

Stress e Insonnia

Claudio Mencacci¹, Giancarlo Cerveri², Lucia Volonteri¹

¹ Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze (DSMD), ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ² DSMD, ASST di Lodi

Un uomo può sopportare molto,
finché può sopportare se stesso.
Può vivere senza speranza, senza amicizie
senza libri ... senza musica ...
anche senza luce.
Ma un uomo non può vivere senza dormire
Munthe

Lo stress (tensione) in quanto tale costituisce una reazione dell'individuo a eventi esterni (una problematica familiare o scolastica o lavorativa) o interni all'organismo (una condizione di dolore fisico come una malattia internistica debilitante).

In ambito medico si considera stress, ogni causa (fisica, chimica, psichica, ecc.) capace di esercitare sull'organismo, con la sua azione prolungata, uno stimolo dannoso, provocandone di conseguenza la reazione; come tensione nervosa, logorio spesso non avvertito dal soggetto ma ugualmente dannoso. Esso può tradursi in un disturbo psichiatrico vero e proprio quando le condizioni di accumulo della tensione all'evento perturbante interrompono un equilibrio precedente del soggetto. In tali casi si può osservare l'insorgenza di disturbi di ansia o depressivi. Tale condizione si verifica attraverso processi di modificazione della plasticità cerebrale, che implicano ampie e diffuse modificazioni delle connessioni tra i neuroni. Dal punto di vista biologico è stato osservato come nella genesi della patologia da stress siano implicate alcune strutture cerebrali, ad esempio la corteccia prefrontale e l'amigdala, oltre che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Lo stress cronico, prolungato nel corso del tempo è spesso quello che produce le maggiori modificazioni nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Se ad esempio stress acuti sono in grado di produrre condizioni patologiche solo nel caso di eventi

di intensità elevatissima (vedi il disturbo post traumatico da stress). Nelle esposizioni croniche allo stress anche stimoli a bassa intensità sono sufficienti a produrre modificazioni rilevanti nell'organizzazione del SNC e condizioni patologiche gravi e persistenti. Verosimilmente la mediazione tra stress e corpo è mediata dai neuroni della regione ippocampale e corticale che subiscono modificazioni più evidenti a seguito di un'eccessiva esposizione a cortisolo. Quest'ultimo, definito ormone dello stress, viene prodotto a livello surrenalico tramite attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) secondo una secrezione circadiana che vede un picco nelle prime ore del mattino e un nadir nelle prime fasi di sonno notturno. Lo stress induce un'alterazione nell'omeostasi di questo sistema e dell'attività dei neurotrasmettitori monoaminergici per consentire un adattamento alle modificazioni ambientali. Il mediatore principale di queste risposte adattative è rappresentato dal cortisolo, la cui produzione viene fisiologicamente regolata da un meccanismo a feedback negativo a livello dell'ippocampo, grazie al quale i livelli dell'ormone si riducono con la scomparsa dello stressor. Tuttavia quando lo stimolo perturbante risulta persistente si perde la fisiologica capacità di regolazione inducendo una situazione di permanente ipercortisolemia. Un eccessivo livello di cortisolo produce effetti negativi a livello dei sistemi immunitario, cardiovascolare, endocrino e nervoso centrale. Lo stress cronico produce anche frequenti alterazioni nei meccanismi dell'addormentamento e nel mantenimento del sonno. La riduzione delle ore di sonno che ne consegue ha un effetto significativo sul SNC amplificando il rischio di sviluppare altre patologie psichiatriche. È anche per tale motivo che con sempre maggiore frequenza si osser-

va come condizioni di vita a elevato stress (comuni in molti contesti attuali) contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia e depressivi. La prevalenza dei disturbi affettivi comuni risulta molto elevata. Ogni anno circa il 12% della popolazione presenta disturbi di ansia clinicamente significativi, il 7% di insonnia e il 5% di depressione maggiore. Sono numeri elevatissimi e il contesto della Medicina Generale è il primo e il più importante filtro per il riconoscimento e il trattamento di queste condizioni. In oltre il 50% dei casi è l'unico contatto con il servizio sanitario a cui questi pazienti accedono. La riduzione della quantità e qualità del sonno è spesso il primo segnale di un percorso che si origina frequentemente dal riscontro di una patologia somatica acuta (ad es. infarto, ictus) o cronica (ad es. diabete, pneumopatia, patologie autoimmuni ecc.) o da altre condizioni di sofferenza (abuso di alcool, problematiche economiche per problemi correlati al gioco d'azzardo). L'esito del percorso è invariabilmente la patologia psichiatrica. Senza sonno non c'è salute mentale: questo risulta evidente dalle correlazioni tra insonnia, esordi e mantenimento di disturbi psichici in tutte le età. I disturbi del sonno precedono, accompagnano e seguono moltissimi disturbi mentali in tutte le loro fasi. In particolare le donne ne sono maggiormente esposte dal momento che presentano una naturale vulnerabilità correlata alle modificazioni ormonali che le accompagnano in tutte le fasi della loro vita.

