

Associazione Italiana di Medicina del Sonno

Vol.2

Ottobre - Dicembre 2009

ISSN 1972-6937

Abbonamento € 25

# Sonno med



**AIMS**  
Rivista ufficiale

“Ella splendida incede,  
come notte  
Di limpido immenso e cieli  
di stelle,  
E tutto il meglio  
di oscuro e di luce  
Negli occhi e nell’aspetto  
suo rifulge:  
Dolce in quel tenero  
chiarore  
Che il cielo nega allo sfarzo  
del giorno”.

*Lord Byron*

**Rischio cardiovascolare  
e sonno:  
non solo OSA**

**Sonnolenza iatrogena  
e sicurezza sul lavoro**



# SAPIO LIFE



Sindrome delle apnee  
nel sonno

# EMBLETTA<sup>®</sup> GOLD

La nuova piattaforma per studiare il sonno



PRECISA  
FLESSIBILE  
FACILE DA USARE

 embla.



SAPIO LIFE Srl

Via S. Pellico, 48 - 20052 Monza (MI) - Tel. +39 039 83981 - Fax +39 039 2026143  
[www.grupposapio.it](http://www.grupposapio.it) - [dispositivirespiratori@sapio.it](mailto:dispositivirespiratori@sapio.it)



Associazione  
Italiana  
di Medicina  
del Sonno

04 2009

# Sommario

**Direttore:**  
Franco Ferrillo

**Comitato di Redazione:**  
Enrica Bonanni  
Alberto Braghiroli  
Gian Luigi Gigli  
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: [avenuedia@avenuedia.eu](mailto:avenuedia@avenuedia.eu)  
[www.avenuedia.eu](http://www.avenuedia.eu)  
P.IVA: 03563450372

**Redazione:**  
Luca Borghi  
051 6564333  
e-mail: [ufficiostampa@avenuedia.eu](mailto:ufficiostampa@avenuedia.eu)

**Pubblicità:**  
Barbara Leonardi  
051 6564331  
e-mail: [marketing@avenuedia.eu](mailto:marketing@avenuedia.eu)

**Ufficio abbonamenti:**  
Delia Sebelin  
051 6564339  
e-mail: [ufficiostampa@avenuedia.eu](mailto:ufficiostampa@avenuedia.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 Novembre 2009**

**Editoriale** 3

**Il sonno in alta quota  
16 anni prima**

Alberto Braghiroli, Giuseppe Insalco 4

**Rischio cardiovascolare e Sindrome  
delle gambe senza riposo:  
movimenti periodici degli arti nel sonno**

Pietro Guaraldi, Giovanna Calandra-Buonaura, Pietro Cortelli 7

**Farmaci, vigilanza e mondo del lavoro**

Maria Cristina Spiaggiari 12

**La terapia ventilatoria cronica domiciliare**

Francesco Fanfulla 18

**La Sleep Endoscopy nella diagnosi  
dei disturbi Respiratori in Sonno**

Elisa Dinelli, Iacopo Dallan, Stefano Berrettini 22

**La morte in culla:  
Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)**

Luigi Nespoli 25

**L'insonnia nel paziente oncologico**

Vincenza Castronovo, Matteo Anelli,  
Laura Giaroli, Sara Marelli 27

**Flash**

Notizie in breve 34

**Bollettino Aims**

35

- PASTA SECCA E PASTA FRESCA
- GLI ARTIGIANI DELLA PASTA
- GASTRONOMIA E CHEF
- CONDIMENTI E RIPIENI



- IMPIANTI E TECNOLOGIE
- MATERIE PRIME
- RICERCA E NUTRIZIONE
- ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA
- EDITORIA E MULTIMEDIA

# PASTATREND 2010. LA PASTA COSTRUISCE IL SUO FUTURO.

Ideas on Demand

**Bologna  
Fiere,  
24-27  
Aprile  
2010.**

PastaTrend è il primo e unico salone dedicato interamente alla pasta, alla sua filiera e all'alimentazione mediterranea.

Quattro giorni per stringere accordi con aziende e buyer dall'Italia e dall'estero, frequentare corsi di aggiornamento e

vendere direttamente ai visitatori nelle giornate dedicate.

Tutte le eccellenze del settore, dall'Italia e dall'estero, si incontrano qui. Per guardare al presente e al futuro del sistema alimentare italiano.

## Il Grande Salone della Pasta.



[WWW.PASTATREND.COM](http://WWW.PASTATREND.COM) +39 051 6564311

Avenue media®  
Milano - Bologna



in collaborazione con  
**BolognaFiere**

MEDIA PARTNERS



PARTNERSHIPS



# L'Editoriale

*È noto che nei soggetti con sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) è presente un'aumentata incidenza di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, come pure un aumento di incidenza di morte improvvisa nel sonno. Seppur attraverso relazioni complesse e ancora in via di definizione, tale associazione è ormai ritenuta assodata.*

*Un'interessante prospettiva sulle conseguenze a lungo termine delle patologie del sonno e sulla loro prognosi quo ad vitam viene dagli studi che documentano un aumento del rischio cardio e cerebro-vascolare in corso di disturbi non-OSAS, che rendono il riposo notturno non più teatro di processi ristorativi, ma scenario di fenomeni disregolativi nefasti sulla salute.*

*I meccanismi sono ancora da chiarire e non sappiamo definire quale sia il primum movens, sicuramente l'effetto ipertensivante appare come uno dei fattori comuni di una via patogenetica che sottintende ulteriori danni a livello sistemico, prodotti nelle ore diurne come in quelle notturne.*

*L'associazione tra riposo not-*

*turno alterato e aumento del rischio ipertensivo e vascolare è un richiamo a non trascurare, nella prevenzione e nella scelta di intraprendere o modificare una terapia, la valutazione delle caratteristiche del sonno notturno.*

*In questa ottica, proponiamo una revisione dei rapporti tra aumentato rischio vascolare e sindrome delle gambe senza riposo; non tralasciando ovviamente un approfondimento sulle possibilità di diagnosi e trattamento ventilatorio non invasivo in soggetti con disturbo respiratorio e con ipoventilazione cronica.*

*Una minaccia per la vita e la sua adeguata qualità è poi rappresentata dall'inappropriata espressione di eccessiva sonnolenza diurna in relazione alla presenza nell'ambiente di lavoro di condizioni intrinsecamente a rischio per la sicurezza. Così l'assunzione di farmaci potenzialmente sedativi in un mondo sempre più medicalizzato, non dovrebbe prescindere dalla presa di coscienza del rischio legato a tale condizione. Offriamo qui un breve excursus*

*sulle possibili cause iatrogene di eccessiva sonnolenza e conseguente rischio lavorativo.*

*In questo numero, proponiamo inoltre un approccio, iniziando dall'insonnia, ai rapporti tra oncologia e sonno, campo fortemente stimolante in attesa di esplorazione sistematica, e approfondiamo un evento raro ma drammatico, quale la morte improvvisa in culla.*

*In apertura, presentiamo un contraltare all'intervista che ha aperto il numero precedente, il reportage della ricerca scientifica, in parte avventura, rappresentato dalla spedizione sull'Everest HighCaRE.*

*Qualche anno prima, degli pneumologi italiani, autorevolmente inseriti nel mondo scientifico e studiosi di sonno, avevano già vissuto una situazione analoga, persino meno confortevole e maggiormente sperimentale. Leggendo queste pagine, alcuni di noi non riescono a nascondere un po' d'invidia, almeno quelli che, nella lettura, immaginano luce brillante, splendidi paesaggi e vagheggiano emozioni indimenticabili alle soglie del cielo.*

# Il sonno in alta quota 16 anni prima

“Alle otto della sera”, programma cult di Radio Due, ha dedicato pochi mesi fa un ciclo alla ricostruzione dell’impresa che ha consentito alla NASA di portare a sbarcare l’uomo sulla luna e a farlo tornare indenne sulla terra. Umberto Guidoni, astronauta italiano dell’epoca dello Shuttle, ha raccontato come una tecnologia relativamente modesta rispetto a quella attuale abbia consentito un’impresa così complessa da avere permesso lo sviluppo di un ampio movimento d’opinione convinto si tratti di una montatura.

Nell’epoca dei circuiti integrati e dei transistor i computer erano enormemente meno potenti del

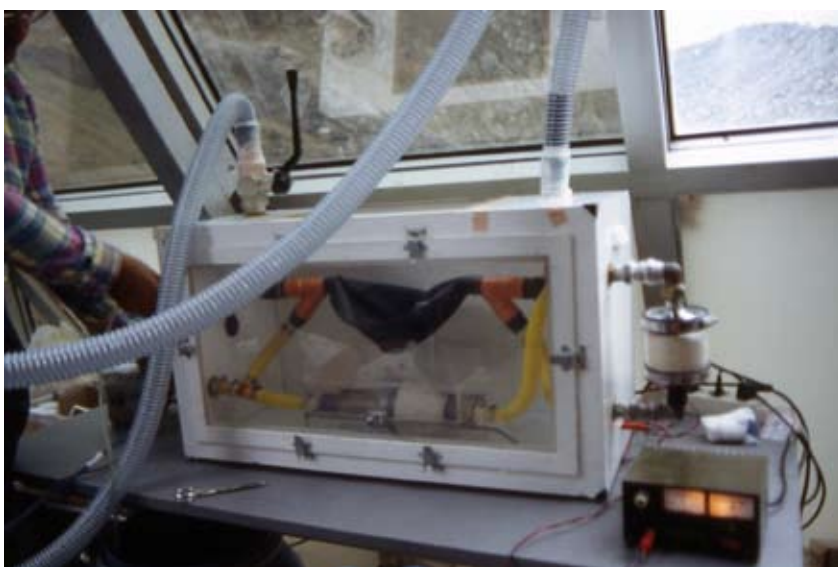
telefono cellulare che abbiamo in tasca, eppure proprio questo ha consentito a Neil Armstrong, quando il computer di bordo del LEM si è bloccato durante la fase di “allunaggio” (come eravamo abituati a dire in quegli anni), di prendere il comando manuale del veicolo ed arrivare sani e salvi sul suolo. Analogamente Buzz Aldrin conserva ancora la biro con cui ha sostituito un interruttore rotto per una sua mossa incauta che aveva rischiato di rendere impossibile la ripartenza dal suolo lunare.

La complessità della tecnologia attuale rende paradossalmente tutto questo molto più improbabile. L’immodestia del paragone

è ovviamente solo un pretesto per rendere l’idea della sensazione che il racconto di Carolina Lombardi e Gianfranco Parati provocano in chi in quei luoghi era andato 16 anni prima, quando i PC portatili ancora non esistevano - e dirlo oggi sembra incredibile - a studiare le variazioni respiratorie e cardiocircolatorie nel sonno in alta quota.

Giuseppe Insalaco era il responsabile nel 1992 di una ben più piccola spedizione, 5 elementi della Fisiopatologia Respiratoria del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo e della Fondazione Salvatore Maugeri I.R.C.C.S., che con la presunzione di essere sani hanno usato se stessi come oggetto della ricerca.

Lavorando tutti sul respiro periodico di Cheyne-Stokes nello scompenso, tentavamo nell’ambiente dell’ipossia ipobarica di studiare come cuore, pressione e respiro interagissero tra loro in un soggetto sano costretto al periodismo respiratorio dalle condizioni ambientali. L’aeroplano che atterra a Lukla (l’unico aeroporto in cui si applaude anche il decollo visto che avviene su un baratro e solo quando senti che le ali sono sorrette hai



**Fig. 1.** Qualche soluzione un po’ empirica consente, tuttavia, di mantenere un campionamento perfettamente attendibile dell’espriato per i test di rebreathing con cui venivano studiate le risposte ventilatorie in condizioni di ipossia ancora più spinte della quota di 5.050 metri della Piramide.



**Fig. 2.** Visione d'insieme del setup per le polisonnografie notturne. La finestra inquadra la cima del Pumori, il cui ghiacciaio illuminato dalla luna donava una suggestione unica per chi sorvegliava lo studio.

la certezza di non andare a far parte delle statistiche dei decolli “abortiti” sul fondo) dopo avere bucato le nubi e arriva su una stretta striscia in salita che “ai nostri tempi” era in terra battuta e piena di buche, le carovane di yak, i colori, i sorrisi, l'ospedale di Kunde dove anche noi abbiamo lasciato i nostri farmaci inutilizzati al ritorno... tutto il racconto di Carolina è un Amarcord.

Il nostro laboratorio era poche ore di cammino prima del campo base dell'Everest, nel laboratorio Piramide del progetto Ev-K2-CNR a 5.050 metri di quota, una struttura di vetro e alluminio di 8 metri di altezza dove allora si faceva tutto (laboratorio, vitto, alloggio), raggiunta in 5 giorni di trekking anche da chi, come chi vive a Palermo, con la montagna ha scarsa dimestichezza. L'elicottero aveva portato in quota solo le bombole, il resto è

giunto sulla schiena di portatori e yak (o tutti i loro incroci che vivono a quote intermedie) sulla quale avrebbe voluto accomodarsi anche qualcuno di noi nei momenti di maggior fatica. Il resto erano attrezzature che oggi sembrano preistoria: il laboratorio lo abbiamo costruito in un pomeriggio, assemblando il circuito per i test di rebreathing

diurni e la strumentazione per le registrazioni polisonnografiche. Eravamo dotati di un piccolo registratore Oxford per la parte elettroencefalografica che trasmetteva i segnali a un registratore a bobine HP, i cui ingressi ausiliari erano utilizzati per Respirace, ossimetro, flusso aereo e Finapres.

Lo schermo per controllare ciò che veniva registrato era un piccolo oscilloscopio in cui era possibile vedere i segnali in tempo reale e solo uno alla volta.

Le tracce su carta le abbiamo potute vedere solo al ritorno, una volta ritrasportato il tutto a Palermo e scaricate le bobine, sorpresi noi per primi dell'ottima qualità dei tracciati nonostante le condizioni approssimative di acquisizione. Le correlazioni tra pressione, ipossia e periodismo respiratorio sono state poi de-



**Fig. 3.** Tutto lo spazio disponibile tende ad essere occupato dagli strumenti, ma la dimensione un po' claustrofobica non toglie il buon umore nel briefing tra Paola Lanfranchi (di spalle), Giuseppe Insalaco (a destra), e Alberto Braghiroli (a sinistra).



**Fig. 4.** Il respiro periodico di notte e l'ipossia riducono le performance neuropsicologiche ed eseguire i test sperimentali richiede un impegno maggiore che a livello del mare. Lo sguardo concentrato (e un po' provato) di Vincenzo Patruno è fotografato da Adriana Salvaggio, il quinto membro della spedizione.

scritte in alcuni lavori scientifici (Insalco *et al.*, 1996; Salvaggio *et al.*, 1998; Insalco *et al.*, 2000) e già il nostro sparuto campione faceva intuire la differenza tra uomini e donne cui Lombardi e Parati accennano nell'articolo. La "bassa" tecnologia ci ha permesso di trovare espedienti e soluzioni alternative sul campo per non perdere la possibilità di ottenere risultati. Era programmata una valutazione notturna per ciascuno di noi nella prima e nella quarta settimana di permanenza in quota, cioè prima e

dopo l'acclimatamento, i tempi quindi erano fissi e senza possibilità di prove d'appello. La ricerca sul campo è anche questo e quello dell'alta quota è forse soprattutto questo: consapevolezza di ciò che si sta facendo soprattutto dal punto di vista metodologico, che è poi la filosofia stessa della ricerca, dove il metodo è il centro ed il risultato solo l'ovvio corollario. Quello che traspare dal racconto della spedizione HIGHCARE però va anche un po' oltre: l'emozione è una componente sostanziale

della ricerca in quota. Gli statunitensi che hanno partecipato ai progetti Everest in cui in una stanza ipobarica veniva simulata l'alta quota (con un setup sperimentale quindi ineccepibile) me li immagino annoiati e con l'emozione di un recluso.

