenziato anomalie anatomo-patologiche di rilievo né alterazioni significative dei parametri ematologici, ematochimici ed urinari. Gli studi di riproduzione (ratto, coniglio) ed i numerosi test di mutagenesi e cancerogenesi eseguiti, sia in vivo che in vitro, non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno e/o embriotossico, né attività genotossica, clastogenica e carcinogenica. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; ipromellosa; carbossimetilamido sodico (tipo A); magnesio stearato. *Rivestimento*: ipromellosa; titanio diossido (E171); macrogol 400. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 4 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Nessuna istruzione particolare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister termosaldato in PVC e alluminio/PVC - 20 compresse rivestite con film da 10 mg - 30 compresse rivestite con film da 10 mg **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** sanofi-aventis S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** STILNOX 10 mg compresse rivestite con film, 20 compresse AIC n. 026695027. STILNOX 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse AIC n. 026695015. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Rinnovo: 01.06.2005. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Gennaio 2010. Classe di rimborsabilità**: C - **Prezzo**: confezione da 30 compresse da 10 mg, € 16,80 - **Regime di dispensazione al pubblico**: RR - medicinale soggetto a prescrizione medica - medicinale soggetto al DPR 309/90 e succ. Mod.: Tabella II E.

SAATCHI & SAATCHI
HEALTHCARE

Dep. Min. Sal. 14/11/2003

Per chi passa la notte in bianco
e di giorno vede tutto nero

STILNOX®
zolpidem tartrato

sanofi aventis
La salute, la cosa più importante