

## Come diagnosticare e trattare l'insonnia

L'insonnia costituisce un importante problema in medicina generale. Una buona qualità del sonno è condizione essenziale per il benessere psicofisico dell'individuo. Il disturbo è definito come la percezione di una inadeguata durata e/o qualità del sonno e deve caratterizzarsi per almeno uno dei seguenti sintomi: difficoltà di addormentamento, risvegli notturni, risveglio mattutino troppo precoce o percezione di mancato ristoro. Ciò determina irritabilità diurna, deficit di attenzione e stanchezza. La diagnosi è elemento cruciale per la corretta gestione di tali pazienti; le possibili patologie concomitanti devono essere valutate con attenzione. L'insonnia è disturbo molto frequente nell'anziano e particolare enfasi è posta nella gestione di questa fascia di soggetti.

### How to diagnose and to treat insomnia

#### Summary

Insomnia is a significant concern in general medicine. Good quality sleep is essential for the psychophysical well-being of an individual. Insomnia is defined as a feeling of inadequately long and/or poor quality sleep, marked by at least one of the following symptoms: difficulty in falling asleep, waking up at night, waking up too early in the morning or not feeling refreshed. This condition leads to irritability, lack of attention and tiredness during the day. Diagnosis is crucial in order to handle these patients correctly and any concomitant diseases must be carefully assessed. Insomnia is a very common disorder among the elderly and particular emphasis is placed on dealing with this age group.

Ferini Strambi L. *How to diagnose and to treat insomnia. Trends Med 2003; 3(2):113-124.*

© 2003 Pharma Project Group srl


#### Key words:

**insomnia  
sleep disorders  
benzodiazepines  
non-benzodiazepine  
hypnotics**

**L**a regolazione dei ritmi vitali secondo cicli circadiani è una proprietà comune a tutti gli organismi superiori. Ogni giorno corpo e mente alternano allo stato di veglia una fase di riposo e recupero propria del sonno notturno. Questi cicli non rappresentano una risposta passiva al mondo esterno, ma piuttosto un adattamento dinamico nei confronti dell'ambiente. La maggioranza dei fenomeni fisiologici e comportamentali circadiani è regolata da un meccanismo "ad orologio" che risiede nell'ipotalamo ed è regolato dai neuroni dei nuclei soprachiasmatici. Questo orologio influenza i sistemi nervosi ed endocrini e regola i ritmi nelle 24 ore con modalità raffinate. Ciò consente di aumentare l'efficien-

za di numerose funzioni biologiche, assegnando lo svolgimento di alcune di esse alle ore diurne ed altre alle ore notturne: basti pensare alla riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca o alla marcata secrezione di ormone della crescita (GH) durante il sonno profondo<sup>1,2</sup>.

Il ritmo sonno-veglia e l'architettura del sonno cambiano in rapporto all'età dell'individuo. Nell'anziano in buone condizioni di salute è facile notare un ritorno al sonno polifasico (come nel bambino, ove si osservano più periodi di sonno nelle 24 ore), come pure una fisiologica riduzione del sonno profondo (stadi 3 e 4 non-REM). Tuttavia, se non sono presenti malattie concomitanti, l'incidenza di

 **Luigi Ferini Strambi**  
Centro di Medicina del Sonno  
Dipartimento di Neuroscienze,  
IRCCS H "San Raffaele"  
Via Stamira d'Ancona, 20  
20122 Milano

insonnia è solo di poco maggiore di quella che si registra in fasce di età più giovani e, addirittura è sovrapponibile a quella dei giovani adulti se l'anziano ha una vita socio-familiare soddisfacente<sup>3,4</sup>.

### Classificazione dei disturbi del sonno e definizione di insonnia

Nel 1979 la Association of Sleep Disorder Centers (ASDC) ha proposto una classificazione dei disturbi in quattro categorie<sup>5</sup>:

- disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno (insonnie)
- disturbi da eccessiva sonnolenza (ipersonnie)
- disturbi del ritmo sonno-veglia
- disturbi motori e/o vegetativi associati al sonno, a particolari stadi del sonno o a risvegli parziali (parasonnie).

Nel 1990 è stata pubblicata, a cura dell'ASDC insieme alle tre maggiori Istituzioni internazionali, una nuova classificazione dei disturbi del sonno<sup>6</sup>. In questa classificazione i disturbi che causano insonnia o ipersonnia vengono raggruppati sotto il termine di dissonnia. Questo termine consente il superamento dell'apparente contraddizione, propria di alcuni disturbi che

possono essere caratterizzati sia da insonnia che da ipersonnia. Si pensi ad esempio al mioclono notturno (disturbo caratterizzato da scosse ritmiche agli arti inferiori): il mioclono notturno può all'inizio, per diverse settimane, causare risvegli anche prolungati e quindi insonnia. Successivamente, la cronica frammentazione del sonno determina una marcata privazione di sonno e, quindi, eccessiva sonnolenza diurna.

Tornando all'insonnia occorre inoltre ricordare che questo termine definisce la percezione individuale di sonno insufficiente o poco ristoratore o comunque inadeguato allo svolgimento efficace delle attività quotidiane. Alla base di tale condizione si isolano quattro distinte cause:

- difficoltà di addormentamento
- difficoltà di mantenimento del sonno (frammentazione)
- risveglio troppo precoce
- sonno non ristoratore.

E' evidente che la definizione di insonnia è soggettiva e vi sono individui che riferiscono di dormire poco o male ma che in realtà all'esame polisonnografico dormono un numero adeguato di ore. Ne consegue che, sotto il profilo diagnostico, particolare cura deve essere posta nell'obiettivazione dei sintomi e

dei segni associati all'insonnia. Sulla base della durata del disturbo, l'insonnia può essere inoltre classificata in due tipi:

- transitoria
- cronica.