Le catecolamine della quota che portavano qualcuno di noi alla quarta settimana a puntate di 240/160 mmHg di pressione arteriosa sistemica durante le desaturazioni del respiro periodico nel sonno hanno anche un'origine esogena e mantengono intatto un piccolo serbatoio emozionale dove abita il piccolo pezzo di Nepal che chiunque vi sia stato conserva dentro di sé.

**Alberto Braghiroli**

*Div. Pneumologia Riabilitativa,  
Fondazione "S. Maugeri"  
I.R.C.C.S.,  
Veruno*

**Giuseppe Insalaco**

*Consiglio Nazionale  
delle Ricerche,  
Istituto di Biomedicina  
e di Immunologia Molecolare  
"A. Monroy",  
Palermo*

## BIBLIOGRAFIA

1. G. Insalaco, S. Romano, A. Salvaggio, A. Braghiroli, P. Lanfranchi, U. Patruno, C.F. Donner, G. Bonsignore. Cardiovascular and ventilatory response to isocapnic hypoxia at sea level and at 5,050 m. *J Appl Physiol* 1996;80:1724-1730.
2. A. Salvaggio, G. Insalaco, O. Marrone, S. Romano, A. Braghiroli, P. Lanfranchi, U. Patruno, C.F. Donner, G. Bonsignore. Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhemoglobin saturation. *Eur Respir J* 1998;12:408-413.
3. G. Insalaco, S. Romano, A. Salvaggio, A. Braghiroli, P. Lanfranchi, U. Patruno, O. Marrone, M.R. Bonsignore, C.F. Donner, G. Bonsignore. Blood pressure and heart rate during periodic breathing while asleep at high altitude. *J Appl Physiol* 2000;89:947-955.



# Rischio cardiovascolare e Sindrome delle gambe senza riposo: movimenti periodici degli arti nel sonno

La Sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome: RLS) è un disturbo sensitivo-motorio caratterizzato dalla necessità di muovere le gambe, spesso associata a sensazioni di disagio o fastidio.

I sintomi si manifestano esclusivamente o prevalentemente di sera, notte o nei periodi di inattività e sono alleviati o svaniscono col movimento.

Circa l'80-90% dei pazienti con RLS, presenta anche movimenti periodici degli arti nel sonno (PLMS), ossia movimenti ricorrenti stereotipati e breve durata degli arti inferiori caratterizzati da estensioni ritmiche dell'alluce, dorsiflessione della caviglia e occasionalmente flessione del ginocchio e dell'anca. I PLMS rappresentano il più frequente disturbo del controllo motorio durante il sonno. La severità di tale fenomeno viene misurata col PLMS index (numero di eventi di durata compresa tra i 0,5 e 10 secondi, in sequenza, separati da intervalli di più di 5 e meno di 90 secondi). Un indice di PLMS superiore a 5 nei bambini e a 15 negli adulti è considerato patologico.

Nelle registrazioni polisomno-

grafiche (PSG) i PLMS sono spesso associati a segni di attivazione elettroencefalografica ed autonoma (Sforza *et al.*, 1999). I PLMS si possono riscontrare anche in pazienti non affetti da RLS e si rilevano in circa il 25% dei pazienti che si sottopongono a PSG. Anche se i sintomi di RLS e i PLMS si possono manifestare indipendentemente l'uno dall'altro, la loro frequente associazione suggerisce un comune meccanismo patogenetico. Questa ipotesi è stata avvalorata dalla recente scoperta di una comune variante genetica (BTBD9) che si associa a un'augmentata incidenza di PLMS e RLS (Winkelmann *et al.*, 2007).

Recentemente, diversi studi in ambito neurologico, cardiologico, internistico e nefrologico hanno suggerito una possibile relazione tra RLS-PLMS e patologie cardiovascolari quali ipertensione, cardiopatie e ictus. Due recenti studi epidemiologici nella popolazione generale (Ulfberg *et al.*, 2001, Winkelman *et al.*, 2006) e uno studio di comunità condotto su un vasto gruppo di pazienti di mezza età o età avanzata facenti

parte dello Sleep Health Study (Winkelmann *et al.*, 2008) hanno avvalorato questa ipotesi evidenziando un'associazione significativa tra RLS e patologie cardiovascolari. La forza di tale associazione correla con la gravità della RLS, ed è considerevolmente più evidente nei pazienti in cui i sintomi si manifestano più di 15 volte al mese, mentre non sembra essere correlata alla presenza di ipertensione diurna (Winkelmann *et al.*, 2008). Se questa associazione verrà ulteriormente confermata, potrà modificare radicalmente la prognosi di tali condizioni, fino ad ora considerate "benigne", e di conseguenza anche l'approccio terapeutico.

## **Possibili meccanismi coinvolti**

La RLS e i PLMS potrebbero causare un aumentato rischio cardiovascolare attraverso tre possibili meccanismi:

1. In seguito ai frequenti "arousal vegetativi" determinati dai PLMS.
2. A causa della ridotta efficienza del sonno associata a tali condizioni (l'88-94% dei pazienti con RLS riferisce un disturbo del sonno caratterizzato da dif-

ficoltà nell'addormentamento e frequenti risvegli nel corso della notte).

3. Come conseguenza della associazione tra RLS e altri comuni fattori di rischio per patologie cardiovascolari (diabete, fumo...).

### **PLMS**

Già nei primi anni '70 Lugaresi e Coccagna avevano postulato, in base alla caratteristica ritmicità dei PLMS, analoga a quella di diversi segnali vegetativi del troncoencefalo, che tali fenomeni potessero essere manifestazioni di una ritmica attivazione simpatica (Lugaresi *et al.*, 1972).

Studi più recenti hanno dimostrato come durante i PLMS si verificano importanti e ripetuti picchi pressori e incrementi della frequenza cardiaca (FC) (Sforza *et al.*, 1999, Pennestri *et al.*, 2007, Siddiqui *et al.*, 2007). L'entità degli incrementi di pressione arteriosa (PA) e FC dipende dal livello di attivazione associata agli arousal e alla loro durata (Pennestri *et al.*, 2007). Come evidenziato da Siddiqui e coll. i PLMS associati ad apnee/ipopnee determinerebbero i maggiori rialzi di PA e FC, seguiti per intensità dai PLMS associati ad arousal corticali ed infine dai PLMS che non determinano evidenti arousal (Siddiqui *et al.*, 2007). Inoltre, l'entità di questi

arousal vegetativi sarebbe anche proporzionale all'età dei pazienti e alla durata di malattia (Pennestri *et al.*, 2007). Infine, i PLM del sonno causerebbero un'attivazione vegetativa maggiore rispetto a quella determinata dai PLM della veglia (PLMW) (Pennestri *et al.*, 2007).

Già nel 1997 era stata dimostrata una relazione tra PLMS e ipertensione indipendente da altri noti fattori di rischio (età, sesso, peso, abitudini tabagiche...) (Espinar-Sierra *et al.*, 1997). Tale associazione è stata recentemente confermata in un esteso studio di Billars e coll., che su 861 pazienti ha dimostrato la presenza di una correlazione tra ipertensione e gravità del disturbo motorio nel sonno, con una prevalenza dell'ipertensione superiore al 60% nei pazienti con più di 50 PLM per ora e un rischio raddoppiato di avere ipertensione per quei pazienti con PLMS index superiore a 30 (Billars *et al.*, 2007).

Sulla base di questi riscontri è stato quindi ipotizzato che i PLMS, causando frequenti arousal nel corso del riposo notturno, costituiscano un fattore di "stress" sul sistema nervoso vegetativo, a cui il sistema risponde con dei picchi di iper-attività simpatica. Il ripetersi di questi arousal vegetativi potrebbe causare nel tempo un re-setting della bilancia simpatico-vaga-

le, portando a una iper-attività simpatica tonica e allo sviluppo di un pattern non dipper di PA nei pazienti con PLMS e conseguentemente un aumentato rischio cardiovascolare.

Altri autori hanno ipotizzato che l'associazione RLS e rischio cardiovascolare sia da porre in relazione al meccanismo patogenetico alla base della RLS stessa, ossia il deficit dopaminergico. In particolare, è stato ipotizzato che una ipofunzione dei neuroni dopaminergici della regione A11 del troncoencefalo, che esercita un controllo inibitorio sui neuroni pregangliari simpatici delle catene intermediolaterali del midollo spinale e sulle afferenze sensitive delle radici dorsali del midollo spinale, comporti un aumento del drive simpatico e un potenziamento della trasmissione sensitiva, responsabile dei sintomi di RLS (Figura 1). Pertanto, una ipofunzione dei circuiti dopaminergici inibitori potrebbe dare origine ad un feedback positivo determinante un progressivo aumento del tono simpatico e un'alterazione delle afferenze sensitive che si potenzierebbero a vicenda. Di tutti i centri dopaminergici cerebrali, solo la regione A11 ha le caratteristiche e le connessioni per ricoprire tale ruolo patogenetico (Clemens *et al.*, 2006). Tale ipotesi è avvalorata dal fatto che, lesioni spe-

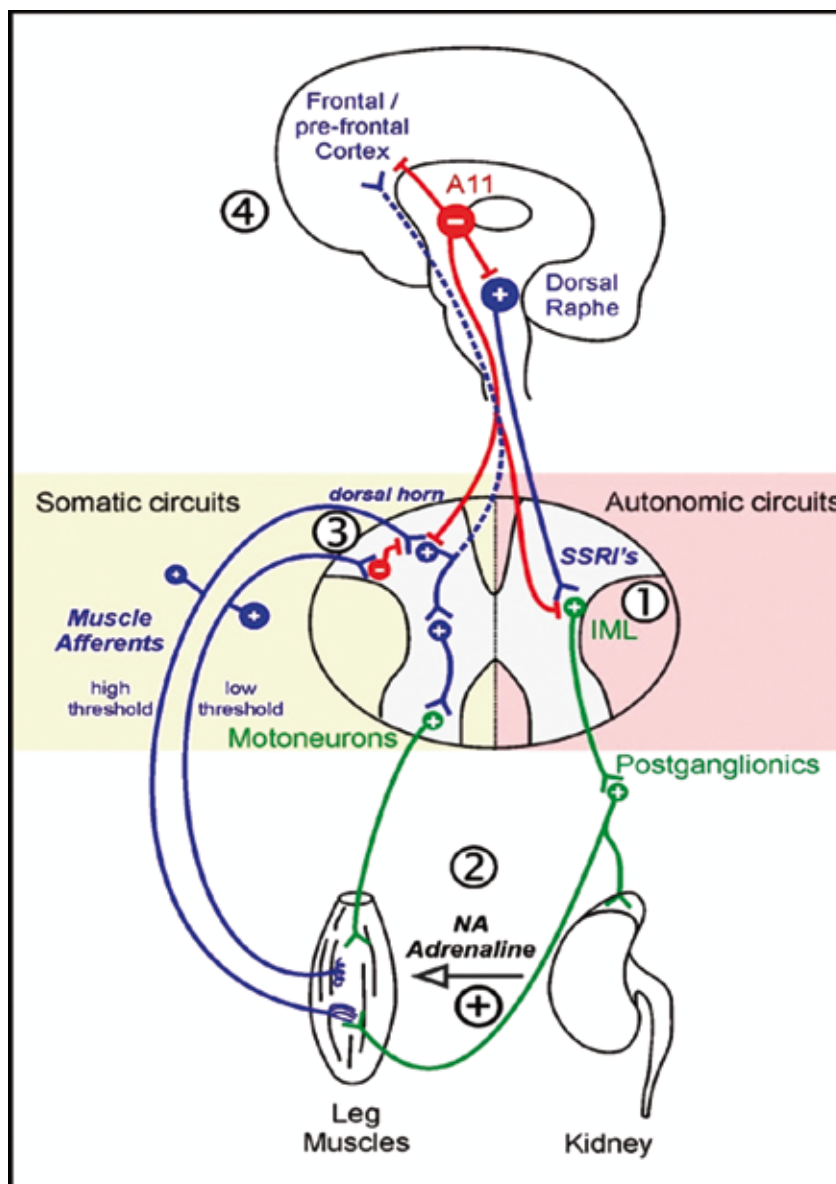
rimentali dell'area A11 nei ratti determinano una "restlessness" che regredisce con la somministrazione di pramipexolo.

### Scarsa qualità del riposo notturno

Anche la scarsa qualità del riposo notturno e la deprivazione di sonno potrebbero mediare gli effetti della RLS sull'apparato cardiovascolare.

Generalmente mentre i sintomi di RLS comportano una difficoltà nell'addormentamento, i frequenti PLMS comportano continui risvegli con frammentazione e alterazioni della microstruttura del sonno. I PLMS e i sintomi di RLS quindi potrebbero causare un aumentato rischio cardiovascolare non solo causando arousal vegetativi ma comportando una scarsa qualità del sonno notturno e, conseguentemente, una deprivazione cronica di sonno.

Diversi studi hanno dimostrato che un riposo notturno di durata ridotta si associa a una serie di alterazioni dello stato di salute, tra le quali un aumentato del rischio di ipertensione e patologie cardiovascolari (Gangwisch *et al.*, 2006). Studi sugli effetti diurna della deprivazione acuta di sonno sul sistema cardiovascolare in soggetti sani hanno prodotto risultati contrastanti riportando sia l'innalzamento dei valori di PA in seguito ad



**Fig. 1.** da Clemens, Rye and Hochman, *Neurology* 2006;67: 125-130.

Diagramma del possibile meccanismo a feedback positivo responsabile di un aumentato tono simpatico nella RLS

- 1) I neuroni dopaminergici dell'area A11 esercitano un'azione inibitoria diretta sui neuroni pre-gangliari simpatici delle catene intermedio laterali del midollo spinale (IML). Viceversa i neuroni serotonergici del rafe esercitano una potente azione eccitatoria sui medesimi neuroni pregangliari simpatici. Pertanto, una compromissione dei neuroni dopaminergici dell'area A11, compromettendo la loro azione inibitoria, determina un'alterazione dei meccanismi di modulazione sui neuroni pregangliari simpatici, determinando il prevalere dei meccanismi eccitatori. L'iperattività dei neuroni simpatici potrebbe pertanto portare così a vasocostrizione e conseguentemente, ipertensione, cardiopatie e ictus.
- 2) L'aumentato tono simpatico basale comporterebbe anche un aumentato rilascio di adrenalina che a livello del muscolo scheletrico potrebbe stimolare i fusi muscolari.
- 3) Di conseguenza aumenterebbe la scarica delle afferenze sensitive nocicettive dai muscoli scheletrici alla lamina I del midollo spinale, da dove, essendo venuta a mancare l'azione inibitoria dei neuroni dopaminergici dell'area A11.
- 4) Sensazioni "abnormi", generalmente non trasmesse ai centri superiori, sarebbero trasmesse a livello corticale, generando la sintomatologia mal definita tipica della RLS.

una notte di insufficiente riposo (Phillips *et al.*, 2000, Zhong *et al.*, 2005), che l'assenza di variazioni pressorie (Pagani *et al.*, 2009).

Un recente studio longitudinale della durata di 10 anni effettuato su 4810 uomini e donne tra i 32 e i 59 anni normotesi al momento dell'arruolamento, ha dimostrato che i soggetti che dormivano meno di 5 ore per notte avevano una probabilità del 60% in più di sviluppare ipertensione rispetto a quelli che dormivano in media 8 ore (Gangwisch *et al.*, 2006). Un ulteriore studio ha dimostrato che una durata di sonno troppo limitata rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare nelle persone anziane che presentavano un pattern non dipper della PA. Un totale di 1.255 persone sono state sottoposte a un monitoraggio della PA di 24 ore all'inizio dello studio e dopo 50 mesi, durante i quali hanno compilato un diario del sonno. Gli eventi cardiovascolari, ictus, infarti del miocardio e morte improvvisa, sono risultati più frequenti tra i soggetti che riposavano meno di 7,5 ore rispetto a quelli che dormivano per periodi più prolungati. Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti che dormono un numero di ore ridotto e presentano un andamento non dipper della PA notturna, hanno un rischio cardiovascolare esponenzialmente più elevato rispetto a chi dorme

un numero di ore appropriato (Eguchi *et al.*, 2008).

