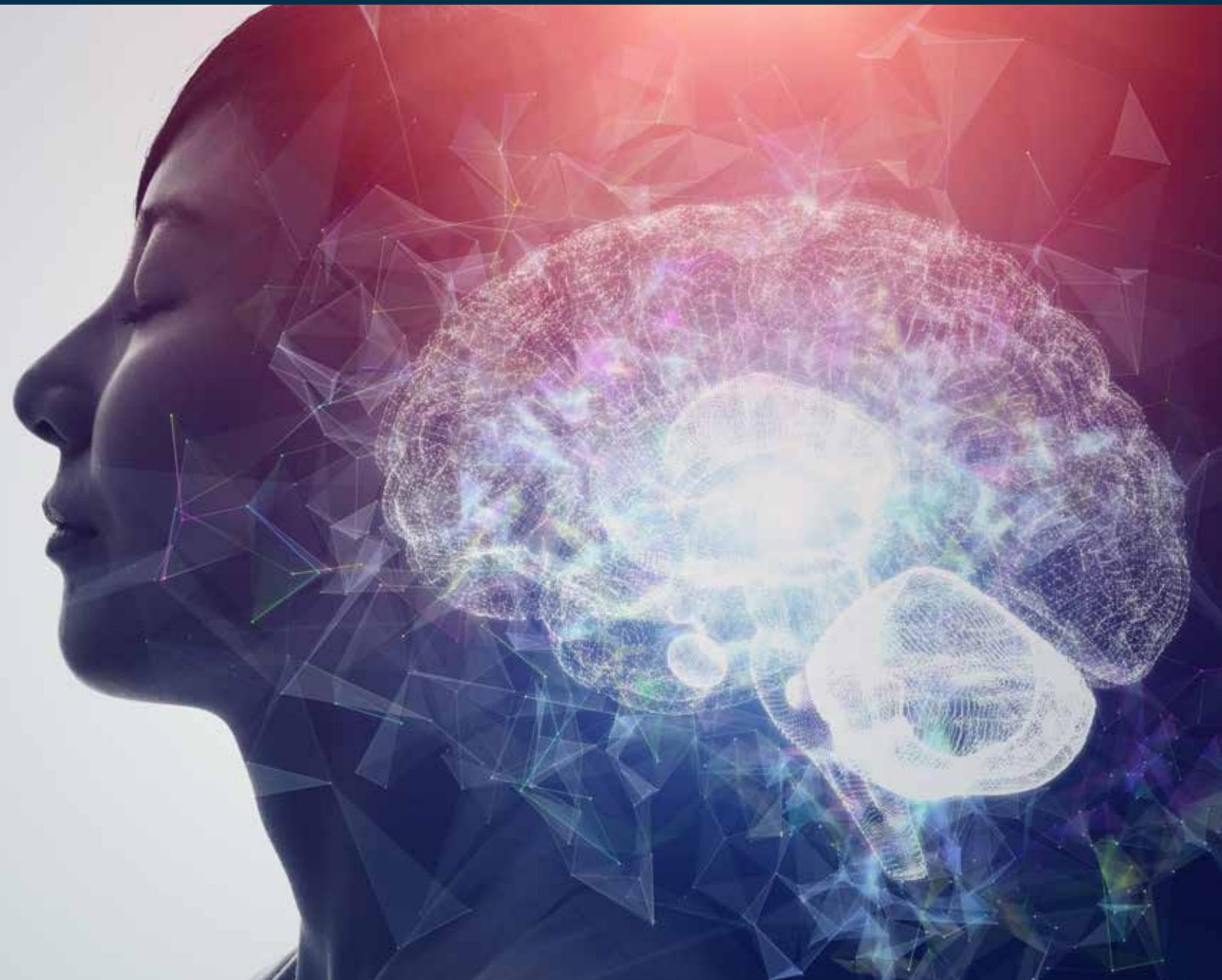


Quanto è importante l'architettura del sonno per la qualità del sonno?

Supportata da una sovvenzione indipendente concessa da Idorsia



Questa attività è rivolta a un pubblico statunitense ed europeo di medici di assistenza primaria, psichiatri, neurologi e infermieri.