I disturbi del sonno

I disturbi del sonno rappresentano un problema spesso misconosciuto, sottodiagnosticato e non adeguatamente trattato. L'insonnia è definita come percezione

soggettiva di difficoltà nella fase di addormentamento e/o di persistenza del sonno nonché di scarsa qualità di riposo; da sintomo diventa una vera e propria patologia quando si associa a significativo distress e riduzione della funzionalità in importanti aree, quali quella sociale e lavorativa. Come dimostrano i dati prodotti in letteratura, i disturbi del sonno hanno maggiore incidenza nelle donne rispetto agli uomini, rappresentando un problema diffuso ed estremamente rilevante soprattutto dopo la comparsa del menarca.

Poiché dal sonno sono regolati i più importanti ritmi biologici cardiovascolari, neuroendocrini e riproduttivi, un'alterazione in termini quantitativi e qualitativi di tale funzione, reiterata nel tempo, produce rilevanti effetti sull'equilibrio psico-fisico della persona, compromettendone l'efficienza funzionale globale, sino a predisporre all'insorgenza di patologie organiche e psichiche nonché di disturbi della fertilità.

Gli effetti cumulativi a lungo termine dell'alterazione della durata del sonno e degli altri disturbi del sonno sono stati associati anche a deficit cognitivi significativi (in assenza di sintomi depressivi) con riscontri nelle aree della attenzione, *working memory*, memoria episodica, *problem solving*. L'impatto negativo dell'insonnia sulla funzionalità cognitiva può riconoscere diversi fattori causali, tra cui l'alterazione della microstruttura del sonno, l'associazione con sintomi depressivi, affaticamento e ansia diurne. Numerose osservazioni concordano nel sostenere anche una forte associazione tra insonnia e disregolazione emotiva (ad es. reattività, labilità emotiva, oscillazioni timiche, rabbia).

Terapia farmacologica dell'insonnia

I trattamenti farmacologici disponibili per l'insonnia sono numerosi, sicuramente i più conosciuti sono le benzodiazepine (BDZ), dotate di attività ansiolitica, ipnotico-sedativa, miorelassante e anticonvulsivante. Questo nutrito gruppo di molecole ha proprietà farmacodinamiche sovrapponibili, viene suddiviso in base all'emivita: *breve* (< 10 ore: triazolam 3 ore e brotizolam 7 ore), *intermedia* (10-30 ore: alprazolam, lorazepam, lormetazepam,

tutte con emivita tra 10 e 20 ore; oxazepam) e *lunga* (> 30 ore: flunitrazepam; flurazepam; diazepam, i cui metaboliti attivi superano le 100 ore; clonazepam) o in funzione del metabolismo (ossidativo di nitroriduzione e di idrossilazione o di glucoronazione).

Le BDZ riducono la latenza del sonno e aumentano il tempo totale del riposo; la loro durata d'azione è puramente correlata all'emivita relativa di eliminazione. La possibile persistenza di sonnolenza diurna è correlata alle caratteristiche farmacocinetiche della molecola utilizzata. Più recentemente sono stati commercializzati un gruppo di agonisti non benzodiazepinici (zaleplon, zolpidem e zopiclone) del recettore GABAA (lo stesso su cui sono attive anche le BDZ).

Se si decide di trattare il paziente insonne con un ipnotico, è preferibile somministrare un farmaco BZD a *intermedia-breve emivita* per os (compresse o gocce), ma che consente di coprire il tempo del disturbo del sonno. Le gocce consentono di personalizzare meglio la terapia, soprattutto negli anziani, e di ridurre più facilmente la dose, inoltre sono assorbite più velocemente e hanno un effetto più rapido delle compresse.

Il maggior problema della formulazione farmacologica in gocce è la sua maggior esposizione ad aggiustamenti da parte del paziente stesso con fenomeni di sovra o

sottodosaggio più frequenti. In diversi casi il trattamento farmacologico necessita di proseguire nel tempo per mantenere la sua efficacia: soggetti sofferenti di insonnia cronica spesso trovano giovamento da una terapia continuativa con BZD. È attualmente superata la convinzione che utilizzo cronico di BZD sia invariabilmente associato allo sviluppo di dipendenza e tolleranza come dimostrato nella review di Kramer.