Un possibile meccanismo patogenetico attraverso il quale la deprivazione di sonno potrebbe favorire un innalzamento della PA è costituito dal fatto che la privazione di sonno rappresenta un evento stressante favorente la sintesi di catecolamine e un'iperattività del sistema nervoso simpatico (Lusardi *et al.*, 1996).

Un meccanismo alternativo potrebbe essere rappresentato da un'alterazione della funzione barorecettoriale, il cui set point è sotto il controllo del sistema nervoso centrale e che potrebbe venire alterato in condizioni di stress (Lombardi *et al.*, 2008). In questo modo la RLS potrebbe determinare un'iperattività simpatica e un'alterazione della modulazione simpatica del riflesso barorecettoriale in maniera analoga a quanto precedentemente dimostrato nei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (Cortelli *et al.*, 1994, Narkiewicz *et al.*, 1998).

### **Associazione tra RLS e comuni fattori di rischio per patologie cardiovascolari**

Alcuni studi di prevalenza hanno dimostrato un'associazione tra RLS e altri noti fattori di rischio cardiovascolare come il fumo o il diabete (Winkelman *et al.*, 2008; Phillips *et al.*, 2000; Ohayon and Roth, 2002). Un ri-

dotto allenamento fisico è stato associato a un'aumentata prevalenza di RLS (Ohayon and Roth, 2002), viceversa la prevalenza di RLS è ridotta nei soggetti che si allenano almeno per 3 ore al mese (Phillips *et al.*, 2000).

Un recente studio ha evidenziato che i pazienti con RLS pesano di più e hanno valori di BMI maggiori rispetto alla popolazione generale. Inoltre, presentano valori di colesterolo totale e glicemia a digiuno più elevati, valori di HDL e un rapporto HDL/LDL ridotti e indici di una compromessa funzione renale (Schlesinger *et al.*, 2009).

### **Conclusione**

Nonostante vi siano ancora molte controversie aperte, negli ultimi anni si sono andate accumulando evidenze che RLS e PLM, originariamente considerate patologie benigne, possano essere associate a un profilo non dipper della PA, sviluppo di ipertensione diurna e un aumentato rischio cardiovascolare.

**Pietro Guaraldi,  
Giovanna  
Calandra-Buonaura,  
Pietro Cortelli**

*Dipartimento  
di Scienze Neurologiche,  
Università di Bologna*

# BIBLIOGRAFIA

1. Sforza E., Nicolas A., Laigne G., Gosselin A., Petit D., Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology*. 1999;52(4):786-91.
2. Winkelmann J., Schormair B., Lichtner P., Ripke S., Xiong L., Jalilzadeh S., *et al*. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 2007;39(8):1000-6.
3. Ulfberg J., Nystrom B., Carter N., Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord*. 2001;16(6):1159-63.
- 4) Winkelman JW., Finn L., Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*. 2006;7(7):545-52.
5. Winkelman JW., Shahar E., Sharief I., Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2008;70(1):35-42.
6. Lugaresi E., Coccagna G., Mantouani M., Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1972;32(6):701-5.
7. Pennestri MH., Montplaisir J., Colombo R., Laigne G., Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007;68(15):1213-8.
8. Siddiqui F., Strus J., Ming X., Lee IA., Chokroverty S., Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(9):1923-30.
9. Espinar-Sierra J., Uela-Bueno A., Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(3):103-7.
10. Billars L., Hicks A., Bliwise D. Hypertension risk and PLMS in restless legs syndrome. *Sleep*. 2007;30:A297-8.
11. Clemens S., Rye D., Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006;67(1):125-30.
12. Gangwisch JE., Heymsfield SB., Boden-Albala B., Buijs RM., Kreier F., Pickering TG., *et al*. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47(5):833-9.
13. Phillips B., Young T., Finn L., Asher H., Hening WA., Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2137-41.
14. Zhong X., Hilton HJ., Gates GJ., Jelic S., Stern Y., Bartels MN., *et al*. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol*. 2005;98(6):2024-32.
15. Pagani M., Pizzinelli P., Traon AP., Ferreri C., Beltrami S., Bareille MP., *et al*. Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. *Auton Neurosci*. 2009;145(1-2):76-80.
16. Eguchi H., Pickering TG., Schwartz JE., Hoshida S., Ishikawa J., Ishikawa S., *et al*. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2225-31.
17. Lusardi P., Mugellini A., Preti P., Zoppi A., Derosa G., Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *Am J Hypertens*. 1996;9(5):503-5.
18. Lombardi C., Parati G., Cortelli P., Prouini F., Uetrugno R., Plazzi G., *et al*. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res*. 2008;17(3):263-70.
19. Cortelli P., Parchi P., Sforza E., Contin M., Pierangeli G., Barletta G., *et al*. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res*. 1994;4(1-2):57-62.
20. Narkiewicz H., Pesek CA., Kato M., Phillips BG., Davison DE., Somers UK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998;32(6):1039-43.
21. Ohayon MM., Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*. 2002;53(1):547-54.
22. Schlesinger I., Erikh I., Auzohar O., Sprecher E., Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2009;24(11):1587-92.

# Farmaci, vigilanza e mondo del lavoro

Oggi non è più possibile ignorare il grande problema della sonnolenza nel mondo del lavoro. Una vigilanza diurna problematica o una sonnolenza inficiante le performance nel turno di notte rappresentano, infatti, importanti fattori di rischio, che l'attenzione sempre più alta verso la sicurezza nel mondo del lavoro deve cercare di contrastare in modo efficace e significativo. Il medico competente dovrà sempre e per prima cosa valutare la terapia in atto in un lavoratore che denuncia o che dimostra problemi di vigilanza. Lo specialista, invece, nel momento in cui imposta una terapia che sia influente sulla vigilanza, dovrà porre attenzione anche al tipo di lavoro eseguito dal paziente e agli orari di lavoro che egli segue. Sappiamo dalla letteratura che l'uso di farmaci che influenzano la vigilanza è tra le principali cause di eccessiva sonnolenza diurna (ESD). La capacità di un farmaco di dare sedazione si concretizza tramite un incremento dell'attività inibitoria (come nel caso dei farmaci che stimolano i recettori per il GABA) o tramite una riduzione

dell'attività eccitatoria (ad esempio l'inibizione dei recettori H1 istaminergici) neuronale.

Molto dipende però da: tipo di farmaco, dose, durata della terapia, età del soggetto, presenza di eventuali patologie che possono interferire col metabolismo della molecola, orario di assunzione del farmaco, presenza di eventuali terapie concomitanti (possibili importanti interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche che incrementano o riducono l'effetto delle diverse terapie).

Le caratteristiche che rendono un composto potenzialmente pericoloso per la vigilanza sono: un'elevata solubilità (che favorisce il passaggio del farmaco attraverso la barriera emato-encefalica) e un'affinità per i recettori neurotrasmettitoriali che regolano la vigilanza.

## Psicofarmaci

Le interferenze con la vigilanza derivano soprattutto dagli psicofarmaci, i quali possono essere assunti per due ordini di problemi:

1) psicofarmaci assunti per gesti-

re problemi di vigilanza. Questi possono essere di due diversi tipi: condizioni di sonno perturbato e ipersonnie "primitive".

a) *I disturbi del sonno*, in termini di qualità e/o di quantità, possono riconoscere svariate cause possibili. Tratto comune a tutte le forme di sonno perturbato è la presenza, in associazione variabile, di: accorciamento del Tempo Totale di Sonno (TST) e/o comparsa di risvegli intrasonno (WASO) e/o rimaneggiamento della macrostruttura del sonno con frequente penalizzazione degli stadi profondi di sonno NREM e del sonno REM e/o incremento del CAP Rate. Un farmaco che abbia un effetto realmente favorevole sul sonno perturbato dovrebbe agire su tutti questi fattori. A tutt'oggi, le terapie impiegate a tale scopo (a volte off-label) sono rappresentate dagli ipnotici (benzodiazepinici e non), dagli antidepressivi con effetto sedativo, dagli antipsicotici, dalla melatonina, cui si associano svariati prodotti fitoterapici.



b) Per la gestione delle *ipersonnie "primitive"* (narcolessia, ipersonniapost-traumatica, ipersonnia idiopatica, ipersonnia ricorrente) vengono invece impiegate sostanze allertanti, quali gli antidepressivi non sedativi e il modafinil.

2) psicofarmaci assunti per motivi psichiatrici e che presentano effetti collaterali che interferiscono con la vigilanza. I farmaci oggi impiegati più frequentemente sono gli antidepressivi, gli ansiolitici, gli antipsicotici e gli stabilizzatori dell'umore.

### **Benzodiazepine**

Le benzodiazepine (BZD) hanno un'azione facilitante sulla trasmissione sinaptica del GABA (acido gamma-amino-butyrico), il quale è il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC. Vengono impiegate in molte situazioni cliniche, grazie ai loro diversi effetti: ipnotico, ansiolitico, miorilassante, antiepilettico. Gli effetti dell'uso delle BZD sul sonno sono così riassumibili: si ha un aumento del TST e una riduzione della latenza di addormentamento, dei WASO, dei movimenti corporei e del CAP Rate. L'aumento della durata del sonno però si verifica soprattutto grazie all'aumento del sonno NREM leggero, mentre penalizzati risultano sia gli stadi più profondi sia il sonno REM. In caso di sospensione dell'uso di BZD, specie se assunte per lungo

tempo, compare un'insonnia con incremento però degli stadi di sonno profondo e di sonno REM.

Gli effetti collaterali delle BZD sono importanti. Se pur con molte differenze (dipendenti dal tipo di BZD, dall'età del soggetto, dalla durata del trattamento) questi farmaci possono causare disturbi cognitivi (in genere significativi, soprattutto in caso di uso/abuso cronico, e comunque non del tutto reversibili anche dopo sospensione del trattamento), *oversedation* persistente, effetto *hangover* (pesante sonnolenza residua al mattino) per le BZD ad emivita non breve quando date la sera a scopo ipnotico. Le caratteristiche delle BZD variano a seconda dell'emivita. Il triazolam (impiegato come ipnotico) è l'unica BZD con emivita ultrabreve (2,5 h), il che consente al farmaco di non dare sonnolenza residua al mattino, di indurre il sonno rapidamente e di non dare accumulo, per cui non crea problemi nell'anziano; ha però l'inconveniente di non saper gestire l'insonnia dell'ultima parte del sonno e di poter dare un'ansia rebound al mattino. Il brotizolam è un altro ipnotico, a vita breve (3,5 h), che ha un'azione più prolungata del triazolam e che consente di evitare il risveglio precoce senza dare, in genere, problemi di sonnolenza di giorno. Le BZD ad emivita intermedia vengono preferite come farmaci ansiolitici (ricordiamo nella categoria molecole

come il lorazepam, il bromazepam e l'alprazolam) anche se alcune di loro sono impiegate come ipnotici (lormetazepam, estazolam). Le BZD ad emivita lunga (diazepam, clordesmetildiazepam) sono ormai impiegate pressoché esclusivamente come ansiolitici (si ricorda solo l'ipnotico flurazepam, che non viene più correntemente utilizzato ed i cui metaboliti attivi hanno una emivita di circa 100 ore): nel soggetto più anziano possono creare problemi di accumulo e creare addirittura quadri di "pseudodemenza". I sintomi da sospensione brusca di BZD, osservati con le molecole ad emivita meno lunga, dipendono in genere sia dalla riemersione dei sintomi precedenti sia da una vera sindrome da astinenza: ansia, insonnia, irritabilità, sintomi somatici vari, disturbi cognitivi. La possibilità di indurre sintomi di astinenza, unitamente alla tolleranza (indotta soprattutto da alcune BZD) ed alla relativa facilità con cui si può cadere in un abuso di farmaco, sono fenomeni che stanno alla base della dipendenza fisica che può essere data dalle BZD.

### **Ipnatici non-benzodiazepinici**

Sono molecole impiegate esclusivamente a scopo ipnotico: hanno un'azione ipnotica simile a quella delle BZD, ma quasi nessuna interferenza sul livello di performance cognitive. Infatti, questi farmaci hanno un'affinità impor-

tante per i recettori del GABA detti “omega1”, cui è legata l’azione ipnotico-sedativa, e quasi nulla per i recettori “omega2”, cui sono legati gli effetti cognitivi. Le BZD, al contrario, hanno alta affinità per entrambi i recettori e questo causa l’impairment cognitivo noto.

Per questo motivo, e per la breve emivita (zaleplon 1 h, zolpidem 2,4 h, zopiclone 5 h), sono farmaci che comportano ben scarse conseguenze negative sulla vigilanza e sulle performance diurne. Di utilità si è rivelato, soprattutto nel mondo del lavoro, l’uso intermittente di questi farmaci (ad esempio nelle notti in cui il soggetto non è in turno e in cui comunque può avere un sonno tribolato).

### **Barbiturici**

Non vengono più usati a scopo ipnotico dato che presentano tutta una serie di svantaggi: determinano una forte induzione enzimatica epatica, creano facilmente dipendenza, spingono all’abuso, hanno elevata tossicità (e possono essere letali, se in sovradosaggio) ed un importante effetto hangover.

I barbiturici sono, comunque, impiegati tuttora come antiepilettici (fenobarbital, primidone), oltre che come componenti di svariati farmaci (ad esempio l’Optalidon).

### **Altri antiepilettici**

I farmaci antiepilettici inducono per lo più sonnolenza diurna, an-

che se nei confronti di questo sintomo è presente spesso tolleranza. Oltre ai barbiturici già visti, si ricordano i più gravati dalla capacità di dare sonnolenza: fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato. Meno importante è, con qualche eccezione (pregabalin), la sonnolenza da impiego degli antiepilettici di più nuova generazione: gabapentin, lamotrigina, topiramato, levetiracetam.

### **Stabilizzatori dell’umore**

Molto usati in psichiatria, coincidono in pratica con la maggior parte degli antiepilettici.

Il carbolitio, storico e per molto tempo unico presidio farmacologico come stabilizzatore dell’umore, non crea significativi problemi alla vigilanza diurna.

### **Neurolettici**

Sono farmaci impiegati nella gestione dei disturbi del sonno e comportamentali nei pazienti anziani con demenza e agitazione psicomotoria e in tal senso esulano dalle competenze e dagli interessi dei medici del lavoro. Il loro largo impiego nella gestione dei disturbi psichiatrici maggiori anche nei pazienti in età lavorativa li rende però degni di nota. Va detto che, se da un lato si dimostrano in grado di gestire bene le insonnie nelle psicosi, non creano in genere importanti problemi di vigilanza diurna, se usati negli orari opportuni e alle dosi corrette.

### **Antidepressivi**

Vengono impiegati per la gestione di molti disturbi del sonno (soprattutto l’insonnia cronica ed alcune forme di ipersonnia), della cefalea, delle sindromi dolorose croniche e ovviamente delle depressioni e di altri disturbi psichiatrici.

Nella maggior parte dei casi, gli antidepressivi hanno un’azione anti-REM, sia nei depressi sia nei soggetti normali: ne riducono la quantità e ne aumentano la latenza. A parte i classici triciclici, gli antidepressivi vengono classificati in base ai neuromodulatori con cui prevalentemente interagiscono. I loro effetti sulla vigilanza sono variabili. Tra le molecole più sedative vanno ricordate l’amitriptilina tra i triciclici, la fluvoxamina tra gli SSRI, il trazodone (particolarmente efficace nell’indurre un sonno assai simile ad un sonno naturale di buona qualità), la mirtazapina e la mianserina tra gli altri. Tali molecole andranno somministrate nelle ore serali, sia che vengano date a scopo antidepressivo sia che siano date a scopo ipnotico, proprio per la sedazione che inducono e che può rappresentare un importante fattore di rischio accidentale anche e soprattutto durante il lavoro. Esistono, però, anche antidepressivi con effetto allertante: il bupropione (farmaco impiegato per la disassuefazione da nicotina e ora commercializzato per gli effetti attivanti ed



antidepressivi), la fluoxetina e la desimipramina. Tali molecole andranno somministrate al mattino e, comunque, lontano dal sonno notturno, per evitare una insonnia iatrogena con conseguente compromissione della vigilanza diurna. Gli altri antidepressivi possono avere un effetto indifferente o variabile sulla vigilanza.

