

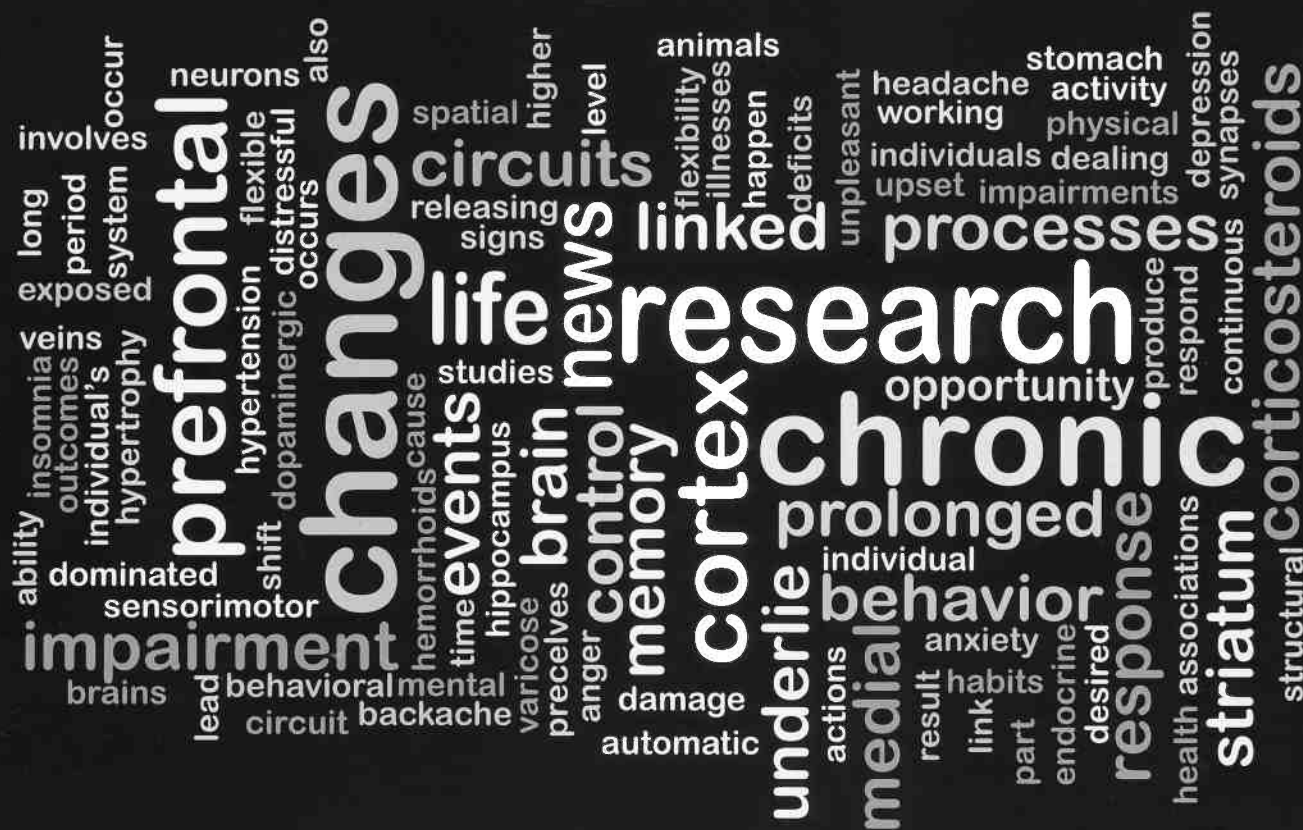
SUPPLEMENTO

ANNO 4 • NUMERO 1

THE JND

The Journal of
Neurodegenerative
Disorders

TRIMESTRALE
A CARATTERE
SCIENTIFICO



Insonnia nei soggetti affetti da demenza di grado lieve moderato

a cura **Dr. Giuseppe Sanges e Dr. Biagio Ciccone**

thenewway^{●■}

Insonnia nei soggetti affetti da demenza di grado lieve moderato

a cura **Dr. Giuseppe Sanges¹ e Dr. Biagio Ciccone²**

¹ *Neurologo, Dottore di ricerca in neuroscienze, ASL NA 3 SUD;*

² *Neurofisiopatologo, Ambulatorio ATHENA - Saviano (NA)*

KEYWORDS

• **Insonnia • Demenza • Anziano politrattato • Zolpidem • Flessibilità di dosaggio**

Introduzione

L'insonnia costituisce un problema clinico di rilievo nella popolazione generale. In particolare ci si riferisce sia alle condizioni, di frequente rilievo, di insonnia occasionale o "situazionale" che molti sperimentano in seguito ad eventi stressanti di ridotta durata ed intensità, sia alle condizioni consolidate, di tipo cronico, spesso associate a malattie del Sistema Nervoso Centrale in cui la possibilità di una genesi organica appare fortemente suggestiva. Al di là di condizioni rare ma esemplari, come l'Insonnia Familiare Fatale, malattia dovuta ad una mutazione genica di una proteina prionica, la maggioranza delle Malattie Degenerative dementigene si complica, nel decorso di malattia, con l'insonnia, così come si osserva spesso nei postumi di ictus (soprattutto talamico)^(1,2) e nei traumatizzati cranici.