### Insonnia acuta o transitoria (<4 settimane)

L'insonnia acuta è nella stragrande maggioranza dei casi associata ad un evento stressante di natura fisica o psicologica. In molti casi l'evento stressante può essere modesto: è noto che soggetti particolarmente abitudinari hanno difficoltà di addormentamento al di fuori della propria abitazione o del proprio contesto ambientale. In altri casi gli eventi stressanti possono essere di maggiore intensità e durata perché vissuti dal soggetto come pericolosi per se stesso o la sua famiglia (presunta malattia o perdita del lavoro) o perché fisicamente dolorosi (traumi, ulcere, ecc).

Con l'impiego sempre maggiore dei voli transcontinentali è divenuta importante un'altra forma di insonnia transitoria, quella associata alle variazioni di fuso orario (jet lag)<sup>7</sup>. Questa forma è inoltre presente nei turnisti prima che sopraggiungano i meccanismi di adattamento. In questi soggetti è tipica l'inversione dei principali parametri sonnografici, pressori e vascolari<sup>8</sup>.

**Tabella 1.** Principali fattori di rischio e correlazione con il tipo di insonnia.

Transitoria	Cronica
Traumi acuti	Abitudini errate
Variazioni ambientali	Terapie croniche
Variazioni delle abitudini	Malattie respiratorie; patologie che causano dolore
Farmaci (fase di adattamento)	Sindrome delle gambe senza riposo; mioclono notturno
Jet lag	Malattie neuropsichiatriche
	Depressione
	Ansia generalizzata

## Insonnia cronica (>4 settimane)

Si definisce cronica l'insonnia perdurante da mesi od anni ed è spesso manifestazione di effetti farmacologici indesiderati, della presenza di patologia cronica e più raramente di un disturbo primario del ritmo sonno-veglia. In molti casi, soprattutto nell'anziano, si tratta della presenza di fattori multipli che vanno da errati comportamenti dello stile di vita alla contemporanea sovrapposizione di cause iatrogene (tabella 1). Ne consegue che i fattori di rischio devono essere individuati e "pesati" singolarmente. Solo in casi molto rari si tratta di un'alterazione primaria del ritmo sonno-veglia.

In genere, nel soggetto giovane l'insonnia è di tipo transitorio, perché spesso collegata alla presenza di alterazioni o disturbi esogeni di breve durata o a malattie a carattere transitorio. Ad eccezione delle patologie di pertinenza psichiatrica, il disturbo si risolve in poche settimane con la rimozione delle cause scatenanti, con un'adeguata igiene del sonno ed eventualmente con misure farmacologiche di breve durata. Lo stress associato a situazioni particolari, quali interventi chirurgici, esami scolastici o preoccupazioni anche affettive costituiscono esempi tipici di questa condizione. Diverso è il caso del soggetto anziano che, già vivendo variazioni para-fisiologiche del ritmo sonno-veglia, spesso manifesta insonnia in relazione a patologie croniche.

## Prevalenza

Definire la prevalenza dell'insonnia nella popolazione generale è misura non semplice. La letteratura riporta dati discordanti in relazione alle fasce di età esaminate, al protocollo di inda-

gine impiegato ed alla modalità di valutazione. Occorre anche ricordare che gli studi condotti in laboratorio hanno messo in evidenza che non sempre la durata e la continuità del sonno di chi si dichiara insonne sono minori di quelle di coloro che affermano di dormire bene. L'insonnia quindi dipende spesso da fattori soggettivi ed è, tutto sommato, in relazione allo scarso rilevato da ciascuno tra quanto di riposante e rilassante si aspetta dal sonno e quanto in realtà egli ottiene.

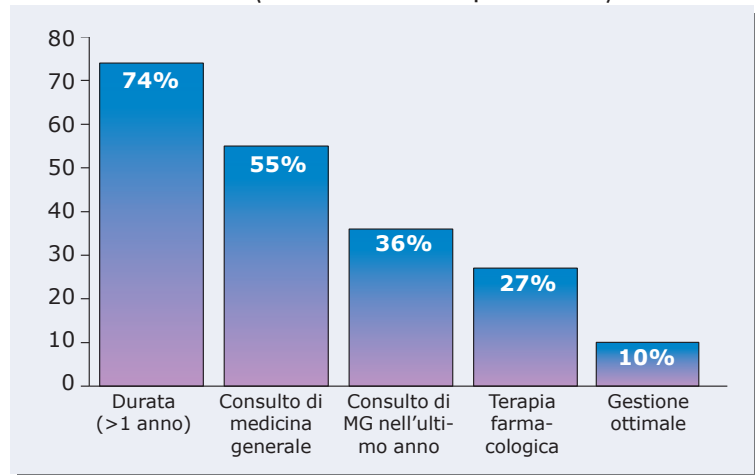
E' noto che nel soggetto anziano l'incidenza di insonnia aumenta sia in relazione all'età sia in rapporto alle condizioni cliniche concomitanti. Quando l'indagine è eseguita nel soggetto adulto, si ottengono risultati diversi se viene condotta una intervista telefonica piuttosto che la visita diretta del soggetto. In una recente indagine condotta in Germania su un campione di 1.913 soggetti adulti che rispondevano ad un questionario conforme alla classificazione del DSM-IV, la prevalenza di insonnia severa (>6 mesi) è risultata

**La corretta gestione del paziente si basa su una diagnosi appropriata e sulla classificazione del disturbo.**

pari al 4%; a conferma delle difficoltà diagnostiche deve essere rilevato che in altri Paesi europei sono state registrate medie pari al 10-15%<sup>9</sup>.