### **Amfetamine**

Per uso terapeutico (come promotori della veglia) sono state sostituite ormai da farmaci alternativi, anche a causa della loro grande potenzialità nel generare tolleranza e dipendenza. Considerate sostanze dopanti, possono dare grave insonnia (oltre a riduzione dell'appetito e del peso, incremento netto delle prestazioni psicofisiche) con sintomi poi alla sospensione (stanchezza, sonnolenza, importante rebound di sonno REM). Oltre all'uso illegale (non sono più in commercio in Italia in quanto sostanze stupefacenti), rimane un uso "leggero", ma che va conosciuto: entrano come composti in farmaci indicati per la gestione della congestione nasale (la fenilefrina topica) o degli stati infiammatori acuti delle prime vie respiratorie (la pseudoefedrina, data per os, che soprattutto se sovradosata può dare insonnia).

### **Modafinil**

È un alfa1-agonista adrenergico. Più che uno stimolante (come le

amfetamine che ha soppiantato) è considerabile un agente promotore della veglia. In genere ben tollerato, scevro da collaterali importanti, viene usato come farmaco di elezione nella terapia della narcolessia, anche se più di recente è stato proposto come supporto per la sonnolenza residua nei pazienti OSAS trattati e per la gestione delle sonnolenze nei lavoratori turnisti.

### **Melatonina**

È l'ormone "dell'oscurità", secreto dalla pineale, ed è coinvolta nella regolazione dei ritmi circadiani. I suoi effetti sulla vigilanza sono molto complessi. Viene impiegata spesso scorrettamente: le indicazioni terapeutiche, infatti, sono limitate e molto specifiche.

Va data (allo scopo di normalizzare un ritmo circadiano sonno-veglia alterato) nei soggetti non-vedenti, nel jet-lag e nei disturbi del ritmo, in particolare nella ritardata fase di sonno. Nei lavoratori turnisti che hanno perso il normale ritmo sonno-veglia anche quando liberi, esiste evidenza clinica di possibili successi somministrando (durante un congruo periodo di astensione dai turni) melatonina la sera, associata a inibizione della luce ambientale e a eventuale supporto ipnotico. Una volta ristabilito il normale ritmo circadiano, il soggetto sarà in grado di riprendere l'attività in turni, mantenendo l'assunzione di melatonina sera-

le quando non in turno. Non vi è reale concordanza sulla maggiore efficacia delle forme di melatonina a lento rilascio, di più recente impiego.

### **Stupefacenti**

Oltre alle amfetamine appena viste, nelle terapie ortodosse vengono impiegate anche altre sostanze rientranti nel gruppo delle sostanze stupefacenti.

Si tratta degli oppioidi, naturali (morfina, codeina) o semisintetici. Sono sostanze che agiscono sfruttando una affinità recettoriale molto simile a quella delle endorfine (morfine endogene). Il sistema oppioide endogeno è estremamente complesso e sofisticato, con più di una decina di ligandi endogeni che hanno effetti diversi sui sistemi nocicettivo, respiratorio, gastrointestinale, endocrino, autonomo, cognitivo ed emozionale. I farmaci oppioidi vengono impiegati fondamentalmente per gestire il dolore (ricordiamo tra tutti il tramadolo, l'ossicodone, la codeina) o come antitosse (destrometorfano, codeina). Gli effetti collaterali di questi farmaci vanno però tenuti sotto stretto controllo: sonnolenza, sbalzi d'umore, nausea e vomito (tra le complicanze principali). Con l'aumento della dose, se è vero che aumenta l'effetto analgesico, aumentano però anche i collaterali con possibile comparsa (per tossicità acuta in caso di sovradosaggio volontario

o meno) di depressione respiratoria e morte per arresto respiratorio. Tutti i farmaci oppioidi possono dare tolleranza e dipendenza fisica, con l'uso prolungato, e comparsa di crisi di astinenza dopo interruzione brusca.

Un accenno merita di essere fatto a proposito dei disturbi della vigilanza causati dagli stupefacenti impiegati per uso non-terapeutico, vista la diffusione e la frequenza dell'impiego anche saltuario di sostanze nei soggetti in età lavorativa. La cocaina è una sostanza energizzante ed euforizzante che dà insonnia, che può diventare insonnia anche molto grave nell'uso cronico. Nella sindrome da astinenza compare letargia.

La cannabis è una droga dispercettiva che regala, a fine effetto, un sonno profondo. Proposta di recente per uso terapeutico (dronabinol, farmaco indicato nella gestione della spasticità nella sclerosi multipla e come antiemetico nella chemioterapia, ma non ancora reperibile in Italia), è una sostanza che non dà problemi di overdose, che presenta a lungo termine disturbi cognitivi (ritenuti meno importanti di quelli secondari all'uso di alcool e di BZD) e soprattutto complicanze a livello respiratorio, ritenute peggiori di quelle date dalla nicotina.

L'eroina è un derivato della morfina e si accompagna a sonnolenza. È molto più pericolosa della morfina perché ha un più alto rischio

correlato all'overdose e dà più rapidamente tolleranza e dipendenza.

Infine l'ecstasy, amfetamina molto usata nelle discoteche e che quindi può creare serissimi problemi nei lavoratori più giovani. Quando viene usata in acuto, dona per qualche ora piacevolissime sensazioni di empatia, energia illimitata, euforia, aumento delle percezioni sensoriali piacevoli, ma si accompagna anche ad agitazione, restless, incremento della temperatura corporea ed intensa sudorazione: la disidratazione conseguente può essere gravissima (in qualche caso anche fatale).

Un ulteriore grave problema vigilanza-relato è rappresentato dall'importante sonnolenza con stanchezza che compare a fine effetto, in genere nel momento in cui il soggetto esce dai locali nelle prime ore del mattino (quando la propensione al sonno è ancora molto alta per motivi circadiani) e si mette alla guida per tornare a casa o (cosa che purtroppo spesso accade) recarsi al lavoro per il turno del mattino, con tutte le conseguenze possibili sull'attenzione e sul rischio accidentale che ne possono derivare.

### **Miscellanea**

Non trascurabili sono diverse sostanze di uso comunissimo, non impiegate a scopo terapeutico ma influenzanti la vigilanza.

La nicotina è una sostanza promo-

trice della veglia: aumenta la vigilanza, riduce il tempo totale di sonno ed il sonno profondo, aumenta la latenza di sonno ed i risvegli. In letteratura esistono diversi lavori con dati poligrafici che sono concordi su questo. Pertanto, essendo l'emivita della nicotina molto breve (2 ore) è preferibile non fumare nelle ore subito precedenti il sonno. Inoltre, va ricordato che i fumatori soffrono di disturbi del sonno ben 4 volte più dei non fumatori e che il fumo ha un effetto negativo sul sonno anche perché peggiora (in quanto irritante delle prime vie aeree) sia il russamento che le apnee morfeiche. Nella sindrome da sospensione di nicotina può comunque essere presente un'importante insonnia: trattare questa farmacologicamente può aiutare il soggetto a non ricadere nell'abitudine al fumo.

La caffeina è la sostanza psicoattiva più diffusamente impiegata al mondo. È un alcaloide naturale contenuto in molte piante (del caffè, del tè, del cacao etc) e nelle bevande che ne derivano; è contenuta anche negli energy drink e in alcuni farmaci da banco. È uno stimolante del SNC (funge da antagonista dei recettori dell'adenosina) il cui uso prolungato porta a tolleranza, e condivide con amfetamine e cocaina alcune modalità di intervento sul sistema dopaminergico: andrebbe, pertanto, impiegata solo occasionalmente. La dipendenza da caffeina si svi-

luppa anche dopo brevi periodi ed anche per dosi basse: può dare una piccola sindrome da astinenza ma, visto che la dipendenza che dà non è tale da creare problemi di discontrollo e di uso compulsivo, la caffeina non è stata inclusa nell'elenco degli psicostimolanti che danno dipendenza. L'emivita della caffeina è molto breve e quindi difficilmente crea problemi di accumulo. Può, però, crearsi una condizione di sovradosaggio, con sintomi come insonnia grave, ansia, aritmie. I lavori scientifici riguardanti la caffeina sono indubbiamente tanti, per la maggior parte però sono gravati da importanti difetti metodologici: resta comunque la convinzione che i rischi sulla vigilanza connessi all'uso di caffeina siano a tutt'oggi molto sottostimati. Interessante il dato che un nap di 20 minuti pare essere più efficace per migliorare vigilanza e performance di una tazzina di caffè. L'alcool è un importante depressore del SNC e induce sonnolenza. Allo stesso tempo però induce anche un sonno di cattiva qualità: il sonno che promuove infatti è

incrementato inizialmente (tramite l'aumento di sonno NREM leggero) mentre nella seconda parte è gravato da risvegli multipli con frequenti sogni angoscianti a causa del rebound di sonno REM. Da ricordare poi come uno dei sintomi importanti del Delirium Tremens (che è la sindrome da brusca sospensione di alcool) sia costituito da una insonnia grave.

### **Non psicofarmaci**

Esistono molti farmaci di comune impiego che, pur non essendo psicofarmaci, passano la barriera ematoencefalica e possono dare interferenze sulla vigilanza. Possono dare sonnolenza: la maggior parte degli antistaminici (soprattutto quelli di vecchia generazione), alcuni FANS (specie il piroxicam, l'indometacina, il naprossene, il diclofenac e l'ibuprofene), alcuni antiipertensivi (soprattutto: clonidina, metildopa, reserpina, labetalolo), la l-dopa e i dopamino-agonisti (impiegati soprattutto nei parkinsonismi, che possono comparire anche in età relativamente precoce e quindi in soggetti ancora inseriti nel

mondo del lavoro), calcioantagonisti (come la flunarizina, ancora molto utilizzata nella profilassi della cefalea, e l'amlodipina), la cinnarizina, i triptani. Possono invece causare insonnia, e quindi non andrebbero somministrati la sera, i cortisonici, la teofillina, alcuni antistaminici (ad esempio la ebastina), alcuni betabloccanti (soprattutto il propranololo e il sotalolo).

L'elenco dei farmaci qui citati è per forza di cose incompleto. Il concetto portante riguarda l'importanza dell'attenzione che il sanitario deve rivolgere alle sostanze che il soggetto assume, siano esse impiegate per terapia o per scopo voluttuario, e alle possibili ripercussioni sulla vigilanza che sono di particolare importanza nei soggetti che compiono lavori a rischio o seguono un lavoro in turni.

**Maria Cristina Spaggiari**  
*Centro di Medicina del Sonno,  
Istituto di Neurologia,  
Università di Parma  
Responsabile Commissione  
AIMS  
per la Medicina del Lavoro*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Chokrouerty S. Sleep disorder. Butterworth, 1999.
2. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. X edition. McGraw-Hill, New York, 2001.
3. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed: Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. Terzano M.G., Rossi M., Palomba U., Smerieri A., Parrino L. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. Drug Saf. 2003; 26 (4): 261-82.
5. Spaggiari M.C. Sleep medicine in occupational health. G Ital Med Lav Ergon. 2008;30(3):276-9.

# La terapia ventilatoria cronica domiciliare

La ventilazione meccanica non invasiva (NIMV) è sempre più utilizzata nel trattamento dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica. Il suo impiego cronico nei pazienti affetti da Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è ancora controverso, mentre diversi studi eseguiti su pazienti affetti da patologia restrittive toraciche (RTD), e in particolare su pazienti affetti da malattie neuromuscolari (NMD), hanno dimostrato come la NIMV allevia i sintomi dell'ipoventilazione cronica con possibili benefici sulla sopravvivenza. In una recente review della Cochrane library è stato riportato come “la ventilazione meccanica debba essere considerata una opzione terapeutica per i pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica dovuta a malattie neuromuscolari”.

Una recente indagine “epidemiologica” sull'impiego della terapia ventilatoria domiciliare in Europa, condotta tra gli anni 2001 e 2002, ha evidenziato una prevalenza pari a 6.6/100.000 abitanti di pazienti sottoposti a trattamento ventilatorio cronico domiciliare, equamente distribuiti tra i tre gruppi di patologie considerate (malattie neuromuscolari, della cassa toracica e del parenchima polmonare). Solo il 13% dei pazienti inclusi in questa indagine erano sottoposti a ventilazione cronica per via tracheostomica. Di conseguenza, la terapia ventilatoria cronica domiciliare è solo in minima parte prescritta a pazienti con grave limitazione o assenza della capacità ventilatoria a favore di un'ampia prescrizione a pazienti con tale funzione solo parzialmente compromessa.

Le ipotesi teoriche a sostegno

dell'impiego della ventilazione cronica nei pazienti con residua capacità respiratoria sono sostanzialmente tre e sono riassunte nella tabella 1.

La prima ipotesi, cioè la presenza di uno stato di fatica o di faticabilità cronica dei muscoli respiratori, è fondata sui riscontri di numerosi studi che hanno evidenziato una marcata riduzione dell'attività elettrica del diaframma durante NIMV e sull'osservazione di un miglioramento della forza dei muscoli inspiratori migliorava dopo alcune sedute di ventilazione meccanica.

La seconda ipotesi è basata sulla correzione dello stato di ipoventilazione durante il sonno, fenomeno molto comune in molte patologie. Tali eventi sono molto comuni in corso di COPD di grado avanzato, di patologie della cassa toracica e patologie

MECCANISMI PRINCIPALI
Messa a riposo dei muscoli respiratori
Reset dei centri respiratori con risposta ventilatoria alla CO <sub>2</sub> . Riduzione delle resistenze inspiratorie
Miglioramento dei volumi polmonari
Miglioramento della qualità del sonno con dei sintomi diurni e reattività centri respiratori

Tabella 1: Principali meccanismi di azione delle ventilazione meccanica cronica.

neurologiche o neuromuscolari. La comparsa di episodi di desaturazione ossiemoglobinica può influenzare negativamente la prognosi di questi pazienti. Tali eventi sono spesso associati alla comparsa di ipercapnia, inizialmente durante il sonno e successivamente durante la veglia.

La ventilazione meccanica limita l'accumulo di anidride carbonica correggendo le conseguenze clinico/funzionali dell'ipoventilazione alveolare notturna quali la comparsa di eccessiva sonnolenza diurna, fatica, ipercapnia diurna, cuore polmonare cronico. Diversi studi eseguiti su pazienti affetti da patologie restrittive hanno dimostrato come la NIMV determini un miglioramento della struttura del sonno, in particolare dell'efficienza del sonno attraverso una riduzione della sua frammentazione, ottenendo allo stesso tempo un miglioramento delle alterazioni dello scambio gassoso.

L'impiego della NIMV si fonda sugli stessi principi fisiopatologici che sono responsabili delle alterazioni dello scambio gassoso durante il sonno. La ventilazione polmonare si riduce fisiologicamente durante le fasi di sonno NREM rispetto al valore misurabile durante lo stato di veglia tranquilla, accentuandosi durante la fase REM. Questo fenomeno è fisiologicamente legato alla riduzione della richie-

sta metabolica durante il sonno rispetto allo stato di veglia.

I meccanismi fisiologici che controllano l'attività respiratoria attivi durante la veglia rimangono operativi anche durante il sonno, ma sono caratterizzati da una minore ampiezza delle risposte ai vari stimoli. La risposta ventilatoria all'ipercapnia e all'ipossia sono attenuate in confronto con la veglia; questa riduzione è molto accentuata in REM.