Le Linee Guida del NICE sull'uso degli agonisti non benzodiazepinici affermano che gli studi di confronto con le BDZ sull'insonnia mostrano differenze molto limitate e clinicamente non significative, e concludono che non c'è evidenza di efficacia a favore di queste nuove molecole; pertanto, come prima scelta viene indicato il farmaco con il costo più basso (cioè le BDZ). L'*European Medicine Agency* (EMA) ha emanato recentemente (aprile 2014) una nuova raccomandazione per minimizzare il rischio di alterata capacità nella guida e prontezza mentale nel mattino successivo all'assunzione di zolpidem, e afferma di non superare la dose di 10 mg (5 mg nell'anziano). Questo problema sull'uso di zolpidem era già stato evidenziato da Lai et al. della Mayo Clinic su 8.188 pazienti trattati per lungo termine: è stato osservato infatti un notevole aumento del rischio di incidenti, di traumi cerebrali e di fratture.

FIGURA 1.
Tempo di addormentamento lormetazepam vs zopiclone vs placebo.

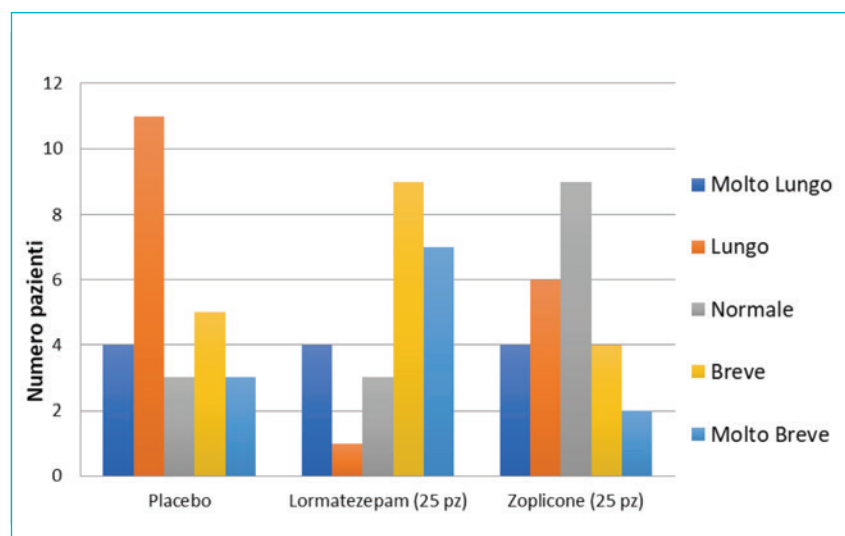
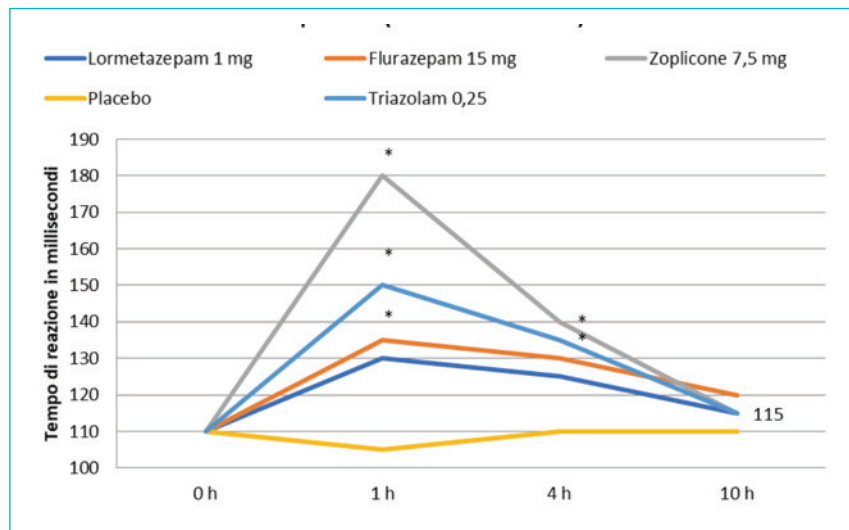


FIGURA 2.

Tempi di reazione dopo somministrazione (in ore) di BDZ, zopiclone e placebo (* $p < 0,5$ vs placebo).