Il disturbo è risultato più frequente fra le donne, le persone senza lavoro, quelle che vivono da sole, quelle divorziate e fra gli abitanti dei grandi centri urbani. Nei soggetti anziani (>65 anni) di questo rilevamento l'insonnia non è risultata più frequente rispetto alla controparte più giovane a parità di altre condizioni. Il 74% dei soggetti ha riferito insonnia di durata superiore ad un anno, in molti casi con una media di 5 anni. A fronte di tale severità, solo il 55% dei soggetti aveva espressamente posto il problema al proprio medico curante ed un'importante quota aveva adottato in pro-

**Figura 1.** Prevalenza di insonnia in una popolazione adulta; nonostante la severità del disturbo, meno della metà dei soggetti aveva consultato il proprio medico e poco più di un quarto assumeva farmaci in modo mirato. (Dati adattati da Hajak G 2001<sup>9</sup>).



prio sia iniziative farmacologiche che comportamentali volte a ridurre il fenomeno. Il 27% dei soggetti assumeva ipnotici o sedativi ma solo il 10% aveva ricevuto una regolare prescrizione ed era opportunamente monitorato (figura 1). Il dato relativo alla bassa percentuale di soggetti che consultano il medico per disturbi del sonno e che assumono una terapia specifica è stato recentemente confermato anche dallo studio italiano Morfeo, condotto in collaborazione con i medici di famiglia<sup>10</sup>.

### Condizioni predisponenti

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di insonnia individua una o più cause predisponenti: queste possono essere soggettive,

ovvero attinenti alla vita di relazione del soggetto, o ambientali se l'ambiente nel quale il soggetto dorme non soddisfa i requisiti minimi di tranquillità, temperatura ed isolamento dai rumori.

La comprensione delle condizioni e dei fattori di rischio che predispongono all'insonnia è elemento essenziale per attuare scelte efficaci e restituire al soggetto una soddisfacente qualità di vita. Numerosi studi epidemiologici hanno cercato di caratterizzare le cause di insonnia e, anche con le limitazioni intrinsecamente associate ad un disturbo così soggettivo, si riscontrano invariabilmente sempre gli stessi fattori di rischio. Nello studio di San Marino condotto su 5.713 uomini e donne, volto ad evidenziare le principali cause di

insonnia, il 43,3% ha attribuito l'insonnia a preoccupazioni contingenti ed il 22,5% a problemi fisici<sup>11</sup>. L'insonnia secondaria ad altre patologie risulta direttamente associata all'età media dei soggetti esaminati. L'esame di campioni più giovani evidenzia un incremento delle preoccupazioni contingenti (>60%) ed un'elevata frequenza di abitudini alimentari e comportamentali errate.

Nel recente studio italiano Morfeo, condotto in pazienti afferenti all'ambulatorio del medico di medicina generale, fra le cause di insonnia gli eventi stressanti occupavano un posto di rilievo (80% dei soggetti); l'insonnia è risultata associata a problemi fisici nel 44% dei casi, ad un'errata igiene del sonno nel 42% e a disturbi ambientali nel 40%<sup>10</sup>.

**Tabella 2.** Patologie croniche di frequente riscontro nel paziente anziano con impatto sui processi di addormentamento e mantenimento del sonno.

Disturbi dell'apparato respiratorio	Asma Bronchite cronica BPCO e sue riacutizzazioni
Disturbi dell'apparato cardiocircolatorio	Aritmie croniche Aritmie parossistiche notturne Angina Scompenso cardiaco
Neuropatie	Neuropatia diabetica Neuropatia erpetica o post-erpetica
Endocrinopatie	Ipo- ed iperparatiroidismo Ipertiroidismo Menopausa
Malattie SNC	Traumi cranici Ictus Malattia di Alzheimer e altre forme di demenza Malattia di Parkinson
Disturbi psichiatrici	Depressione Disturbo d'ansia generalizzata Disturbo da attacchi di panico
Disturbi muscoloscheletrici	Traumi Lombosciatalgie
Disturbi urinari	Incontinenza Ipertrofia prostatica

**Tabella 3.** Cause iatrogene di insonnia.

Sostanze voluttuarie	Farmaci
Cocaina	Ormoni tiroidei
Caffeina	Diuretici
Teofillina	Beta-bloccanti
Coca-cola	I-MAO
Alcool	SSRI
	DOPA-agonisti
	Amfetaminici

*I-MAO: Inibitori monoammino ossidasi; SSRI: Inibitori selettivi del reuptake della serotonina; DOPA: dopamina*

### Malattie croniche e disturbi del sonno

Le morbilità croniche più frequentemente associate ai disturbi del sonno sono elencate in tabella 2 e costituiscono il 25-40% di tutte le cause di sonno cattivo nei soggetti dopo i 65 anni di età. Esempi classici sono l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le poliposi nasali. In tali condizioni si può riscontrare una difficoltà respiratoria durante il sonno con possibile presenza di episodi apneici. La sindrome delle apnee morfeiche ostruttive è un disturbo del sonno con una prevalenza più elevata nel sesso maschile. Alcuni recenti studi hanno tuttavia evidenziato che la sindrome non ha una prevalenza trascurabile anche nel sesso femminile. In una nostra valutazione, compiuta su 365 donne di età compresa fra 40 e 65 anni, disturbi respiratori del sonno sono stati registrati con un apparecchio ambulatoriale nell'11% delle pazienti<sup>12</sup>. È importante ricordare che occorre estrema cautela nel trattamento dei soggetti con sindrome delle apnee che lamentano difficoltà di addormentamento o di mantenimento del sonno: infatti, gli ipnotici possono determinare peggioramento del quadro respiratorio notturno, se non con l'aumento del numero

delle apnee con l'incremento della durata delle apnee.