La risposta all'ipercapnia, sia essa ventilatoria che corticale con comparsa di arousal, è comunque maggiore rispetto a quella relativa all'ipossia; essa è attiva anche per modesti cambiamenti del valore di anidride carbonica nel sangue arterioso. Al contrario, la risposta corticale con arousal è molto variabile, così che diversi soggetti reagiscono solo con valori di  $\text{SaO}_2 < 70\%$ .

Durante il sonno si apprezzano modificazioni marcate nell'attività dei muscoli respiratori e della mobilità della cassa toracica. Normalmente, durante le fasi di sonno NREM si osserva un incremento dell'attività dei muscoli intercostali, determinando un aumento del contributo della cassa toracica alla ventilazione. Al contrario, durante la fase REM del sonno, causa l'atonìa dei muscoli anti-gravitari, il diaframma è l'unico muscolo respiratorio a sostenere

la ventilazione. Di conseguenza, in corso di patologie che determinano una debolezza o un'inefficienza meccanica del diaframma, la perdita dell'attività dei muscoli intercostali o dei muscoli respiratori accessori determina una significativa riduzione della capacità di generare pressione negativa, e quindi di mantenere adeguatamente il livello di ventilazione alveolare. Ad esempio, in corso di BPCO, il costo del respiro, già elevato durante la fase di veglia a causa delle alterazioni della meccanica respiratoria (ostruzione bronchiale, iperinflazione alveolare), si scontra con una ridotta forza dei muscoli respiratori a causa di modifiche strutturali e funzionali, tali da renderli meno capaci di affrontare un ulteriore incremento del carico respiratorio durante il sonno. Peraltro, lo sviluppo di ipercapnia riduce la contrattilità diaframmatica favorendone la comparsa di fatica e un'ulteriore riduzione della capacità di risposta ventilatoria ai vari stimoli.

La terza ipotesi è basata sulle variazioni delle proprietà meccaniche del sistema respiratorie indotte dalla cronica terapia ventilatoria meccanica. Alcuni studi eseguiti in pazienti con malattie neuromuscolari hanno evidenziato un aumento della capacità vitale (CV) dopo trattamento prolungato con NIMV.

Il meccanismo di questa variazione sarebbe legato ad un miglioramento della compliance e riduzione di eventuali aree di microatelettasie. Alternativamente, nei pazienti affetti da COPD è stato dimostrato che il miglioramento dei gas ematici osservato durante applicazione della ventilazione meccanica non invasiva è correlato alla riduzione del grado di iperinflazione alveolare e del carico inspiratorio, all'adozione di un pattern respiratorio più profondo e lento e alla riduzione delle resistenze delle alte e basse vie aeree.

Tuttavia, indipendentemente dalla patologia di base del paziente e dalla sua severità, scarse conoscenze sono ancora disponibili circa l'impatto della terapia ventilatoria sulla qualità e struttura del sonno o sul miglioramento della ventilazione alveolare.

Infatti, è noto come i pazienti affetti da BPCO o da insufficienza respiratoria cronica possono presentare diverse alterazioni quali ridotta efficienza o marcata frammentazione del sonno, riduzione percentuale del sonno ad onde lente o del sonno REM, frequenti movimenti corporei, episodi di desaturazione ossiemoglobinica, mentre i pochi studi che hanno indagato l'impatto della ventilazione meccanica a lungo termine sul pattern ipnico hanno generalmente osservato

un miglioramento della struttura del sonno rispetto a quanto osservato in condizioni di respiro spontaneo. I fattori che sembrano influenzare negativamente la qualità del sonno durante la ventilazione meccanica sono la comparsa di alterazioni del pattern respiratorio indotte dalla stessa ventilazione (apnee centrali, respiro periodico etc), la scelta di modalità di ventilazione non adatte alle condizioni del paziente, la presenza di perdite a livello della maschera, la presenza di scarsa coordinazione paziente-ventilatore per presenza di sforzi inspiratori inefficaci, fenomeni di asincronia della fase inspiratoria sia espiratoria.

#### **Indicazioni alla terapia ventilatoria notturna in corso di ipoventilazione alveolare notturna**

##### **Patologie restrittive**

1. Sintomi diurni (fatica, dispnea, cefalea mattutina).
2. Associati a uno dei seguenti indicatori funzionali:
  - PaCO<sub>2</sub> diurna  $\geq 45$  mmHg.
  - Presenza di una SaO<sub>2</sub> notturna  $\leq 88\%$  per almeno 5 minuti consecutivi.
  - Limitatamente alle patologie neuromuscolari progressive, presenza di una MIP  $< 60$  cmH<sub>2</sub>O o una FVC  $< 50\%$ .

Altri autori ritengono che, in presenza di patologie neuromusco-

lari, non sia necessaria la presenza di sintomi in caso di PaCO<sub>2</sub> diurna  $> 45$  mmHg ed, in particolare, in corso patologie a rapida progressione sia sufficiente una FVC  $< 50\%$  del predetto.

##### **Patologie Ostruttive**

(BPCO, enfisema polmonare, bronchiectasie, fibrosi cistica)

1. Sintomi diurni (fatica, dispnea, cefalea mattutina).
2. Associati a uno dei seguenti indicatori funzionali:
  - PaCO<sub>2</sub> diurna compresa tra 50 e 54 mmHg e presenza di desaturazione notturna (SaO<sub>2</sub> notturna  $\leq 88\%$  per almeno 5 minuti in corso di O<sub>2</sub>-terapia al flusso di 2 l/min).

##### **Quadri di ipoventilazione alveolare notturna (diversi dalle condizioni patologiche sopra descritte)**

1. Quadro di OSA non adeguatamente curata con la ventilazione CPAP.
2. Quadro di sleep apnea mista non adeguatamente curata con la ventilazione CPAP.
3. Sleep apnea centrale.
4. Altre forme di ipoventilazione alveolare notturna.

##### **Procedure per la prescrizione della ventilazione meccanica domiciliare (VMD)**

- Diagnosi sicura della patologia di base e del livello di compromissione funzionale.

- Ricerca dei criteri minimi di elegibilità per la VMD. Per le alterazioni correlate al sonno, necessario stabilire con certezza la natura e la severità delle alterazioni respiratorie notturne.
- Valutare la stabilità clinica del paziente. I criteri sopra esposti sono relativi a pazienti in condizione di stabilizzazione clinica.
- Impostazione di parametri di ventilazione adeguati. La scelta dei parametri di ventilazione deve basarsi, in prima istanza, sulle valutazioni delle possibili alterazioni della funzione respiratoria e sul livello di comfort del paziente. L'indicazione alla associazione di Ossigeno dovrà essere valutata individualmente al fine di mantenere un adeguato livello di SaO<sub>2</sub> notturna (> 91%).
- La fase di adattamento alla terapia ventilatoria e la scelta dell'interfaccia (in caso di terapia ventilatoria non invasiva) rappresentano due momenti fondamentali per garantire i risultati attesi.
- Durante le fasi di impostazione dei parametri di ventilazione, la loro adeguatezza dovrà essere misurata attraverso il cambiamento dei gas ematici durante trial di ventilazione meccanica diurna, e/o misura delle variazioni del pattern respiratorio (incremento del volume corrente, ventilazione minuto, frequenza respiratoria etc), e misura del miglioramento del pattern respiratorio notturno con correzione dell'ipoventilazione durante il sonno.
- Rivalutazione della risposta terapeutica dopo 60 giorni di trattamento cronico attraverso la misura dei gas ematici diurni, dati notturni, indicatori soggettivi (qualità della vita, compliance, dispnea, sintomi etc...).

### **Francesco Fanfulla**

*U.O. di Pneumologia  
Riabilitativa,  
Centro di Medicina del sonno  
ad indirizzo cardio-respiratorio,  
Fondazione "S. Maugeri"  
IRCCS,  
Istituto Scientifico di Pavia  
e di Montescano  
Pavia*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Gothe B., Altose M.D., Goldman M.D., Cherniack N.S. Effect of quiet sleep on resting and CO<sub>2</sub>-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981;50:724-730.
2. Berthon-Jones M., Sullivan C.E. Ventilation and arousal response to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984;57:59-67.
3. Juan G., Calverly P., Talamo C., Schnader J., Roussos C. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984;310:874-879.
4. Sergi M., Rizzi M., Andreoli A., Pecis M., Bruschi C., Fanfulla F. Are COPD patients with nocturnal REM sleep-related desaturations more prone to developing chronic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy? *Respiration*. 2002;69(2):117-22.
5. Ballard R.D., Clouer W., and Suh B.Y. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:945-951.
6. Becker H.F., Piper A.J., Flynn W.E., McNamee S.G., Grunstein R.R., Peter J.H., and Sullivan C.E. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-118.
7. Leuine S., Kaiser L., Leferovich J., Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1799-806.
8. Macgowan N.A., Evans H.G., Road J.D., Reid W.D. Diaphragm injury in individuals with airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1654-
9. Navalesi P., Fanfulla F., Frigerio P., Gregoretto C., Rubini F. and Nava S. Physiological evaluation of non-invasive mechanical ventilation delivered with three types of mask and two modes of ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1785-1790.
10. Lloyd-Owen S.J., Donaldson G.C., Ambrosino N., Escarabill J., Farre R., Fauroux B., Robert D., Schoenhofer B., Simonds A.H., Wedzicha J.A. Pattern of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005; 25:1025-1031.

# La Sleep Endoscopy nella diagnosi dei Disturbi Respiratori in Sonno

Lo spettro dei Disturbi Respiratori in Sonno è costituito da un continuum di situazioni patologiche, tra le quali alcune di interesse roncochirurgico. Esse sono rappresentate sostanzialmente dal russamento semplice, dalla Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) e dallo Stridor.

La gestione del paziente affetto da Disturbi Respiratori in Sonno (DRS) necessita di una valutazione multidisciplinare, atta a pianificare e personalizzare il programma terapeutico finalizzato alla risoluzione del disturbo

ventilatorio. All'interno di questo percorso diagnostico si inserisce la valutazione Otorinolaringoiatrica (ORL), necessaria per valutare la pervietà delle vie aeree superiori (VAS) e, laddove indicato, per impostare un programma terapeutico di tipo chirurgico.

La visita ORL prevede un'accurata ispezione delle VAS eseguibili mediante rinoscopia anteriore, orofaringoscopia diretta e rino-faringo-laringoscopia a fibre ottiche flessibili.

Tale indagine consente una completa valutazione delle fosse na-

sali, del rinofaringe, della regione retropalatale e retrolinguale, eventuale sede di ipertrofia del tessuto linfatico basilinguale, e della laringe.

Al termine dell'ispezione si chiede al paziente di eseguire un'inspirazione forzata con naso e bocca chiusi (manovra di Muller) per verificare la presenza di segmenti collassabili che tendono ad obliterare il lume aereo, e nei casi più

gravi ad ostruirlo completamente.

La fibroscopia delle VAS è una procedura fondamentale per la programmazione terapeutica, perché permette di visualizzare in modo preciso e diretto le strutture responsabili del russamento e/o dell'ostruzione respiratoria consentendone la selettiva correzione chirurgica. Limite intrinseco alla procedura è la sua realizzazione in veglia, quando il tono della muscolatura oro-ipofaringea non presenta il calo fisiologico tipico del sonno, soprattutto della fase REM. Da qui la necessità di eseguire la Sleep Endoscopy (SE), letteralmente endoscopia in sonno, che permette una maggiore accuratezza topodiagnostica delle sedi ostruenti e dei pattern dinamici di chiusura delle VAS (Croft and Pringle, 1991; Pringle and Croft, 1991). Il sonno spontaneo costituisce il modello ideale per la realizzazione della SE, ma si accompagna a frequenti possibili risvegli del paziente dovuti alle manovre endoscopiche, rendendone vana l'esecuzione. Per questo motivo si preferisce implementare la procedura inducendo il sonno con farmaci anestetici (Propofol) somministrati da medici anestesisti in sala operatoria mediante l'utilizzo di sistemi in-



**Fig. 1.** Assetto di sala operatoria e visione attraverso il videoendoscopio.





Fig. 2. Posizionamento del sensore Sistema BIS.

der *et al.*, 2005; Berry *et al.*, 2005). Il target di sedazione ricercato è quello sufficiente a produrre rilassamento muscolare per ricreare il russamento senza indurre depressione respiratoria (Kezirian, 2006). A questo proposito la sedazione viene monitorizzata dal sistema BIS™ (Bispectral Index) che fornisce una misura diretta del livello di coscienza del paziente

studio delle VAS mediante SE ha permesso di evidenziare sedi di ostruzione non visualizzabili durante la veglia, dovute ad esempio al collasso di epiglottidi “floppy” sulla parete faringea posteriore con completa obliterazione dell’aditus laringeo.

Al termine della SE viene eseguita la manovra di avanzamento mandibolare per verificare la presenza di cambiamenti nel russamento e nel collasso delle VAS, i quali costituirebbero un’indicazione al posizionamento di oral appliances.

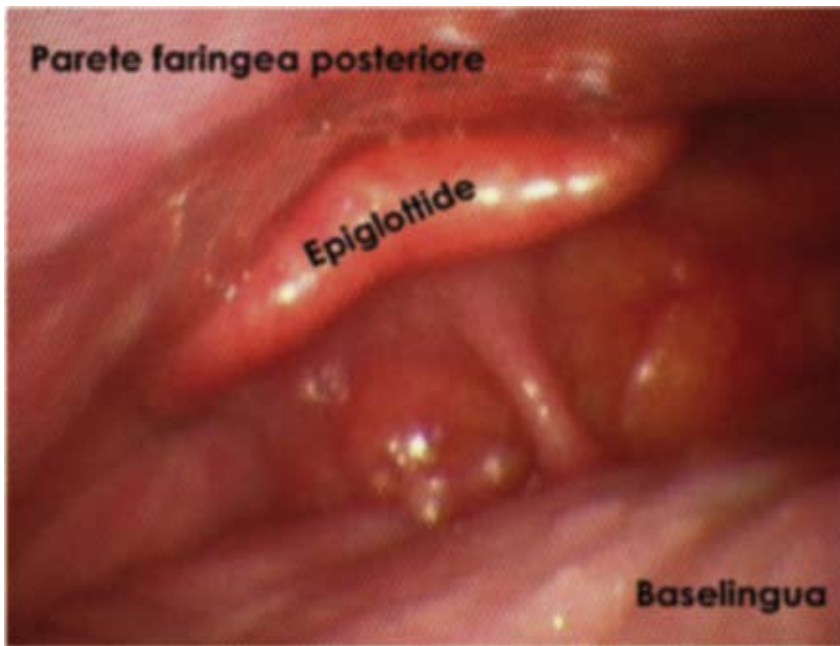
La procedura viene eseguita solitamente in pazienti candidabili a chirurgia o nella valutazione

fusivi computerizzati (TCI) (Hessel and De Vries, 2002; Den Her-

te tramite elaborazione di dati EEG (Lehman *et al.*, 2002). Lo



Fig. 3. Monitor del Sistema BIS; il valore 61 è indicativo di sedazione profonda.



**Fig. 4.** Quadro endoscopico di Epiglottide “floppy” con collasso sulla parete posteriore orofaringea.

eziologica di eventuali insuccessi terapeutici, siano essi di tipo chirurgico o medico-ventilatorio.

Altra importante applicazione della SE è nel work-up diagnostico dello Stridor, sia nella patologia da reflusso gastro-esofageo con visualizzazione diretta del laringospasmo in seguito alla risalita di materiale acido dallo stomaco, sia nella più temibile Atrofia Multisistemica (MSA),

malattia neurodegenerativa che può inizialmente essere caratterizzata dal solo stridor notturno, rendendone la diagnosi difficilmente accessibile.

Il quadro endoscopico laringeo è durante la veglia completamente normale; in questi casi la SE farmaco indotta è un fondamentale strumento diagnostico che permette di evidenziare la diplegia abducentoria con corde vocali in

posizione mediana responsabili del distress respiratorio associato al tipico rumore inspiratorio ben distinguibile dal russamento semplice.