L'obiettivo di questa attività è migliorare la comprensione dei partecipanti delle conseguenze di una perturbazione dell'architettura del sonno e dell'impatto delle terapie attuali ed emergenti.

Al termine di questa attività, i partecipanti:

- Acquisiranno conoscenze sui seguenti argomenti:
- Conseguenze di una perturbazione dell'architettura del sonno sulla fisiologia
- Impatto delle terapie con acido gamma-amminobutirrico (GABAergiche) sull'architettura del sonno
- Impatto degli antagonisti del recettore duale dell'oressina (DORA) sull'architettura del sonno

Docenti e dichiarazioni di conflitto d'interesse

In qualità di organizzazione accreditata da ACCME, Medscape, LLC richiede a tutti coloro che sono in grado di controllare i contenuti di un'attività formativa di divulgare tutte le relazioni finanziarie pertinenti con interessi economici. L'ACCME definisce le "relazioni finanziarie pertinenti" come relazioni finanziarie di qualsiasi importo, verificatesi negli ultimi 12 mesi, comprese le relazioni finanziarie di un coniuge o un convivente che potrebbero creare un conflitto di interessi.

Medscape, LLC invita gli Autori ad identificare i prodotti sperimentali o gli usi fuori etichetta di prodotti regolamentati dalla Food and Drug Administration statunitense alla prima menzione e, se del caso, nei contenuti.

Geert Mayer, MD

Professore associato
Dipartimento di Neurologia
Philipps-Universität Marburg
Marburg, Germania

Dichiarazione di conflitto d'interesse: Il professor Geert Mayer ha le importanti relazioni finanziarie di seguito:

- Consulente o collaboratore di: Janssen Pharma, Germania; Jazz Pharma, Oxford, Regno Unito; NLS Pharma, Svizzera
- Relatore o membro dell'ufficio comunicazioni per: Idorsia, Regno Unito; Jazz Pharma, Regno Unito

Göran Hajak, MD, PhD, MBA

Professore di Psicologia
Università di Regensburg
Direttore
Dipartimento di Psichiatria
Medicina psicosomatica e psicoterapia
Social Foundation
Bamberg, Germania

Dichiarazione di conflitto d'interesse: Göran Hajak, MD, PhD, MBA, ha i seguenti rapporti finanziari pertinenti:

- Consulente o collaboratore di: Heel; Idorsia; Janssen-Cilag; Jazz Pharmaceuticals; Recordati S.p.A.; Rovi; Sanofi; SERVIER
- Relatore o membro dell'ufficio comunicazioni per: Bristol-Myers Squibb Company; Gedeon Richter; H. Lundbeck A/S; Heel; Hexal; Idorsia; Janssen-Cilag; Jazz Pharmaceuticals, Inc.; Medau; Medfora; Medici; Neuraxpharm; Pfizer Inc.; Recordati S.p.A.; Repha; Rovi; Sanofi; Schwabe Pharmaceuticals; SERVIER; Zeller
- Ricercatore a contratto per: CGC-Consulting

Thomas Scammell, MD

Professore di Neurologia

Harvard Medical School

Boston, MA, Stati Uniti

Dichiarazione di conflitto d'interesse: Il dottor Thomas Scammell ha le importanti relazioni finanziarie di seguito:

- Consulente o collaboratore di: Avadel; Idorsia; Harmony Biosciences; Jazz Pharmaceuticals; Merck & Co., Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.
- Finanziamento della ricerca di: Harmony Biosciences; Jazz Pharmaceuticals; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Quanto è importante l'architettura del sonno per la qualità del sonno?