Anche i disturbi cardiaci, quali aritmie, angina, scompenso cardiaco, producono disagio fisico ed ansia, influenzando negativamente l'addormentamento e la durata del sonno<sup>13</sup>. Molti disturbi metabolici come diabete ed obesità possono influenzare la qualità del sonno: i pazienti con diabete di tipo II ed i soggetti obesi hanno un'incidenza superiore di episodi di apnea notturna<sup>14</sup>. Nei maschi anziani le levate notturne connesse alla sinto-

matologia minzionale dell'iper-trofia prostatica benigna (IPB) sono frequente causa di deterioramento del sonno, analogamente a quanto si verifica in conseguenza delle vampate di calore nella post-menopausa. In molti soggetti, talune condizioni cliniche possono innescare un circuito vizioso che è rinforzato dall'apprensione che la condizione stessa genera: è tipico quanto si osserva nel paziente affetto da aritmia notturna che vive con ansia tale condizione, e nel quale si può innescare una difficoltà di addormentamento per ansia anticipatoria.

### Farmaci e sonno

Spesso la presenza di morbilità anche multiple comporta l'impiego di farmaci che interferiscono con la qualità del sonno. Diversi farmaci possono produrre stati d'insonnia cronica o per l'azione farmacologica intrinseca o perché inducono il risveglio. Alcune di queste sostanze sono elencate nella tabella

**Tabella 4.** Fasi d'inquadramento del paziente con disturbi del sonno.

Indagine	Commenti
Anamnesi	Familiare, personale, fisiologica e patologica remota e recente; terapie in corso e pregresse
Esame fisico	stato funzionale degli apparati respiratorio, muscoloscheletrico, cardiaco e tiroideo
Valutazione psichiatrica	presenza di depressione, ansia, attacchi di panico, preoccupazioni eccessive
Informazioni dal partner	Ricerca di sintomi quali russamento abituale, apnee, movimenti periodici delle gambe, agitazione motoria
Diario del sonno	Resoconto dettagliato delle abitudini personali e dei comportamenti prima dell'addormentamento e successivi al risveglio, nonché caratteristiche del proprio sonno

3. La relazione tra insonnia e farmacoterapia deve essere attentamente valutata e gli schemi terapeutici in caso di dubbio devono essere adeguati, cercando di individuare possibili somministrazioni improprie ed eventuali interazioni riducendo, quando possibile, dosaggi e varietà farmacologica.

### Inquadramento e diagnosi dell'insonnia

La complessità eziologica dell'insonnia impone l'esecuzione di un approfondito esame del paziente. L'anamnesi consente sia di valutare se vengono rispettate le norme di igiene del sonno sia di definire le caratteristiche del disturbo. La tabella 4 illustra i diversi momenti di raccolta delle informazioni che aiutano ad inquadrare al meglio le cause di insonnia.

Il completamento di questa fase consente di procedere ad una prima classificazione dell'insonnia (transitoria o cronica). Se l'esame iniziale non è in grado di evidenziare una o più cause predisponenti, è utile ricorrere alla compilazione di un "diario del sonno". Compilato per due o più settimane, questo documento sarà tanto più prezioso quanto più dettagliate saranno le informazioni riportate dal paziente: queste dovranno includere dati sulle attività sia precedenti che successive al coricamento nonché quelle immediatamente successive al risveglio. Il conoscere le abitudini alimentari, le attività post-prandiali, i momenti di svago, incluse le possibili concessioni dietetiche e voluttuarie prima di coricarsi, contribuisce a formulare la diagnosi (figura 2).

Nella maggior parte dei casi,

l'esame obiettivo ed il successivo colloquio con il paziente e con il partner evidenziano cause precise associate ad errate abitudini alimentari e dello stile di vita. L'assunzione di elevate quantità di caffeina anche nel tardo pomeriggio e l'assunzione di alcool a dosi elevate con il pasto serale sono reperti frequentissimi. E' opinione ed esperienza comune che l'alcool eserciti attività ipnoinducente; tuttavia è noto che se modeste quantità possono favorire l'induzione del sonno, quantità di vino più consistenti riducono la durata totale del sonno e facilitano i risvegli notturni. In particolare, nei pazienti con russamento abituale o con apnee morfeiche, l'alcool peggiora il quadro respiratorio notturno. Nei soggetti adulti l'insonnia può costituire l'esordio di una forma depressiva. Questi pa-

**Figura 2.** Diario del sonno: il paziente compila il diario prima di coricarsi ed al risveglio. L'esame dei dati permette di valutare le abitudini del paziente nonché la eventuale necessità di completare le indagini diagnostiche con esami specifici.