La SE consente in questi casi di formulare un'importante ipotesi clinica permettendo di riprodurre un patologico fenomeno neuromuscolare non altrimenti evidenziabile durante le prime fasi di malattia (Vetrugno *et al.*, 2007).

La SE si è dimostrata essere un'indagine strumentale di facile e rapida esecuzione, priva di rischi e complicanze peri-procedurali laddove correttamente indicata, in grado di fornirci preziose informazioni nel work-up diagnostico dei pazienti affetti da DRS.

**Elisa Dinelli,  
Iacopo Dallan,  
Stefano Berrettini**

*Clinica ORL,  
Azienda Ospedaliero  
Universitaria Pisana*

## BIBLIOGRAFIA

1. Croft C.B., Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:504-9.
2. Pringle M.B., Croft C.B. A comparison of sleep nasendoscopy and the Muller manoeuvre. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:559-62.
3. Hessel N.S., de Uries N. Diagnostic work-up of socially unacceptable snoring. II. Sleep endoscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:158-61.
4. den Herder C., van Tinteren H., de Uries N. Sleep endoscopy versus modified Mallampati score in sleep apnea and snoring. *Laryngoscope* 2005;115:735-9.
5. Berry S., Roblin G., Williams A. *et al* Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope* 2005;115:538-40.
6. Kezirian E.J. Drug-induced sleep endoscopy. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2006;17:230-2.
7. Lehmann A., Boldt J., Thaler E. *et al* Bispectral index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol. *Anesth Analg* 2002;95:639-44.
8. Vetrugno R., Liguori R., Cortelli P. *et al* Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:673-8.

# La morte in culla: Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*) indica la morte improvvisa, inattesa di un lattante sano: l'azione si apre e immediatamente si conclude con la morte. Fu descritta già nella Bibbia quando si parla del Giudizio di Salomone. Si tratta di un evento a genesi multifattoriale che risente di fattori di rischio legati alla crescita, all'ambiente e alla costituzione biologica-genetica del bambino. Essa si verifica, secondo il modello del "triplice rischio" di Kinney (Filiano and Kinney, 1994), quando coesistano i tre fattori di rischio (Fig.1).

La terminologia SIDS fu introdotta nel 1969 "partly for humanitarian reasons" per evitare di creare dei sensi di colpa nei genitori e la definizione della sindrome è stata modificata negli anni. Nel 1969, la SIDS era: "The sudden death of an infant or young child, which is unexpected by history, and in which a thorough post-mortem examination fails to demonstrate an adequate cause for death" (Bergman *et al.*, 1970).

La definizione del 2004 richiede, affinché un evento possa essere considerato SIDS, che questa si sia verificata nel son-



Tiepolo: il giudizio di Salomone.

no, che la vittima sia di età inferiore all'anno di vita, che vi sia stato un esame attento dell'ambiente dove questa si è verificata, che la anamnesi sia negativa oltre ad una autopsia completa (Krous *et al.*, 2004). I casi non sottoposti a tutta la procedura sono classificati "morti inattese", per non inquinare i dati epidemiologici.

## Eziopatogenesi e incidenza

Numerosi sono i meccanismi invocati: ostruzione delle vie aeree, re-inalazione dei gas espirati (posizione prona nel sonno), ipertermia (ambiente surriscaldato, eccesso di coperte), infezioni (incontrollata produzione di citochine proinfiammatorie in soggetti predisposti), aritmie cardiache (sindrome del QTc lungo di P. Schwartz), vaccinazioni (rapporto smentito da osservazioni recenti), inalazione di gas tossici (liberati dalla biometilazione dei materassini delle culle), difetti del metabo-

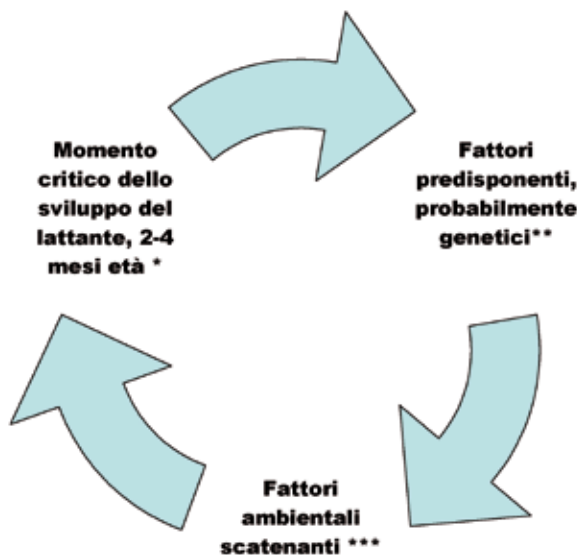
lismo degli acidi grassi a catena media, anomalie del sistema della 5-OH triptamina del tronco dell'encefalo (Kinney & Bradley, 2009).

La posizione prona nel sonno e l'ipertermia sono le condizioni ambientali più a rischio per i soggetti geneticamente predisposti: i successi delle campagne "Back to sleep" che invitano a far dormire il lattante sul dorso (riduzione dell'incidenza dei casi di SIDS di 3-11 volte, da 1,5-2/1000 nati vivi negli USA, 4,9/1000 in Nuova Zelanda, 2,2/1000 in UK agli attuali 0,5-0,2/1000) ne confermano la rilevanza. In Lombardia nel decennio 1990-2000 la incidenza era del 0,54/1000.

Questa importante modifica dell'epidemiologia ha fatto emergere il ruolo dell'esposizione al fumo di sigaretta sia in gravidanza che dopo la nascita: si otterrebbe una riduzione di un ulteriore 60% delle SIDS se le gestanti non fumassero (Gornall, 2008).

## Campagne per la riduzione del rischio: "back to sleep" e counseling per famiglie

Le raccomandazioni per la riduzione del rischio sono:



**Fig. 1 \*** Secondo Kinney questi lattanti a rischio sono portatori di una vulnerabilità latente che emerge quando essi entrano nel periodo critico dello sviluppo fra 1 e 6 mesi dopo la nascita, quando avvengono mutamenti maggiori in quasi tutti i sistemi organici.

\*\*Le alterazioni genetiche che compromettono direttamente il metabolismo degli acidi grassi, quello glucidico, le alterazioni della conduzione cardiaca (sindrome del QT lungo), la coagulazione, e quelle che predispongono alla SIDS in condizioni particolari geni per C4, HLA-DR, IL-10, trasporto serotonina, termoregolazione, alterazioni del DNA mitocondriale.

\*\*\* Quelli verso cui si rivolgono le campagne “back to sleep”. La posizione prona causerebbe una continua riinspirazione dell’aria che diventa troppo ricca di CO<sub>2</sub> e povera di O<sub>2</sub>, ridurrebbe la dispersione di calore favorendo la ipertermia ed inoltre si associa ad una minore reattività agli stimoli ambientali. Anche il fumo passivo, l’eccesso di riscaldamento, i fattori di disagio sociale rientrano fra questi.

- 1- porre a dormire il lattante supino;
- 2- evitare ambienti troppo caldi o l’eccesso di coperte;
- 3- non fumare in gravidanza e nell’ambiente dove si trova il lattante.

Questi consigli possono essere oggi integrati con quello di far usare il succhiotto dopo il mese, di mantenere il piccolo nella stessa stanza dei genitori, ma non nello stesso letto, nei primi 6 mesi di vita (Kinney and Bradley, 2009; Gornall, 2008). Queste campagne, condotte anche in Italia e in Lombardia,

rappresentano per la sanità pubblica un successo enorme, ottenuto con un basso impegno finanziario, senza medicalizzare la vita della famiglia e del lattante solo grazie a un intervento educativo-informativo. Non possiamo tuttavia dimenticare che la SIDS ancora oggi, nei Paesi industrializzati costituisce la prima causa di morte del lattante (in età post-neonatale) e pertanto gli interventi educativi non devono essere interrotti. I monitor cardiorespiratori per apnea e bradicardie non sono raccomandati perché non è sta-

to dimostrato che riducano il rischio di SIDS (Gornall, 2008). Molto importante per le famiglie che hanno perso un bimbo, l’aiuto di terzi nel favorire la elaborazione del lutto: molte efficaci si è dimostrato il ruolo della associazione di genitori “Semi per la SIDS” attiva in Italia.

**Luigi Nespoli**

*Clinica Pediatrica,  
Facoltà di Medicina e Chirurgia,  
Università degli Studi  
dell’Insubria,  
Varese*

## BIBLIOGRAFIA

1. Filiano J.J., Kinney H.C. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate* 1994;65:194-197.
2. Bergman A.B., Beckwith J.B., Ray C.G. Sudden infant death syndrome- proceedings of the second international conference on causes of sudden death in infants. Washington, DC: University of Washington Press, 1970.
3. Krous H.F., Beckwith J.B., Byard R.W., et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*, 2004;114:234-238.
4. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Segantini A., Austoni P., Bosi G., Giorgetti R. et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-14.
5. Kinney H.C., Bradley T.T. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 795-805.
6. Gornall J. Does cot death still exist? *BMJ* 2008; 336:302-304.

# L'insonnia nel paziente oncologico

L'insonnia è un disturbo molto frequente nella popolazione generale (10-15% circa). La reale prevalenza dell'insonnia nel paziente oncologico è sconosciuta e, in particolare, è molto difficile identificare se l'insonnia è secondaria alla diagnosi e al trattamento oppure una condizione preesistente alla diagnosi di tumore.

Il sonno dei pazienti oncologici è spesso disturbato<sup>1</sup> anche se i disturbi del sonno e le possibili conseguenze sulla salute sono spesso non considerate in questa popolazione<sup>2</sup>. La maggior parte della letteratura che si è occupata del rapporto tra sonno e tumore si è soprattutto focalizzata sull'insonnia, in particolare in pazienti con tumore alla mammella<sup>3</sup>; solo pochi studi si riferiscono agli altri disturbi del sonno, come ad esempio i disturbi respiratori nel sonno notturni, frequenti nei pazienti con tumori della testa-collo<sup>4</sup>. Comunque, non ci sono in letteratura ricerche sistematiche degli altri disturbi del sonno. La comprensione della relazione fra disturbi del sonno e tumore è di grande importanza, poiché le conseguenze fisiche e psicologiche di un sonno scadente possono interagire con il trattamento oncologico, lo stato generale di benessere e la qualità della vita in questi pazienti.

## Prevalenza

I disturbi del sonno sono presenti nel 30-75% dei pazienti con una prima diagnosi di tumore o che hanno di recente effettuato un trattamento<sup>1</sup>; ciò significa una prevalenza doppia rispetto alla popolazione generale<sup>5</sup>. I sintomi più frequenti consistono nella difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno con risvegli notturni frequenti e prolungati. Questi sintomi sono presenti sia prima del trattamento che durante<sup>6-7</sup>. Nonostante percentuali molto elevate (fra il 23% ed il 44%) di pazienti riferiscono un'insonnia persistente dopo la diagnosi e la terapia, il sonno è solo raramente indagato dagli oncologi e i pazienti evitano molto spesso di parlarne con il proprio medico. La reale conseguenza è che l'insonnia non è riconosciuta e, quindi, non trattata.

D'altra parte possono esserci molti fattori che causano la difficoltà ad iniziare e/o mantenere il sonno: il dolore, gli effetti collaterali ai trattamenti, i fattori psicologici come ansia e depressione. I principali fattori di rischio sembrano essere il sesso femminile, l'età avanzata, i livelli di ansia e depressione, il basso livello socio-economico e di istruzione, la presenza di recenti eventi di stress acuto, l'utilizzo di alcool. Per quanto riguarda il

sonno disturbato, i pazienti con tumore polmonare sono i più gravi, anche perché hanno spesso problemi respiratori associati. I trattamenti chemioterapici e radioterapici causano frammentazione del sonno, aumentato tempo di veglia notturno, aumentata la fatica diurna e i disturbi di funzionalità diurni. Inoltre, l'ospedalizzazione, spesso necessaria in questi pazienti, crea una marcata alterazione dei ritmi circadiani (spesso i pazienti recuperano la perdita di sonno notturno con sonnellini prolungati diurni): ciò crea, una volta ritornati a domicilio, la necessità di un riadattamento ai ritmi normali<sup>8</sup>.

Solo pochi studi hanno valutato i disturbi del sonno nei pazienti con tumore avanzato. Uno studio ha riportato una percentuale che il 72% dei pazienti riferiva un disturbo del sonno<sup>9</sup>: il 40% dei pazienti presentava problemi di addormentamento, il 63% di mantenimento del sonno e il 72% di sonno non ristoratore. Il 19% riferiva di questi pazienti ha riferito di avere problemi di sonno già prima della diagnosi di tumore.

Un'indagine telefonica in 150 pazienti con tumore polmonare o alla mammella in diversi stadi e sottoposti a trattamenti diversi, riportava che il 44% dei pazienti riferiva disturbi del sonno (90% risvegli

frequenti notturni, 85% tempo di sonno inferiore al normale, 75% difficoltà a riaddormentarsi e 39% necessità di sonnellini diurni ad orari insoliti), ma soltanto il 17% aveva comunicato questi disturbi al proprio medico<sup>7</sup>.

Savard e collaboratori<sup>10</sup> riportano che in un campione di 300 donne con tumore alla mammella il 19% rientrava nei criteri diagnostici per una sindrome di insonnia, ed il 95% dei casi diventavano insonnie croniche. Nel 33% dei casi l'esordio dell'insonnia è risultata seguente la diagnosi infausta, e il 58% delle pazienti ha riferito che la diagnosi ha causato o aggravato i loro problemi di sonno.

Davidson e collaboratori<sup>11</sup> hanno riportato che in un campione di 982 pazienti con tumore il 31% riportava insonnia, il 28% eccessiva sonnolenza diurna e il 41% RLS (con i pazienti con tumore polmonare classificati come i più gravi). Un recentissimo studio<sup>12</sup> in 300 pazienti donne in menopausa con tumore al seno e sottoposte a trattamento endocrino con Inibitori dell'Aromatasi ha riportato che il 98,7% riferiva insonnia come effetto collaterale, ma solo il 3,7% lo riferiva al medico.

Sono però ancora scarsi i dati relativi all'inizio temporale dell'insonnia in relazione al tumore.

Yellen e Dyonzak nel 1996<sup>13</sup> hanno indicato che i disturbi del sonno nei pazienti oncologici possono evidenziarsi in diversi

momenti del decorso della malattia e del trattamento, compreso il momento della diagnosi iniziale, quello della chemioterapia, quello della radioterapia o dell'immunoterapia e durante gli stadi terminali della malattia.

Recentemente Savard e collaboratori<sup>14</sup> hanno valutato la prevalenza, l'andamento ed i fattori di rischio dell'insonnia nei pazienti oncologici con tumore non-metastatico indirizzati alla chirurgia, nell'arco temporale di due mesi (T1=prima dell'intervento chirurgico e T2=dopo due mesi) e in tipologie di tumore differenti al fine di identificare i fattori predisponenti, precipitanti e perpetuanti l'insonnia. Sono stati valutati 991 soggetti e a T1 il 28,5% aveva i criteri diagnostici per un'insonnia sindromica ed il 31% riferiva solo sintomi di insonnia. Tra questi il 56,3% aveva un'insonnia cronica. A T2 la percentuale sindromica era del 26,2% (3 volte maggiore di quella riportata nella popolazione generale del 9,5%<sup>15</sup> e quella dei sintomi del 22,2%). Questo studio evidenzia una delle più alte prevalenze d'insonnia nella popolazione oncologica, cioè del 59,5%. La maggiore prevalenza è risultata essere nelle pazienti con tumore al seno, mentre la minore nei pazienti con tumore prostatico. Gli autori evidenziano la persistenza dell'insonnia nel 68% dei casi e la remissione nel 32%. I fattori di rischio predisponenti sono risul-

tati il sesso femminile (OR=2.77) ed un aumentato livello di arousal, misurato con l'Arousal Predisposition Scale (OR=1.05), mentre quelli precipitanti erano la diagnosi di tumore alla testa-collo (OR=5.92), l'aver eseguito un intervento chirurgico per il tumore (OR=2.64) e un aumento dell'ansia (OR=1.13) fra T1 e T2. I fattori perpetuanti sono risultati essere i maggiori livelli a T1 ed aumento fra T1 e T2 del punteggio ai pensieri disfunzionali sul sonno, l'automonitoraggio del sonno e i comportamenti maladattativi riguardo il sonno.