La diagnosi differenziale deve, inoltre, escludere *in primis* i disturbi psicopatologici invariabilmente associati ad insonnia, come l'ansia e il disturbo da panico (in cui l'insonnia è caratteristicamente iniziale e lacunare), la depressione dell'umore (in cui vi può essere ipersonnia e/o insonnia lacunare con risveglio anticipato), il disturbo bipolare in fase maniacale - dove l'insonnia può essere totale nelle fasi di maggiore espressione maniacale o vi sono caratteristici risvegli precoci con estrema iperattività, in cui il paziente (caso unico in psicopatologia!) non si cruccia del disturbo del sonno - il disturbo post-traumatico da stress, caratterizzato da insonnia lacunare con risvegli accompagnati da intensa ansia-angoscia e marcata sintomatologia neurovegetativa (tachicardia, sudorazione, ipertensione) talora associati a episodi di *flash-back*.

Diagnosi differenziale (patologie da escludere)

- Ansia
- Disturbo da panico
- Depressione dell'umore
- Disturbo bipolare
- Disturbo post-traumatico da stress

Le strutture implicate nella generazione e nel mantenimento del sonno e della sua corretta architettura (alternanza delle fasi Non-REM/REM, micro risvegli, risveglio) sono molteplici (*locus caeruleus*, nuclei del rafe, sostanza reticolare, nucleo soprachiasmatico, pineale, talamo) ed è verosimile un loro coinvolgimento nell'insonnia, come discusso in precedenza in merito all'aspetto clinico-sintomatologico, per esempio nel post-ictus o nelle malattie demielinizzanti, oppure nel corso dei processi abiotrofico-degenerativi^(1,3,4). Molti studi recenti sono incentrati sul ruolo della atrofia del Nucleo

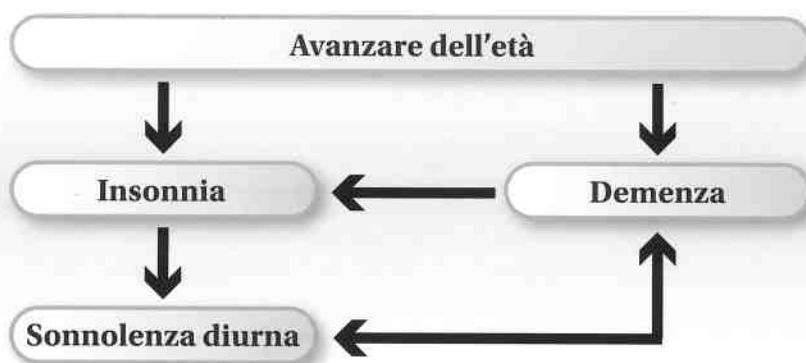
Sopra-chiasmatico nella Demenza di Alzheimer, quale fattore cardine dei complessi disturbi del sonno osservati in corso di demenza^(1,5). Già nel procedere dell'età verso la senilità fisiologica si verifica generalmente una progressiva riduzione quantitativa del sonno: si va dalle 7-9 ore di media dell'adulto alle 3-5 dell'ottuagenario, sovente unitamente ad una frammentazione del sonno di tipo lacunare e alla sonnolenza diurna^(3,4,6). Questo fenomeno potrebbe essere il portato di una progressiva diminuzione di funzione (su base involutivo-atrofica) delle strutture troncali, talamo-ipotalamiche e della pineale⁽¹⁾.

Il fenomeno, se non tenuto presente, unitamente alla frequente abitudine, da parte dell'anziano, a recarsi a letto presto, sovente all'imbrunire, potrebbe indurre ad una errata diagnosi di insonnia da risveglio precoce: considerando, infatti, un ottantenne che va a letto alle 21, con un fabbisogno di sonno medio stimato di circa 5 ore, è del tutto normale che questi si desti alle 2 di notte.