Data	Sonnellini: orario	Farmaci assunti: quantità, orario	Caffè, tè: n° di tazze	Bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici)	Orario in cui si va a letto	Orario in cui si spegne la luce	Tempo impiegato per addormentar- si dopo aver spento la luce	N° di risvegli durante il sonno e loro durata	Orario di risveglio al mattino	Durata effettiva del sonno	Qualità del sonno: 1: scarsa 2: discreta 3: buona
I giorno											
II giorno											
III giorno											
IV giorno											
V giorno											
VI giorno											
VII giorno											

**L'approccio al paziente con disturbi del sonno deve essere di tipo integrato, con riduzione dei fattori di rischio e miglioramento dello stile di vita.**

zienti riferiscono spesso risveglio mattutino anticipato. Nella donna in pre-menopausa si tratta di evento frequente e la sottostante condizione depressiva deve essere individuata; nello stesso periodo la donna può lamentarsi di risvegli notturni associati alle "vampate di calore". La somministrazione della terapia ormonale sostitutiva è risultata utile sia per il controllo dei disturbi vasomotori sia per il controllo del tono dell'umore<sup>15</sup>. Importante nella raccolta anamnestica è anche l'informazione relativa ai farmaci. Nei soggetti che abbiano assunto per lunghi periodi benzodiazepine e antidepressivi è possibile riscontrare insonnia se si è verificata una brusca interruzione<sup>16</sup>. L'insonnia è anche frequente negli ipertesi in trattamento con  $\beta$ -bloccanti.

Una buona raccolta anamnestica ed un dettagliato esame obiettivo consentono spesso di identificare una o più cause favorevoli; tuttavia a volte deve essere eseguito l'esame polisonnografico non solo con l'intento di individuare con precisione il disturbo del sonno, ma anche per quantificare esattamente la gravità di una patologia già individuata anamnesticamente, come ad esempio una sindrome delle apnee morfeiche o il mioclono notturno.

L'esame polisonnografico consente di differenziare gli episodi di apnea ostruttiva (blocco del flusso aereo dal naso e dalla bocca, ma persistenza dei movimenti respiratori toraco-addominali) da quelli di apnea centrale, che sono invece il risultato di una inefficace azione dei centri del respiro: le tracce sia del flusso aereo bucco-nasale sia dei movimenti toraco-addominali si appiattiscono.

Il mioclono notturno è molto frequente nell'adulto e nell'anziano; esso consiste in movimenti ritmici, più spesso monolaterali, di piccola ampiezza ed elevata frequenza (ogni 20-90 secondi) che inducono la tem-

poranea interruzione del sonno con un microrisveglio, non percepito dal soggetto ma rilevabile all'esame polisonnografico. La frammentarietà del tracciato polisonnografico si concretizza nella percezione di stanchezza mattutina ed i pazienti riferiscono "la sensazione di non aver riposato affatto". Da ricordare che è spesso associata al mioclono notturno la sindrome delle gambe senza riposo, caratterizzata da sensazione serale e/o notturna di fastidio non ben definibile ad uno o entrambi gli arti inferiori, temporaneamente alleviato con il movimento dell'arto stesso. La sindrome delle gambe senza riposo può essere riscontrata anche indipendentemente dal mioclono notturno.

**Terapia dell'insonnia: aspetti generali**

Il trattamento dell'insonnia non può prescindere da due considerazioni fondamentali: 1) l'insonnia, come sopra indicato, può essere espressione di condizioni patologiche molto diverse; 2) la sua gravità deve essere valutata non solo in base al grado di compromissione del sonno notturno, ma anche in rapporto alle sue conseguenze sulla veglia (sonnolenza, ridotte performances psicomotorie). L'identificazione delle cause dell'insonnia e, quando possibile, la loro eliminazione, rappresentano il punto di partenza per ogni altro possibile intervento. Se ad esempio la somministrazione di un farmaco broncodilatatore determina insonnia in un paziente asmatico, la modificazione dello schema posologico o il cambiamento del farmaco può risolvere il disturbo del sonno senza attaccare direttamente il sintomo insonnia.

**Tabella 5.** Norme comportamentali da adottarsi in tutti i pazienti con disturbi del sonno.

- Coricarsi e svegliarsi sempre alla stessa ora, anche nei giorni festivi.
- Svolgere regolare esercizio fisico, ma non nelle 3-4 ore prima di coricarsi.
- Ridurre nicotina, caffeina ed alcool nell'arco della giornata e non assumere caffè dopo il primo pomeriggio.
- Usare la camera da letto solo per dormire (no TV, letture di lavoro, spuntini).
- Evitare il riposo pomeridiano; nei casi necessari max 30 min e solo nelle prime ore del pomeriggio.
- Assumere un pasto serale leggero e sempre alla stessa ora (almeno 3 ore prima di coricarsi).
- Esporsi con regolarità alla luce solare.

**Tabella 6.** Proprietà farmacologiche dell'ipnotico ideale.

Sicurezza	Efficacia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di effetto rebound alla sospensione</li> <li>• Metabolismo ed eliminazione semplificati</li> <li>• Ridotta interferenza farmacologica</li> <li>• Ridotta interferenza con i processi mnesici</li> <li>• Assenza di attività miorilassante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevata attività ipnoinducente</li> <li>• Non alterazione dell'architettura ipnica</li> <li>• Efficacia costante nell'uso prolungato (non tolleranza)</li> </ul>

Variazioni dello stile di vita possono talora rappresentare una valida soluzione al problema; spesso il trattamento dovrà prevedere un presidio farmacologico, talora accompagnato da terapie cognitivo-comportamentali. Nei soggetti insonni la terapia dovrebbe essere di tipo integrato. Sicuramente, tutti dovrebbero osservare per una buona qualità del sonno alcune semplici norme comportamentali che sono riportate nella tabella 5.

### Terapia farmacologica

La terapia farmacologica dell'insonnia ha l'obiettivo di interrompere il circuito vizioso caratterizzato dalla triade coricamento-allertamento-insonnia e di ristabilire un normale ritmo sonno-veglia. L'ipnotico ideale dovrebbe avere specifiche proprietà di efficacia e sicurezza (tabella 6).