Questi risultati suggeriscono l'importanza di un intervento psicologico, ed in particolare della terapia cognitivo comportamentale, nel trattamento dell'insonnia in questa popolazione.

Esistono solo pochi studi sull'insonnia misurata in maniera oggettiva. Silberfarb e coll.<sup>16</sup> ha confrontato le registrazioni poligrafiche di quattro gruppi di soggetti: pazienti con tumore polmonare, pazienti con tumore della mammella, insonni e volontari sani. I pazienti con tumore polmonare hanno evidenziato la più marcata alterazione del sonno (maggiore latenza di sonno, maggiore tempo di veglia notturno, minore efficienza di sonno). Nello stesso studio è stato evidenziata un'alta prevalenza di mioclono notturno (Periodic Leg Movements, PLMS) rispetto agli insonni e ai controlli. Uno studio

di Ancoli-Israel<sup>17</sup> e coll ha riportato una percentuale del 36% di pazienti con tumore mammario con PLMS. Essendo il miocloro notturno trattabile, questi dati suggeriscono che potrebbe essere importante un trattamento specifico per risolvere almeno una possibile causa di sonno disturbato. In donne con neoplasia della mammella è stata evidenziata un'alterata architettura del sonno con un aumento degli stadi 1 e 2 NREM, diminuzione degli stadi 3 e 4 NREM e del sonno REM, e ridotta efficienza del sonno<sup>17</sup>.

Altro aspetto importante da citare è il dolore, uno dei sintomi più frequenti riportati dai pazienti con tumore, che è anche causa innescante l'insonnia. Il legame fra dolore e disturbo del sonno è complesso: infatti, il dolore può essere la causa dei risvegli notturni ma, a loro volta, i risvegli notturni creano una maggiore focalizzazione sul dolore<sup>7</sup>. Inoltre, Lewin e Dahl<sup>18</sup> hanno studiato il rapporto fra sonno e dolore evidenziando che il sonno determina una temporanea cessazione della consapevolezza del dolore, mentre un sonno disturbato può portare ad una diminuita capacità di sopportazione e gestione del dolore (per cui il rapporto dolore-sonno disturbato diventa un circolo vizioso).

### Ritmi circadiani

Molti ricercatori hanno utilizzato l'actigrafia per la valutazione dei

ritmi circadiani in pazienti con tumore. Si conosce molto poco sul rapporto fra ritmi circadiani e sonno nei pazienti oncologici<sup>19</sup>. È stato osservato che i disturbi del ritmo circadiano influenzano oltre all'evoluzione del tumore, anche i trattamenti, il momento della loro somministrazione, nonché la qualità della vita del paziente.

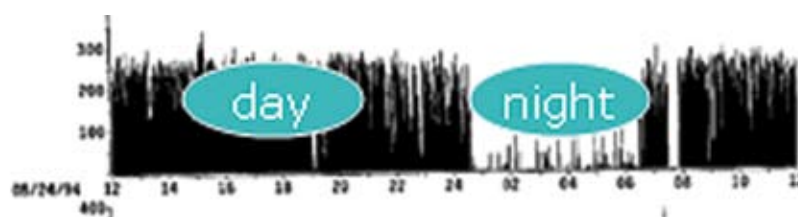
Mormont e coll.<sup>20</sup> hanno osservato che la valutazione del ritmo circadiano nei pazienti oncologici può fornire informazioni utili sulla prognosi, la sopravvivenza e la risposta terapeutica, dimostrandosi un predittore significativo del "survival" ad un anno. In pazienti con tumore metastatico del colon è stato evidenziato, rispetto ai controlli, una minore differenziazione fra attività diurna e notturna. In quei pazienti con una chiara differenziazione fra attività diurna e notturna (maggiore attività fuori dal letto che nel letto - Fig. 1) era

riportata una migliore qualità della vita, meno fatica e un indice di sopravvivenza cinque volte superiore a distanza di due anni, rispetto a quei pazienti con un ritmo circadiano più alterato.

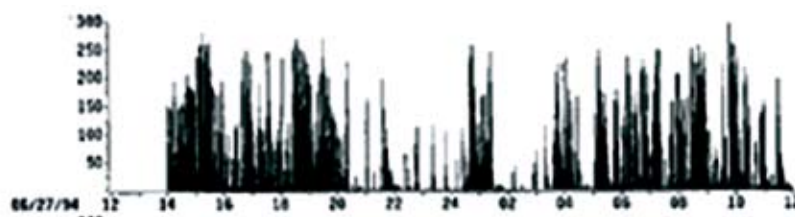
Uno studio longitudinale molto recente di Savard e coll.<sup>21</sup> ha valutato l'andamento del ritmo circadiano sonno-veglia prima e durante chemioterapia in 95 pazienti con tumore al seno stadio I-III.

Le pazienti sono state valutate con actigrafia per 72 ore consecutive e in diverse condizioni: pre-trattamento (baseline), durante la settimana 1, 2 e 3 del primo e del quarto ciclo chemioterapico. I risultati hanno evidenziato che tutte le variabili erano significativamente compromesse durante la settimana 1 di entrambi i cicli; invece, durante le settimane 2 e 3 del primo ciclo si è evidenziato una tendenza al ripristino dei valori di base, mentre al quarto ciclo

Fig. 1



Ritmo circadiano ben differenziato.



Ritmo circadiano scarsamente differenziato.

il ritmo sonno-veglia è risultato significativamente compromesso. Questi dati evidenziano che all'inizio della terapia esiste una transitoria alterazione del ritmo sonno-veglia, ma che la somministrazione ripetuta del trattamento chemioterapico induce una progressiva e più duratura compromissione del ritmo sonno-veglia.

### **Trattamento**

La gravità e la frequenza dell'insonnia nei soggetti con neoplasia giustifica uno sguardo approfondito ai trattamenti del disturbo.

La comunicazione della diagnosi di tumore rappresenta un'esperienza generalmente associata ad elevati livelli di ansia e stress psicologico. Il clinico porge maggiore attenzione all'ansia, alla deflessione del tono dell'umore, alla nausea, e al dolore; l'insonnia riceve spesso poca attenzione, nonostante i diversi lavori che indicano che l'alterazione del sonno e dei ritmi circadiani è una delle conseguenze più frequenti dopo la diagnosi di neoplasia. A lungo è stato ritenuto che l'insonnia fosse una reazione transitoria alla diagnosi di tumore e che nel tempo si verificasse la remissione completa, anche senza un trattamento specifico. Negli ultimi anni si è evidenziato che il trattamento dell'insonnia con terapie farmacologiche e non, significa produrre un impatto positivo non soltanto sul sonno, ma anche sugli altri sintomi, quali dolore e

fatica, ed in generale sulla qualità della vita del paziente.

In letteratura sono ancora pochi gli studi riguardanti il trattamento non farmacologico per l'insonnia correlata alla diagnosi di tumore. Tuttavia, già nel 1983 uno studio di trattamento non farmacologico dell'insonnia, basato sul rilassamento muscolare, riportava una significativa riduzione della latenza di sonno all'addormentamento già dopo tre sedute di trattamento<sup>22</sup>.

La terapia cognitivo-comportamentale è, infatti, oggi l'intervento non farmacologico ritenuto più efficace per il trattamento dell'insonnia cronica (CBT-I)<sup>23</sup>. Tale trattamento è indicato nelle insonnie croniche primarie, in cui, fattori sia cognitivi (eccessiva preoccupazione ed erronee convinzioni) che comportamentali (abitudini inadeguate) intervengono a perpetuare il disturbo. Questa terapia ha dimostrato risultati più duraturi rispetto al trattamento farmacologico soprattutto nei follow-up a lungo termine.

Il trattamento cognitivo-comportamentale consiste nell'insegnare ai pazienti tecniche specifiche quali il controllo dello stimolo, la restrizione del sonno, il rilassamento, l'igiene del sonno e la ristrutturazione cognitiva, e ad attivare le proprie risorse per far fronte in modo attivo alle difficoltà legate al sonno. Queste differenti tecniche, integrate nella terapia cognitivo-comportamentale, presentano

alcuni obiettivi comuni: aumentare l'efficienza, la continuità e la durata del sonno, ridurre il disagio emotivo, cognitivo e sociale, ripristinare il senso di controllabilità del proprio sonno, eliminare abuso e dipendenza dagli ipnotici. Queste componenti contribuiscono tutte insieme a determinare l'efficacia di questa terapia, confermata da numerosi studi, in cui emerge che circa il 70-80% dei pazienti insonni trattati trae beneficio da questo trattamento.

Il quadro teorico di riferimento è il modello dei tre fattori dell'insonnia di Spielman che postula tre fattori indispensabili per lo sviluppo dell'insonnia cronica. I tre gruppi di fattori sono: predisponenti, precipitanti e perpetuanti. I primi rendono la persona vulnerabile al disturbo, i secondi attivano l'insonnia, gli ultimi la mantengono. Esempio dei 3 fattori in una paziente con tumore alla mammella è descritto nella Tabella 1. Il modello postula che i tre gruppi di fattori hanno un peso differente e una differente importanza nel corso dell'insonnia. L'obiettivo della terapia cognitivo-comportamentale è di combattere i fattori perpetuanti quali pensieri comuni ma disfunzionali ("se non dormo almeno 8 ore non mi sentirò riposato"), oppure comportamenti sbagliati (restare a lungo a letto pur non riuscendo a dormire).

Come è emerso da alcuni studi di Morin e Savard<sup>24</sup> questo tipo te-



rapia può costituire un'alternativa al trattamento farmacologico o essere a questo combinata anche nei pazienti oncologici, offrendo l'opportunità di migliorare il sonno e quindi anche il funzionamento diurno e la qualità della vita del paziente. Infatti, utilizzando la terapia cognitivo-comportamentale su 57 donne con insonnia causata e mantenuta dal tumore al seno gli autori hanno riscontrato una significativa riduzione del tempo di addormentamento, del numero di risvegli nel corso della notte ed un aumento del 15% nell'efficienza del sonno. Le pazienti erano state suddivise in due gruppi, l'uno composto da 27 donne sottoposte a terapia cognitivo comportamentale (CBT), l'altro composto da 30 donne come gruppo di controllo in lista d'attesa. Le partecipanti che hanno ricevuto la CBT hanno evidenziato un miglioramento degli indici di sonno soggettivi (diario del sonno giornaliero, indice di gravità dell'insonnia), una diminuita frequenza nell'assunzione di farmaci ipnotici, livelli inferiori di depressione e ansia ed un miglioramento globale della qualità di vita post-trattamento. Gli effetti terapeutici sono stati mantenuti almeno per 12 mesi dopo l'intervento e sono stati clinicamente significativi. Gli autori hanno, inoltre, esaminato la relazione tra l'insonnia ed il sistema immunitario<sup>25</sup> e hanno evidenziato un miglioramento nel suo funzionamento con azione

a livello di mediatori immunitari importanti come Interleuchina 1-beta, Interferone gamma (aumento nei pazienti in trattamento con CBT rispetto a quelli in lista d'attesa) e sistema linfocitario. La rilevanza clinica di questo risultato rimane tuttavia sconosciuta. Studi futuri dovranno valutare in questi soggetti la reazione psicologica alle diagnosi e al trattamento farmacologico associato, il possibile disturbo sul sonno provocato da chemioterapie, radioterapie e la gestione del dolore oncologico. Studi longitudinali potranno valutare l'efficacia di questo tipo di trattamento in pazienti affetti da neoplasie e la vera prevalenza ed i fattori di rischio associati all'insonnia nei pazienti oncologici.

Ulteriori evidenze a supporto del trattamento cognitivo-comportamentale vengono da un recente studio di Espie e coll.<sup>26</sup> nel quale vengono confrontati 150 pazienti con diversi tipi di tumore (mammella, prostata, colon-retto, ginecologico) suddivisi in due gruppi: uno sottoposto a terapia cognitivo-comportamentale (5 incontri di gruppo di durata di 50 minuti settimanali) e l'altro sottoposto al trattamento standard. I pazienti sono stati valutati prima e dopo la terapia (T1) e a distanza di sei mesi dalla fine del trattamento (T2). I risultati mostrano come per il gruppo trattato con CBT è stata riscontrata una riduzione significativa sia del tempo totale di

veglia (55 minuti-tempo di addormentamento + veglia intrasonno), che dei punteggi relativi ai livelli di ansia e depressione, nonché un incremento dell'efficienza del sonno ed un aumento della qualità di vita percepita in termini di funzionamento fisico, già alla fine del trattamento (T1). A sei mesi di distanza i risultati tendevano a mantenersi (T2).

Altri studi dimostrano come l'utilizzo della terapia farmacologia combinata a quella non farmacologia fornisce un impatto positivo non solo sull'insonnia, ma anche sui sintomi associati in particolare il dolore, la fatica e la sofferenza/malessere psicologico<sup>27-29</sup>.

Ricerche future potranno indicare quanto questo tipo di trattamento possa realmente aiutare il paziente oncologico non solo per gli aspetti relativi al sonno, ma anche ad esempio nel funzionamento del sistema immunitario. Ulteriori studi prospettici sui disturbi del sonno in pazienti con tumore potranno aiutare a perfezionare gli approcci farmacologici e non-farmacologici, per consentire agli stessi pazienti una migliore qualità della vita.

## Conclusioni

Nonostante il trattamento dell'insonnia nel paziente oncologico possa migliorare i sintomi associati al tumore quali la fatica, il funzionamento del sistema immunitario e la qualità della vita,

<b>TABELLA 1</b> Esempio del modello a tre fattori di insonnia di Spielman nei pazienti con tumore.
<b>Fattori predisponenti:</b> Attivazione sistema arousal Diminuzione del meccanismo omeostatico del sonno
<b>Fattori precipitanti:</b> Stress acuto correlato alla diagnosi di tumore Effetti collaterali del trattamento per il tumore Dolore post-chirurgico
<b>Fattori perpetuanti:</b> Scadente controllo dello stimolo (legame letto-sonno) Scarsa igiene del sonno Pensieri disfunzionali (“Questa notte non riuscirò a dormire e quindi domani per tutto la giornata mi sentirò malissimo”) Condizionamento psicologico Depressione Ansia

<b>APPENDICE 1.</b> Consigli di igiene del sonno.
limitare il tempo passato a letto a quello effettivamente necessario per dormire
Evitare di usare il letto per “riposarsi” senza dormire, guardare la tv, mangiare, lavorare o studiare
Mantenere un orario di sonno regolare, sia nell’orario per andare a letto che per alzarsi (inclusi i week-end)
Crearsi una routine pre-sonno (attività rilassanti e piacevoli)
Evitare di addormentarsi la sera dopo cena davanti alla TV
Limitare il sonno del mattino anche se si è dormito poco di notte
Evitare di andare a letto se non si ha sonno: il sonno non può essere “forzato”
Rispettare orari regolari per i pasti
Evitare pasti pesanti alla sera; questi rendono difficile la digestione e ritardano l’addormentamento
Evitare l’uso inappropriato e l’abuso di farmaci ipnotici
Evitare il consumo di caffeina, di alcol e di tabacco nelle ore serali
Fare esercizio fisico durante la giornata; anche una semplice passeggiata può migliorare il sonno notturno
Controllare attentamente l’ambiente della camera da letto: rumore, temperatura, umidità e luminosità possono influire molto sul sonno
Limitare i “pisolini” durante il giorno, e non effettuarne in orari troppo avanzati nel pomeriggio per il possibile effetto negativo sul sonno notturno

l’insonnia nel mondo oncologico è ancora sottovalutata sia in senso diagnostico che terapeutico<sup>27-29</sup>. È molto importante diffondere la conoscenza della medicina del sonno nell’ambiente oncologico, per far sì che l’insonnia, ulteriore

causa di diminuita qualità della vita in questi pazienti, possa essere riconosciuta ed efficacemente trattata. Basterebbero talvolta anche poche indicazioni fornite anche da personale infermieristico qualificato

a migliorare il sonno dei pazienti oncologici (Allegato 1).