La prevalenza dell'insonnia aumenta con l'età, interessando circa dal 25% al 35% degli anziani affetti da demenza in residenze sanitarie per anziani^(7,8). I disturbi del sonno sono, inoltre, strettamente associati a disturbi cognitivo-comportamentali in questa popolazione di pazienti e possono essere fattore di aumentata morbilità e mortalità, di sovraccarico di lavoro per il caregiver e, spesso, motivo di istituzionalizzazione.

C'è da tenere presente, però, che i dati attualmente disponibili in letteratura evidenziano che i disturbi del sonno non sono solo il risultato del processo di invecchiamento di per sé⁽⁹⁾ ma anzi sono significativamente aumentati nei soggetti affetti da demenza^(3,8).

Inoltre, uno studio del 2012 evidenzia che la sonnolenza diurna è un vero predittore di incidenza di demenza.⁽¹⁰⁾



Nonostante la frequenza del disturbo riscontrata nell'assistenza primaria di base, non esistono tutt'oggi linee guida univoche, basate sull'evidenza, che guidino la condotta terapeutica del clinico.

Trattamento

I farmaci ad impronta sedativo-ipnoinducente sono largamente prescritti, in questa tipologia di soggetti, ma sono associati spesso a significativi effetti collaterali indesiderati e presentano efficacia limitata nel tempo. Anche se sono stati proposti trattamenti non farmacologici, ancillari, quali la fototerapia, l'esercizio fisico calibrato, l'osservazione delle regole per l'igiene del sonno, il loro impiego è fortemente condizionato dal grado di compromissione cognitiva, dalla presenza di una eventuale condizione psicopatologica associata (sundowning, disordini bipolari) e dalla capacità/disponibilità del caregiver alla loro attuazione pratica^(11,12).

Gli ipnoinduttori non-benzodiazepinici, come lo zolpidem, vengono consigliati, già da tempo, come farmaci di prima scelta nel trattamento dei disturbi del sonno nell'anziano. Inoltre i composti fitoterapici e altri preparati ipnotici giocano un ruolo secondario in tali terapie^(13,14).

Esistono evidenze dell'efficacia di zolpidem nel trattamento dei disturbi nei soggetti affetti da Demenza di Alzheimer⁽¹⁵⁾: in letteratura, la maggioranza dei pazienti appare rispondere positivamente e con buona tollerabilità alla dose media di 10 mg al momento di coricarsi. Una delle principali caratteristiche da tenere in considerazione nel caso di somministrazione di un ipnoinducente ad un paziente anziano affetto da demenza è l'emivita di eliminazione^(10,16).

Farmacocinetica dei farmaci benzodiazepinici e non-benzodiazepinici utilizzati come ipnotici

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

Zolpidem, per tale motivazione, può rappresentare una valida strategia terapeutica: la sua massima concentrazione plasmatica viene raggiunta, infatti, in circa 90 minuti, mentre l'eliminazione avviene in media con un'emivita di 2,5 ore.

Pertanto, scegliere ipnotici con emivita breve, può coincidere con una minore concentrazione plasmatica di farmaco e conseguentemente una minore insorgenza di fenomeni di *hangover*⁽¹⁶⁾. In aggiunta a quanto detto, i farmaci ipnotici a lunga emivita possono essi stessi comportare un aumento del rischio di insorgenza di demenza.⁽¹⁰⁾ A tal proposito, nello studio di Pin-Liang e colleghi (2012) viene suggerito che l'utilizzo di tali ipnotici sia benzodiazepinici che non benzodiazepinici in pazienti con insonnia a lungo termine, in particolare, può rappresentarne un fattore di rischio. D'altra parte, tra questi pazienti, quelli con un'età compresa tra 50 e 65 anni possiedono un rischio maggiore di insorgenza di demenza rispetto ai pazienti ultrasessantacinquenni. Ciò può dipendere dal fatto che gli anziani, in quanto tali, sono già ad alto rischio di demenza, pertanto l'effetto degli ipnotici non è significativo in tale gruppo.

Alcune delle motivazioni di tali evidenze vanno ricercate anche nella struttura farmacologica. I farmaci non benzodiazepinici, come zolpidem, funzionano con un meccanismo neurale simile a quello delle benzodiazepine classiche. Legano lo stesso sito del recettore per il GABA A ma differiscono per la loro struttura chimica e per il peculiare profilo neurofarmacologico⁽¹⁶⁾. I recettori GABA A hanno struttura pentamerica e possono comprendere 19 subunità (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π , e ρ 1-3). Il sito di legame per le benzodiazepine si pensa sia associato con le subunità α e γ . Il sottotipo recettoriale BZ1, definito dal punto di vista farmacologico, sembra corrispondere con i recettori GABA A che contengono le subunità α 1, mentre il sottotipo BZ2 è più eterogeneo e corrisponde ad i recettori GABA A che contengono subunità α 2, α 3, o α 5.