A prescindere dall'ipnotico utilizzato, occorre comunque ricordare una serie di principi fondamentali da seguire nel trattamento farmacologico dell'insonnia<sup>17</sup>:

1. prescrivere la dose minima efficace
2. somministrare il farmaco in modo intermittente
3. possibilmente non prolungare la somministrazione oltre le 4 settimane
4. sospendere il farmaco gradualmente

5. ridurre al minimo gli effetti indesiderati diurni somministrando un dosaggio minore o composti con emivita più breve.

La dose del farmaco è il principale fattore determinante la comparsa e l'intensità degli effetti indesiderati. La sedazione farmacologica ed il rallentamento delle funzioni cognitive sono strettamente dose-dipendenti. Questi effetti indesiderati si presenteranno con maggiore probabilità dopo la somministrazione di farmaci con lunga emivita. Sono di seguito esaminati i composti ipnotici più utilizzati.

### Benzodiazepine

Le benzodiazepine hanno rappresentato i farmaci di elezione a partire dalla fine degli anni '60. Queste molecole possono essere classificate in base all'emivita, e quindi alla durata d'azione, in tre gruppi:

- durata lunga
- durata intermedia
- durata breve.

Esse possono inoltre essere suddivise sulla base dell'esordio d'azione, un parametro di grande utilità nel trattamento dell'insonnia. Le prime benzodiazepine disponibili erano caratterizzate da un'emivita superiore alle 12 ore, in alcuni casi superiore alle 24 ore ed esordio lento (tabella 7). Questa particolare far-

macocinetica comporta tre conseguenze: 1) la necessità di assumere il farmaco molto tempo prima di coricarsi; 2) rischio di accumulo nell'uso cronico e/o in presenza di ridotta clearance plasmatica; 3) effetto di trascinarsi al risveglio. Tali effetti sono rilevanti soprattutto nell'anziano.

Benchè dotate di un profilo di maneggevolezza più sicuro rispetto ai barbiturici, le benzodiazepine possono indurre in misura variabile miorilassamento, ridotto coordinamento motorio, riduzione della memoria anterograda e sonnolenza postuma. Questi effetti possono essere ridotti con opportuna titolazione, o scegliendo molecole ad emivita più breve e con somministrazione in orari adeguati.

Nei soggetti in cui oltre al disturbo del sonno è presente un disturbo d'ansia generalizzata, può essere utile l'impiego di una benzodiazepina a durata d'azione intermedia/lunga<sup>18</sup>. In questi casi deve anche essere presa in considerazione una terapia cognitiva o cognitivo-comportamentale associata ad adeguato trattamento farmacologico.

### Antidepressivi

Se l'insonnia compare nel corso di una depressione (ed in questo caso, come ricordato precedentemente, si osserva spesso un risveglio precoce mattuti-



**Tabella 7.** Ipnotici di uso comune nella pratica clinica. (Adattata da Roehrs T et al 1994<sup>3</sup>).

Farmaco	Esordio d'azione (minuti)	Emivita (ore)	Durata d'azione
<b>Benzodiazepinici</b>			
Flunitrazepam	20-30	11-20	intermedia
Flurazepam	30-60	47-100	lunga
Alprazolam	30	4,6-11,4	intermedia
Lormetazepam	15-30	7,9-11,4	intermedia
Temazepam	45-60	3-25	intermedia
Triazolam	15-30	1,5-5	breve
Etizolam	15-30	3-4	intermedia
Estazolam	15-30	8-24	intermedia
<b>Non benzodiazepinici</b>			
Zopiclone	15-30	3,5-6,5	breve
Zolpidem	30	1,5-4,5	breve
Zaleplon	15-30	1	ultrabreve

**Il trattamento farmacologico dell'insonnia deve essere di breve durata, accompagnato da misure di igiene del sonno ed eventualmente di supporto.**

no piuttosto che difficoltà ad addormentarsi) è sicuramente necessario un trattamento antidepressivo. I farmaci più utilizzati sono l'amitriptilina, la mianserina, il trazodone e la mirtazapina. Questi dovrebbero essere associati, almeno inizialmente, ad un farmaco ipnotico. Nonostante la mancanza di studi controllati in doppio cieco che ne dimostrino l'efficacia, spesso i pazienti con insonnia sono trattati con antidepressivi dotati di attività sedativa (trazodone o nefazodone)<sup>19,20</sup>. Questa scelta risulta vantaggiosa nel soggetto anziano per la minor incidenza di effetti collaterali, solo se è stata evidenziata una componente depressiva.

Molti pazienti, che hanno assunto benzodiazepine a scopo ipnotico per anni, riescono a so-

spendere il farmaco se la posologia è ridotta gradualmente<sup>21</sup>; nella sospensione brusca, l'insonnia rebound si verifica più facilmente con i composti ad emivita breve; con i farmaci ad emivita lunga l'insonnia rebound e l'ansia rebound si verificano infatti più difficilmente, in virtù della graduale riduzione dei livelli plasmatici<sup>22</sup>.

**Ipnotici non benzodiazepinici**

Alcune limitazioni all'impiego delle benzodiazepine hanno portato all'inizio degli anni '90 allo sviluppo di nuovi ipnoinduttori. Queste molecole, pur non appartenendo alla classe delle benzodiazepine, possiedono affinità selettiva per il sottotipo 1 del recettore GABA. Esse presentano inoltre, rapido esordio, breve emivita e ridotta attività miorellassante. Rispetto agli ipnotici convenzionali, questi farmaci hanno un minor rischio di indurre ipotonia muscolare, amnesia retrograda ed alterazioni del comportamento. Un altro aspetto importante riguarda la minore incidenza di tolleranza

farmacologica. Allo stato attuale sono disponibili per l'impiego clinico tre derivati non benzodiazepinici (tabella 7).