Architettura del sonno normale e impatto dei disturbi del sonno

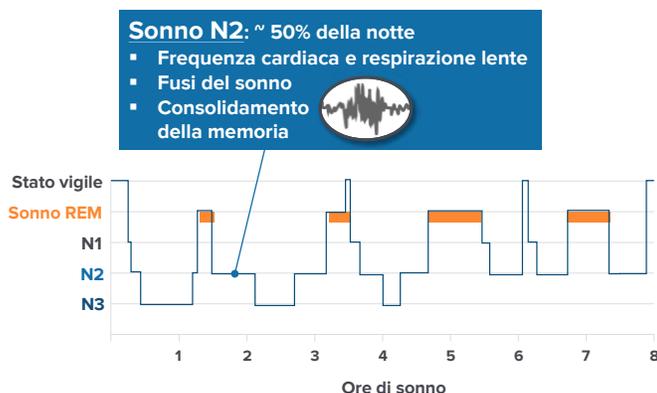
MODERATORE

Geert Mayer, MD:
Professore associato
Dipartimento di Neurologia
Philipps-Universität Marburg
Marburg, Germania

Salve, sono Geert Mayer, professore associato del Dipartimento di Neurologia della Philipps-Universität di Marburgo, in Germania. Benvenuti alla sezione "Quanto è importante l'architettura del sonno per la qualità del sonno?". Passeremo direttamente alla prima discussione, "Architettura del sonno normale e impatto dei disturbi del sonno."

Struttura del sonno

Sonno REM rispetto a quello non-REM e sistemi neurotrasmettitoriali del sonno

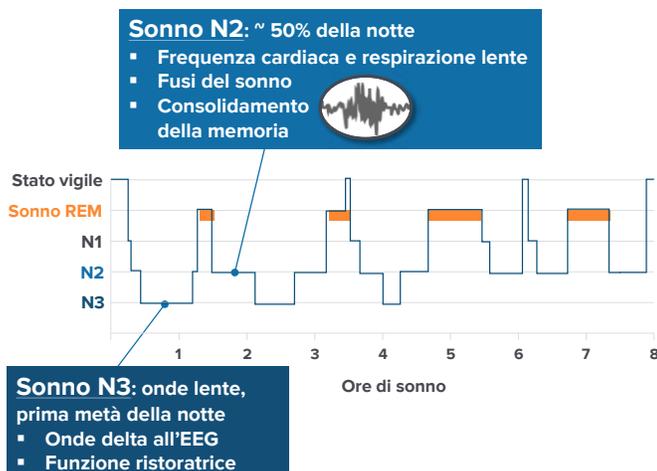


REM: movimento oculare rapido
HelpGuide. La scienza del sonno: fasi e cicli. <https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946>

Cosa è importante sapere sulla struttura del sonno? Il sonno si compone di sonno non REM e REM. La fase 2 del sonno non REM, come potete vedere qui, copre circa il 50% della notte. La frequenza cardiaca e la respirazione sono lente. Sono presenti fusi del sonno, che hanno una funzione di consolidamento della memoria.

Struttura del sonno

Sonno REM rispetto a quello non-REM e sistemi neurotrasmettitoriali del sonno



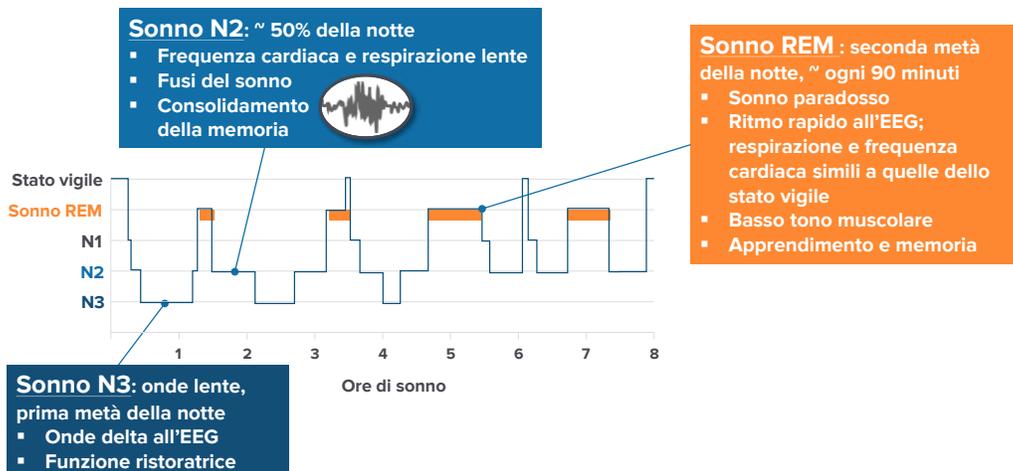
EEG: elettroencefalogramma; REM, movimento oculare rapido.