Ruolo di lormetazepam nella terapia ipnoinducente

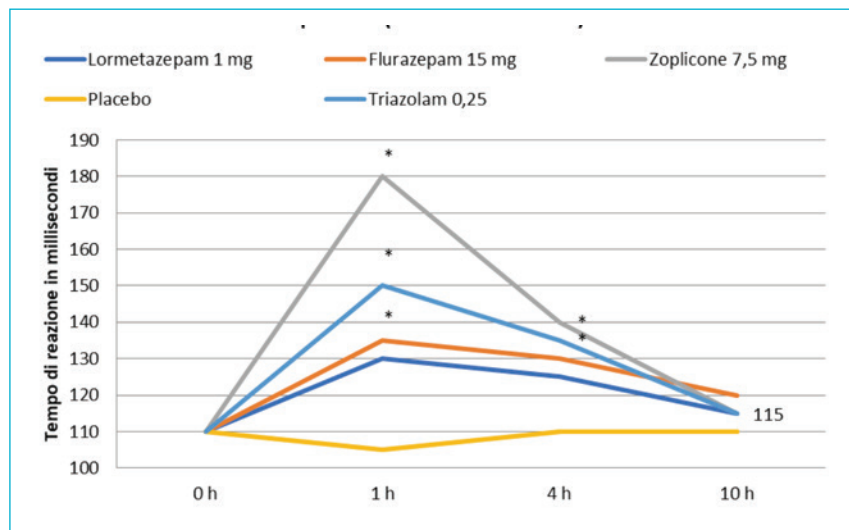
Lormetazepam è una BDZ ipnotica, priva di metaboliti attivi caratterizzata da elevata e simile affinità ed efficacia su differenti sottotipi di recettori e una emivita di 8-10 ore. Queste peculiarità farmacodinamiche e farmacocinetiche conferiscono alla molecola la marcata capacità di indurre e mantenere il sonno senza risvegli notturni

o mattutini precoci. Viene rapidamente assorbito dopo assunzione orale con una emivita che ne consente una azione stabile e duratura per i tempi di addormentamento e di sonno.

In termini clinici diretti la rapidità di azione si traduce in un tempo di addormentamento più breve rispetto a placebo e zopiclone (Fig. 1), inoltre si caratterizza per la sua efficacia nel ridurre significativamente il numero di risvegli notturni (Fig. 2).

FIGURA 3.

Numero di risvegli di durata superiore a tre minuti dopo somministrazione di terapia ipnoinducente o placebo.



L'efficacia terapeutica di lormetazepam si accompagna a sicurezza di impiego in quanto non comporta nella giornata successiva alterazioni delle abilità individuali non mostrando effetti su memoria e vigilanza (Fig. 3). La molecola possiede, come tutte le BDZ, una bassissima tossicità sia acuta che cronica. Pur essendo sempre preferibile come con tutte le BDZ una terapia a breve termine, l'utilizzo di lormetazepam anche per lunghi periodi è plausibile e se prescritto secondo un corretto e appropriato razionale non indurrà effetti collaterali marcati.

Conclusioni

Si può affermare che l'esperienza accumulata in 60 anni di impiego consente di fornire indicazioni sufficientemente precise per un uso appropriato di BDZ, che ottimizzi il rapporto tra efficacia e tollerabilità secondo un possibile schema riassumibile:

- ricorso alla dose minimo efficace;
- individuazione del trattamento in relazione a peculiare caratteristiche del quadro psicopatologico di base e alle proprietà farmacologiche della molecola assunta;
- trattamento elettivo limitato (4-8 settimane);
- somministrazione intermittente (nelle forma di ansia e insonnia resistenti);
- scoraggiare l'autogestione della terapia;
- sospensione graduale ed eventuale sostegno psicologico per i modesti fenomeni che compaiono all'interruzione del trattamento indipendentemente dalla loro origine (rebound, relapse o withdrawal).

Con queste accortezze applicata a tutte le prescrizioni psicofarmacologiche è possibile minimizzare gli effetti da sospensione e i rischi di dipendenza.

Bibliografia di riferimento

- Aguglia E, Minutolo G, Cannavò D. *Attualità clinico-farmacologiche sulle benzodiazepine*. Journal of Psychopathology 2012;18:177-182.
- Ancolio C, Tardieu S, Soubrouillard C, et al. *A randomized clinical trial comparing doses and efficacy of lormetazepam tablets or oral solution for insomnia in a general practice setting*. Hum Psychopharmacol 2004;19:129-34.

- Biggio G, editor. *Le benzodiazepine dalle molecole alla pratica clinica*. Springer Verlag 2000.
- Bosio A. European Review for Medical and Pharmacological Sciences Aprile 2003.
- Kramer M. *Hypnotic medication in the treatment of chronic insomnia: non nocere! Doesn't anyone care?* Sleep Med Rev 2000;4:529-41.
- Iudice A, Bonanni E, Maestri M, et al. *Lormetazepam effects on daytime vigilance, psychomotor performance and simulated driving in young adult healthy volunteers*. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40:304-9.
- López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. *The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. J Anxiety Disord 2011;25:554-62.
- Guerra P, Soto A, Carcas AJ, et al. *Comparison of lormetazepam solution and capsules in healthy volunteers: early exposure and drug pharmacokinetics*. Clin Drug Investig 2002;22:859-66.
- Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. *Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis*. Addiction 2009;104:13-24.
- Specia A. *Lormetazepam: il punto nella pratica clinica - 2004*.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
www.nice.org.uk/guidance.