**Zolpidem.** Le caratteristiche farmacocinetiche di zolpidem rendono questa molecola adatta all'insonnia con difficoltà di addormentamento. Nell'anziano l'emivita di zolpidem può aumentare del 50% ed è perciò prudente impiegare il farmaco a dosaggio dimezzato almeno nelle fasi iniziali del trattamento<sup>23</sup>. Considerazioni analoghe valgono per gli individui con insufficienza epatica, nei quali l'eliminazione è più lenta. Sul piano dell'architettura del sonno, zolpidem non sembra modificare in modo significativo i vari stadi del sonno<sup>24,25</sup>.

Gli effetti di zolpidem sulle funzioni psicomotorie sono stati valutati in volontari sani ed in pazienti con insonnia<sup>26</sup>. Come prevedibile sulla base dell'emivita, la somministrazione serale di questo composto non causa sedazione residua diurna né influenza le performance psicomotorie il giorno dopo; tuttavia in uno studio eseguito in vo-

lontani anziani, è stato evidenziato un modesto peggioramento nel "digit symbol substitution test"<sup>27</sup>.

**Zopiclone.** Per quanto riguarda lo zopiclone, l'effetto ipnotico (riduzione della latenza di sonno, aumento del tempo di sonno, riduzione dei risvegli intrasonno) è stato dimostrato da diversi studi<sup>26</sup>. Sulla struttura del sonno, gli effetti descritti dopo assunzione di zopiclone sono variabili, ma sempre di scarsa rilevanza. Alla dose terapeutica serale di 7,5 mg, questo composto non sembra produrre effetti residui significativi né in volontari sani né in pazienti insonni<sup>26,28</sup>; tuttavia una riduzione delle performance psicomotorie è stata descritta con l'utilizzo di dosi di zopiclone superiori a 10 mg.

**Zaleplon.** Zaleplon è il più recente ipnotico non-benzodiazepinico disponibile. I dati attualmente disponibili, ottenuti con studi polisonnografici, indicano che zaleplon (5 e 10 mg) riduce in maniera significativa la latenza in pazienti insonni, senza determinare modificazioni dell'architettura ipnica<sup>29</sup>. È particolarmente interessante uno studio poligrafico a lungo-termine (5 settimane di terapia), in cui sono stati valutati gli effetti di zaleplon (10 mg) confrontati al placebo in pazienti affetti da insonnia primaria<sup>30</sup>. La riduzione della latenza di addormentamento da parte di zaleplon è rimasta invariata nel corso delle 35 notti di terapia; il composto non ha modificato invece il tempo totale di sonno, né l'architettura dei vari stadi. Oltre alla mancanza di tolleranza all'effetto ipnoinducente, questo studio ha anche evidenziato l'assenza di effetto rebound alla prima notte di sospensione della terapia. Tuttavia si attendono conferme ulteriori

dagli studi di farmacovigilanza su grandi casistiche di pazienti<sup>31</sup>. La farmacocinetica particolarmente favorevole di zaleplon, caratterizzata da eliminazione rapida e ridotte interferenze farmacologiche, ne consente l'impiego in tutte le fasce di età, sia nei soggetti con difficoltà di addormentamento che nei risvegli notturni, senza che ciò comporti effetti residui nelle ore diurne<sup>32</sup>. Inoltre, i dati preliminari in soggetti adulti, suggeriscono una ridotta incidenza di effetti negativi sulla memoria, sull'apprendimento e sulle capacità psicomotorie<sup>29,33</sup>; ciò appare importante anche in rapporto al fatto che zaleplon ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dell'insonnia dell'anziano, sia nella forma transitoria sia in quella cronica<sup>31,34</sup>. Con riferimento al profilo di sicurezza sono stati riportati casi di interferenza con la rifampicina che riduce i livelli ematici di zaleplon e con la cimetidina che li aumenta<sup>35</sup>.

## Conclusioni

Le insonnie sono il disturbo del sonno più frequentemente riscontrato nella popolazione generale. Bisogna sempre tenere presente che l'insonnia può essere espressione di condizioni patologiche diverse e, pertanto, prima di iniziare qualsiasi trattamento occorre inquadrare in maniera corretta il disturbo. Può essere a volte sufficiente modificare alcuni comportamenti per risolvere l'insonnia, senza ricorrere al trattamento farmacologico. Comunque, il trattamento precoce dell'insonnia consente di eliminare o ridurre il condizionamento negativo che è spesso concausa di cronicizzazione del disturbo.

La strategia che va eseguita per ottimizzare l'efficacia del farma-

---

**La scelta dell'ipnotico deve tener conto sia del tipo di insonnia sia delle caratteristiche individuali del paziente.**

---

co deve tener conto dei classici pattern temporali dell'insonnia: la difficoltà ad iniziare il sonno, la difficoltà a mantenerlo con risvegli intrasonno, il risveglio precoce mattutino. Sicuramente nel primo caso sono indicati composti a breve durata d'azione, assunti circa 30-60 minuti prima di coricarsi. Nel secondo caso non vi è la necessità di ottenere livelli plasmatici all'inizio del periodo notturno, motivo per cui il farmaco può essere somministrato subito prima di spegnere la luce. Nel caso di risveglio precoce mattutino potrebbe essere utile più che un ipnotico a lunga durata d'azione, un farmaco antidepressivo; è infatti noto che questo tipo di insonnia è frequentemente associata ad un disturbo depressivo. Nella scelta dell'ipnotico occorre tenere in considerazione anche le caratteristiche individuali del paziente. Lo scopo del farmaco ipnotico è quello di migliorare la quantità-qualità del sonno, senza interferire sullo stato di vigilanza diurna. Ciò vale soprattutto per i soggetti in età lavorativa, ed ancor più per coloro che svolgono attività che richiedono un particolare livello di attenzione. In questo caso vanno evitati gli ipnotici a lunga durata d'azione che possono creare sedazione diurna. Lo stesso discorso vale per i soggetti anziani nei quali possono osservarsi disturbi mnesici, debolezza muscolare ed incoordinazione motoria. Nell'anziano si pone

poi il problema di alterazioni della farmacocinetica legate all'età ed alla contemporanea assunzione di altre terapie.