I recettori GABA A contenenti differenti subunità mostrano una distribuzione eterogenea nel cervello e ciò suggerisce che differenti sottotipi recettoriali corrispondano a differenti azioni. Nel caso la preponderanza di attività sedativa o ipnotica degli agonisti benzodiazepinici può essere determinata dal rapporto BZ1 / BZ2⁽¹⁶⁾.

Un'altra motivazione alla base di un ridotto rischio di effetti collaterali che zolpidem può vantare rispetto ad alcune benzodiazepine può dipendere da basso rischio di interazioni farmacologiche⁽¹⁶⁾. Infatti, circa il 60% di zolpidem è metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4, il restante 40% dagli isoenzimi CYP1A2, CYP 2C19, CYP2C9 E CYP2D6.

Tale profilo metabolico può ridurre il rischio di interazioni farmacologiche e di sovra-sottodosaggi dovuti a polimorfismi genetici rispetto agli altri ipnotici come triazolam, che viene metabolizzato solo dal CYP3A4⁽¹⁶⁾.

Questo aspetto è particolarmente importante nei pazienti anziani in quanto politrattati.

È da tenere presente, inoltre, che la gestione farmacologica globale di questi pazienti necessita di flessibilità in termini di durata e posologia. Le formulazioni in gocce possono rappresentare una ragionevole risposta a tale bisogno, in quanto permettono un'agevole precisione nella gestione della dose somministrata e della titolazione in uscita di terapia.

Conclusioni

I pazienti affetti da demenza di grado lieve moderato, hanno, spesso, anche comorbilità con l'insonnia. Nondimeno la sonnolenza diurna può essere un fattore predittivo per l'insorgenza di demenza. In quanto prevalentemente anziani e politrattati, questi pazienti necessitano di strategie terapeutiche efficaci, maneggevoli e ben tollerate anche in termini di interazioni farmacologiche.

Zolpidem, un ipnoinducente non benzodiazepinico a breve emivita, è più selettivo per le subunità dei recettori per il GABA responsabili del solo effetto ipnoinducente. Questa caratteristica può contribuire, in ultima analisi, ad una minore incidenza di effetti collaterali derivante dall'attivazione allosterica dei siti recettoriali responsabili dell'effetto sedativo. Zolpidem è disponibile in varie formulazioni in Italia. Si può ragionevolmente ritenere che la formulazione in gocce possa permettere una maggiore flessibilità di dosaggio, rendendo più agevole la gestione globale dell'insonnia anche in tali pazienti.

Bibliografia

- 1) Jan JE et al. The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. *J of Pineal Res.* 2009; 46: 1-7
- 2) Hermann DM et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke* 2008; 39: 62-68
- 3) Fetveit A et al. Sleep duration during the 24-hour day is associated with the severity of dementia in nursing home patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 945-950
- 4) Van Someren EJW. Improving actigraphic sleep estimates in insomnia and dementia: how many nights? *J Sleep Res* 2007; 16: 269-275
- 5) Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders. Pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs* 2001; 15 (4): 311-328
- 6) Cochrane A et al. Association between circadian rhythms, sleep and cognitive impairment in healthy older adults: an actigraphic study. *J Neural Transm* 2012; 119: 1233-1239
- 7) Neikrug AB et al. Sleep disturbances in nursing homes. *J Nutr Health Aging* 2010; 14 (3): 207-211
- 8) Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007; 8: 27-34
- 9) Auger R et al. An Informative and Practical Overview of Sleep Problems Among Patients with Neurodegenerative Disorders
- 10) Pin-Liang C et al. Risk of Dementia in Patients with Insomnia and Longterm Use of Hypnotics: A Population-based Retrospective Cohort Study *PLOS One* DOI: 10.1371/journal.pone.0049113
- 11) Shub D et al. Non-pharmacologic treatment of insomnia in persons with dementia. *Geriatrics* 2009; 64 (2): 22-26
- 12) Sullivan SC and Richards KC. Predictors of circadian sleep-wake rhythm maintenance in elders with dementia. *Aging & Mental Health* 2004; 8 (2): 143-152
- 13) Wiegand MH. Drug treatment of sleep disorders in the elderly. *Internist* 2003; 44 (9): 1187-1192
- 14) Jarry C et al. Beneficial effects of zolpidem for dementia. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (11): 1808
- 15) Cotroneo A et al. Effectiveness and safety of hypnotic drugs in the treatment of insomnia in over 70year old people. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 1: 121-124
- 16) Obayashi K et al. Risk of falling hypnotic drugs. *Drugs R D* 2013; 13: 159-164