Desideriamo concludere riportando le parole di un’infermiera della Breast Oncology Unit dell’Ospedale di Cremona che ha collaborato con noi in un progetto di ricerca sull’insonnia nelle pazienti con tumore al seno.

*“La letteratura italiana a riguardo è pressoché assente, quella internazionale invece si mostra particolarmente interessante.... Qualunque Azienda Ospedaliera abbia interesse a mantenere un grande prestigio e un’innovazione continua deve scontrarsi con le lacune che rimangono coperte dalla paura e dall’imbarazzo. Indubbiamente l’insonnia è un disturbo presente visceralmente in tutta la popolazione femminile, che lascia ferite che non si rimarginano nella vita quotidiana. Nonostante la letteratura internazionale si occupi dei disturbi del sonno in oncologia in numerose indagini cliniche, assolutamente scarse in Italia (se non per la presenza di alcuni centri specializzati), sembra che i professionisti medici preferiscano una “diagnosi su ciò che si vede”. Sarà forse il professionista infermiere a dover promuovere e riscoprire nuovamente una relazione d’aiuto empatica, che non dimentichi gli aspetti meno evidenti ma altrettanto importanti che modificano la qualità della vita. Il mio elaborato è frutto di ore di colloqui con numerose donne che mi hanno*

lasciato intravedere uno spicchio della loro vita quotidiana, delle loro difficoltà e dei loro problemi. La donna in chemioterapia è una donna fragile, i cui cambiamenti dettati da ansia e preoccupazione si fanno più evidenti davanti ad una vita costellata da una qualità del sonno inadeguata e da grandi

difficoltà su diversi fronti. Le donne in ormonoterapia sono in uno stato di "guerra perenne" a causa del complesso quadro patologico con cui si devono confrontare ogni giorno. Spero che la mia ricerca potrà essere un nuovo impulso verso la conoscenza dei disturbi del sonno per tutti gli operatori

sanitari del mondo oncologico".  
Sonia Bricchi

**Vincenza Castronovo,  
Matteo Anelli,  
Laura Giarolli,  
Sara Marelli**  
*Centro di Medicina del Sonno,  
Università Vita-Salute,  
San Raffaele,  
Milano*

## BIBLIOGRAFIA

1. Ancoli-Israel S, Moore P., Jones U. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; 10:245-255.
2. Sauard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem". *J Clin Oncol*. 2001;19(3):895-908.
3. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Insomnia and its treatment in women with breast cancer". *Sleep Medicine Reviews* 2006; 10: 419-429.
4. Nesse W, Hoekema A, Stagenga B, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea following head and neck cancer treatment: a cross-sectional study. *Oral Oncol* 2006; 42: 108-114.
5. Berger AM, Parker KP, Young-McCaughan S, et al. Sleep wake disturbances in people with cancer and their caregivers: state of the science. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32: E98-E126.
6. Cimprich B. Pre-treatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nurs* 1999; 22: 185-194.
7. Engrstrom CA, Strohl RA, Rose L, et al. Sleep alterations in cancer patients. *Cancer Nurs* 1999; 22:143-148.
8. Anderson KO, Getto CJ, Medoza TR, et al. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression and community-dwelling adults. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 307-318.
9. Sela RA, Watanabe S, Nekolaichuk CL. Sleep disturbances in palliative cancer patients attending a pain and symptom control clinic. *Palliat Support Care* 2005; 3: 307-318.
10. Sauard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24(5):583-90.
11. Davidson JR, McLean AW, Brundage MD, et al. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002; 54: 1309-1321.
12. Meunier A, Bachelot T, Pleyret E et al. Tolerance and adherence to hormonal treatment for early breast cancer. *Cancer Res* 2009; Suppl Jan 15.
13. Yellen SB, Dyonzak JU. Sleep disturbance. In: Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, Yarbro CH eds. *Cancer symptom management*. Boston: Jones and Bartlett, 1996: 151-168.
14. Sauard J, Ulla J, Ivers H et al. Prevalence, natural course and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *J Clin Oncol* 2009; in press.
15. Morin CM, LeBlanc M, Daley M et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations and determinants of self-seeking behaviours. *Sleep Med* 2006; 7: 123-130.
16. Silveberfarb PM, Hauri PJ, O'xmam TE et al. Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 997-1004.
17. Ancoli-Israel S. Sleep and fatigue and cancer patients. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia: WB Saunders 2005: 1218-1224.
18. Lewin DS, Dahl RE. Importance of sleep in the management of pediatric pain. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20: 244-252.
19. Lee K, Cho M, Miaszkowski C et al. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 199-212.
20. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P et al. Marked 24h rest-activity rhythms are associated with better quality of life, better response and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3038-3045.
21. Sauard J, Liu L, Natarajan L et al. Breast cancer patients have progressively impaired sleep-wake activity rhythms during chemotherapy. *Sleep* 2009; 32(9): 1155-1161.
22. Cannici J, Malcolm R, Peek LA. Treatment of insomnia in cancer patients using relaxation training. *J Behavior Therapy and experimental Psychiatry* 1983; 14:3:251-256.
23. National Institute of Health State of the Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. June 13-15 2005. *Sleep* 2005; 28: 1049-1058.
24. Sauard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25):6083-96.
25. Sauard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part II: Immunologic effects. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25):6097-106.
26. Espie CA, Fleming L, Cassidy J et al. Randomized Controlled Clinical Effectiveness Trial of Cognitive Behavior Therapy Compared With Treatment as Usual for Persistent Insomnia in Patients with Cancer. *Journal of Clinical oncology* 2008; 26(28) 4651-4658.
27. Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clin Cornerstone* 2004; Suppl 6: S15-21.
28. Fiorentino L, Ancoli -Israel S. Sleep dysfunction in patients with cancer. *Current Treatment Options in Neurology* 2007; 9: 337-346.
29. Graci G. Pathogenesis and management of cancer related insomnia. *J Support Oncol* 2005; 3: 349-359.

*Hermann and Bassetti, sul numero di ottobre di Neurology, conducono una review sui disturbi del sonno nello stroke, evidenziando una elevata prevalenza di disturbi respiratori (50-70% dei casi) e non (insonnia, disturbi della vigilanza, disturbi motori in sonno e REM sleep behavior disorder) in grado di interferire con i processi di recupero. Pertanto, attenzione dovrebbe essere posta alla loro diagnosi in tutti i soggetti con stroke.*

Sul numero di ottobre di Internal Journal of Behavioural Medicine, Pesonen *et al.* analizzano i rapporti tra regolarità e durata del sonno notturno e benessere psicologico in bambini di 8 anni, dimostrando che un sonno di durata ridotta esita in problemi attenzionali e comportamentali, come pure una sua durata irregolare.

*Landsness et al. sul numero di ottobre di Sleep confermano il ruolo del sonno ad onde lente locale nei processi di consolidamento dell'apprendimento visuo-costruttivo, dimostrando una peggior performance in soggetti con privazione selettiva di questo tipo di sonno rispetto ai controlli.*

Sul numero di ottobre del Journal of Hypertension, Eguchi *et al.* in un disegno di studio prospettico su 457 soggetti dimostrano il ruolo del mancato calo della pressione arteriosa notturna (soggetti non dipper) come fattore di rischio cardiovascolare (rischio relativo eventi cardiovascolari =2.3).

*Salminen et al. sul numero di ottobre del Journal of Sleep Research documentano prospetticamente su un campione di 48.598 soggetti finlandesi un aumentato rischio di incidenti sul lavoro in soggetti con disturbi del sonno (OR =1.38 per gli uomini con disturbi del sonno; OR =1.69 per le donne con insonnia di addormentamento).*

Sul numero di ottobre di Annals of Internal Medicine Vakulin *et al.* valutano l'effetto della privazione di sonno e dell'uso di alcolici sulle performances di guida simulata, ribadendo che i soggetti con OSA sono più vulnerabili agli effetti di alcool e privazione di sonno rispetto a controlli non affetti da OSA.

*Keles et al. sul numero di agosto di Echocardiography analizzano in soggetti con OSA moderata-severa (AHI>15) parametri di elasticità dell'aorta, documentando che soggetti OSA rispetto ai controlli hanno minor elasticità di parete, che risulta proporzionale all'entità del disturbo respiratorio, ed è migliorata dal trattamento con C-PAP.*

## Sonno e letteratura

E, nel vedere quanto fosse faticoso quel ritorno, guardando la moglie accanto a sé, ebbe un pensiero che lo turbò, che lei addormentata lì fosse davvero un corpo senza anima, che l'anima non è presente nel corpo dormiente, altrimenti non avrebbe senso chiedere a Dio tutti i giorni di restituircela quando ci svegliamo, e a quel punto una voce interiore gli domandò, Cos'è che in noi sogna ciò che sogniamo, Forse i sogni sono i ricordi che l'anima ha del corpo, pensò subito dopo, ed era una risposta. Maria si mosse, forse la sua anima era lì accanto, già dentro casa, ma poi non si svegliò, doveva essere solo un sonno agitato, e con un profondo sospiro, rotto, come un singhiozzo, si accostò al marito con un movimento sinuoso, ma incosciente, che non avrebbe mai osato da sveglia.

Josè Saramago

*Il vangelo secondo Gesù Cristo*

pp 11

Giulio Einaudi ed. 2002 - Torino



# BOLLETTINO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA DEL SONNO

- *L'Assemblea Generale dei Soci AIMS è convocata, il giorno 17 novembre 2009, in occasione del XIX Congresso della Associazione Italiana Medicina del Sonno, alle ore 16.30, con successive votazioni per il rinnovo delle cariche del Consiglio Direttivo.*
- *Verrà istituito un premio fisso Franco Michele Puca e Franco Ferrillo a tema per i migliori contributi che saranno presentati da giovani al Congresso di Bologna e ai futuri congressi AIMS.*
- *Il prossimo Congresso della European Sleep Research Society si terrà a Lisbona, dal 14 al 18 ottobre 2010. La deadline per la proposta di simposi è prevista il 31 ottobre 2009, mentre per la sottomissione degli abstract è prevista per il 4 marzo 2010 ([www.esrs2010.com](http://www.esrs2010.com)).*
- *Il prossimo Congresso della Associated Professional of Sleep Society si terrà a San Antonio, Texas, dal 5 al 9 giugno 2010. La deadline per gli abstract è prevista per il 15 dicembre 2009 (<http://www.sleep-meeting.org/>).*
- *Sono in corso di definizione i criteri per il progetto "Marie Curie" per il 2010, che riguarderà la formazione di giovani ricercatori e clinici e sarà per quest'anno orientato verso un taglio più clinico. Il corso residenziale si terrà a Bertinoro nel marzo prossimo e nell'estate verrà organizzata la parte pratica del progetto.*
- *Sta proseguendo la 9ª Giornata Nazionale del Dormiresano che ha portato dopo la prima iniziativa del 20 marzo e le varie tappe locali a raggiungere oltre 15 milioni di italiani. Il progetto continuerà fino all'ottava tappa locale del 27 novembre.*



[www.aging-sleep.com](http://www.aging-sleep.com)



## 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 al Socio.

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 od opporsi al loro utilizzo scrivendo al titolare del trattamento, **AIMS c/o Avenue Media**, Via Riva Reno 61 - 40122 Bologna – [segreteria@avenuemedia.eu](mailto:segreteria@avenuemedia.eu). Può trovare il testo integrale della legge, che comprende l'enunciazione di tutti i suoi diritti sul sito [www.avenuemedia.eu](http://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: [segreteria@avenuemedia.eu](mailto:segreteria@avenuemedia.eu)

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**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. Per gli eccipienti vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse rivestite con film, divisibili, per somministrazione orale. **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** Mastenia grave. Ipersensibilità al principio attivo (zolpidem) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Insufficienza respiratoria acuta e/o grave. **Sindrome apnea durante il sonno.** Somministrazione a bambini e adolescenti sotto i 18 anni. **Insufficienza epatica grave.** Come tutti i nuovi farmaci, generalmente controindicato in gravidanza ed allattamento (vedi paragrafo "Gravidanza e allattamento"). **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso** 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 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 4.2 "Posologia") 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 4.8 "Effetti indesiderati"). **ALTRE REAZIONI PSICHIATRICHE E "PARADOSSO":** Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi: inquietudine, aggravamento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, 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 assumono 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 (vedere paragrafo "Interazioni - Alcol" e paragrafo "Effetti indesiderati - Disturbi psichiatrici"). **GRUPPI PARTICOLARMENTE A RISCHIO:** • Anziani: vedere 4.2 Dosaggio. • Si richiede cautela nel prescrivere zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poiché 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, poiché questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono raccomandate quale trattamento primario delle malattie psichiche. • 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 4.5 "Interazioni"), 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. Il medicinale contiene lattosio non è quindi adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosmia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. **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 autoveicoli o usare macchinari. Farmaci ad effetto deprimente sul 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 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** 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. Inoltre, i bambini nati da madri che assumono 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. Poiché 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 (vedi 4.5 "Interazioni"); 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 frequenza 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 punto 4.2 "Dosaggio", 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 "Speciali avvertenze e precauzioni d'uso - Sonnambulismo e comportamenti associati"), 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 paradossali. **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 gastroenteriche 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. **Non noto:** enzimi epatici elevati. **Disturbi del sistema immunitario Non noto:** edema angioneurotico. **4.9 Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).** 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 ecotazione 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** (Agente ipnotico agonista selettivo del recettore omega-1 associato al complesso recettoriale GABA-A) 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 miorelassanti 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 paradossale (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 "Controindicazioni"). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** Zolpidem ha un rapido assorbimento e una rapida azione ipnotica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dello zolpidem è 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 è 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 è 0,54 ± 0,02 l/kg e diminuisce a 0,34 ± 0,05 l/kg nel paziente molto anziano. **Escrezione** Zolpidem è 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 immutati. Il farmaco non ha alcun effetto di induzione sugli enzimi epatici. Nei pazienti anziani la clearance è ridotta. Il picco di concentrazione è aumentato di circa il 50% senza significativo prolungamento dell'emivita (circa 3 ore). **Biodisponibilità** In pazienti con insufficienza epatica la biodisponibilità dello zolpidem è aumentata, la clearance è 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 (razzo, 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 carcinogena. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; ipromellosa; carbossimetilamido sodico (tipo A); magnesio stearato. **Rivestimento:** ipromellosa; titanio diossido (E171); macrogl 400. **6.2 Incompatibilità** Nessuna nota. **6.3 Periodo di validità** 4 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister termosaldata in PVC e alluminio/PVC - Astuccio da 20 compresse rivestite con film, dosate a 10 mg - Astuccio da 30 compresse rivestite con film, dosate a 10 mg. **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione** Non pertinente. **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 20 compresse rivestite con film da 10 mg AIC n. 026695027 - STILNOX 30 compresse rivestite con film da 10 mg AIC n. 026695015. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Rinnovo: 01.06.2005. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Luglio 2007. **Classe di rimborsabilità:** C - Regime di dispensazione al pubblico: RR - medicinale soggetto a prescrizione medica - medicinale soggetto al DPR 309/90 e succ. Mod.: Tabella II E.



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



**STILNOX**<sup>®</sup>  
1006002  
zolpidem tartrato

  
**sanofi aventis**  
La salute, la cosa più importante