I nuovi ipnotici sembrano avere minori effetti negativi rispetto alle classiche benzodiazepine ad emivita lunga, per quanto ri-

guarda la riduzione delle performance motorie e forse lo sviluppo di tolleranza e di dipendenza. **TiM**

## Bibliografia

1. **Bonnet MH, Arand DL.** 24-hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995; 18:581-588.
2. **Kuppermann M, Lubeck DP, Mazonson PD, et al.** Sleep problems and their correlates in a working population. *J Gen Intern Med* 1995; 10:25-32.
3. **Roehrs T, Zorick F, Roth T.** Transient and short-term insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994:486-493.
4. **Ohayon M, Zulley J, Guilleminault C, et al.** How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:360-366.
5. **Association of Sleep Disorders Centers (ASDC).** Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Sleep Disorders Classification Committee (Rofwarg HP, Chairmen) *Sleep* 1979; 2:1-137.
6. **Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders (ICSD):** Diagnostic and Coding Manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990.
7. **Nicholson AN, Pascoe PA, Spencer MB, et al.** Sleep after transmeridian flights. *Lancet* 1986; 2(8517):1205-1208.
8. **Hening WA, Walters AS, Chokroverty S.** Motor functions and dysfunctions of sleep. In: Chokroverty S, ed. *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994:255-294.
9. **Hajak G.** Epidemiology of severe insomnia in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:49-56.
10. **Terzano MG, Parrino L, Ferini-Strambi L, et al.** Frequenza dell'insonnia e sue conseguenze in medicina generale: risultati dello studio Morfeo. *Neurol Sci* 2001; 22:S99-S104.
11. **Lugaresi E, Zucconi M, Bixler E, et al.** Epidemiology of sleep disorders. *Psychiatric Annali* 1987; 17:446-453.
12. **Ferini-Strambi L, Zucconi M, Castronovo V, et al.** Snoring & sleep apnea: a population study in Italian women. *Sleep* 1999; 22(7):859-864.
13. **Gislason T, Almqvist M.** Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3.201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987; 221:475-481.
14. **Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT, et al.** Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. *Arch Intern Med* 1992; 152:1634-1637.
15. **Van Duijn CM.** Menopause and the brain. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18:121-125.
16. **Obermeyer WH, Benca RM.** Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin* 1996; 14:827-840.
17. **Kupfer DJ, Reynolds CF.** Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997; 336: 341-346.
18. **Sharpley AH, Cowen PJ.** Effect of pharmacological treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37:85-98.
19. **Reite M.** Treatment of insomnia. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). *Textbook of Psychopharmacology* (2<sup>nd</sup> ed). Washington DC: American Psychiatric Press, 1998:997-1014.
20. **Reynolds CF III, Regestein Q, Nowell PD, et al.** Treatment of insomnia in the elderly. In: Salzman C (ed). *Clinical geriatric psychopharmacology* (3<sup>rd</sup> ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:395-416.
21. **Ashton H.** Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994; 48:25-40.
22. **Kramer M.** Hypnotic medication in the treatment of chronic insomnia: non nocere! Doesn't anyone care? *Sleep Med Review* 2000; 4:529-541.
23. **Physicians' desk reference (54th ed).** Montvale, NJ: Medical Economics Company, 2000:2884-2888.
24. **Holm KJ, Goa KL.** Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000; 59:1-25.
25. **Nicholson AN, Stone BM.** Efficacy of zopiclone in middle age. *Sleep* 1987; 10 (Suppl. 1):35-39.
26. **Ancoli-Israel S.** Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. *Sleep* 2000; 23 (Suppl 1):S23-S30.
27. **Roth R, Roehrs T, Vogel G.** Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep* 1995;18: 246-251.
28. **Lader M, Denney SC.** A double-blind study to establish the residual effects of zopiclone on performance in healthy volunteers. *Int Pharmacopsychiatry* 1982; 17(Suppl. 1):98-108.
29. **Walsh JK, Fry J, Erwin CW, et al.** Efficacy and tolerability of 14-day administration of zaleplon 5 mg and 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Clin Drug Invest* 1998; 16:347-354.
30. **Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, et al.** A five-week polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med* 2000; 1:41-49.
31. **Hedner J, Yaeche R, Emilien G, et al,** and the Zaleplon Clinical Investigator Study Group. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:704-712.
32. **Drover D, Lemmens H, Naidu S, et al.** Pharmacokinetics,

pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *Clin Ther* 2000; 22:1443-1461.

33. **Troy SM, Lucki I, Unruh MA, et al.** Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazo-

lam on memory, learning, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3):328-337.

34. **Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, et al,** for the Zaleplon Clinical Study Group. Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic,

effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effects. *J Clin Psychiatry (Primary Care Companion)* 1999; 1:114-20.

35. **Physicians' Desk Reference (54th ed).** Montvale, NJ: Medical Economics Company, 2000:3319-3323.