HelpGuide. La scienza del sonno: fasi e cicli. <https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946>

La fase 3 non REM è prevalente nella prima metà della notte, è costituita dal sonno a onde lente, presenta onde delta all'EEG e ha una funzione ristoratrice.

Struttura del sonno

Sonno REM rispetto a quello non-REM e sistemi neurotrasmettitoriali del sonno

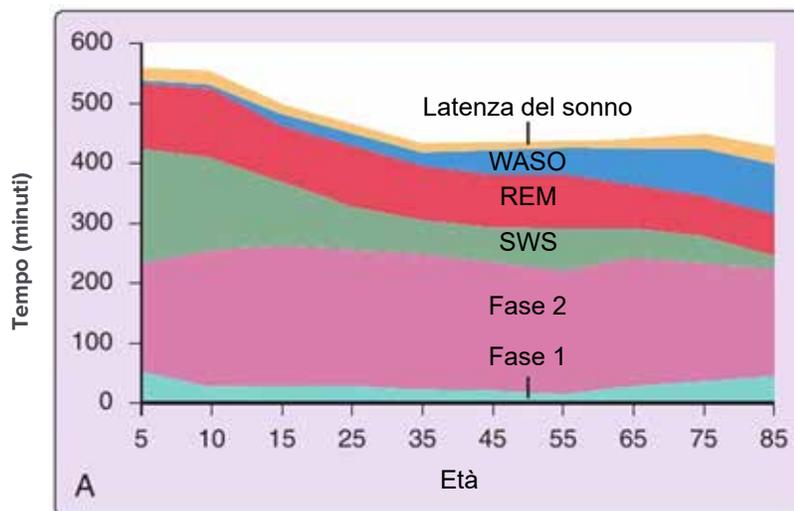


EEG: elettroencefalogramma; REM, movimento oculare rapido.

HelpGuide. La scienza del sonno: fasi e cicli. <https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946>

Infine, il sonno REM è prevalente nella seconda parte della notte ed è in aumento fino al mattino, quindi ci svegliamo sognando. Si presenta circa ogni 90 minuti ed è associato ai sogni e a un ritmo rapido all'EEG. È caratterizzato da una respirazione e una frequenza cardiaca simili a quelle dello stato vigile e da un tono muscolare basso, talvolta assente, e ha funzioni di apprendimento e di memoria.

Modifiche delle fasi del sonno nel corso della vita



SWS: sonno a onde lente; WASO: risveglio dopo l'inizio del sonno.
Ohayon MM, et al. Sleep. 2004;27:1255-1273.

Nel corso della vita, la durata e la composizione del sonno variano. Come si può vedere, dai 5 agli 85 anni abbiamo un aumento dei risvegli notturni. La quantità di sonno REM e di sonno a onde lente si riduce, mentre quella del sonno non profondo delle fasi 2 e 1 rimane la stessa.

Misure delle caratteristiche del sonno

Caratteristica	Unità
Inizio del sonno	min
Periodo dall'inizio del sonno alla fase REM	min
WASO	min
TST	min
% TST passato in NREM	%
% TST passato in REM	%
Indice di stimolazione	N. di stimolazioni/ora
Indice di PLM	N. di PLM/ora
Indice di apnea-ipopnea	N. di apnee o ipopnee/ora

NREM: movimento oculare non rapido; PLM: movimento periodico degli arti; TST: tempo totale di sonno.
Berry RB, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Versione 2.4. 2017.

Cosa è importante registrare riguardo al sonno? Dobbiamo conoscere il momento di inizio del sonno e quello di inizio del sonno REM; il tempo al risveglio notturno in minuti; il tempo totale di sonno e la quantità di sonno non REM e REM nell'ambito del tempo totale di sonno; l'indice di stimolazione, inteso come transizioni tra le fasi di sonno e le fasi di veglia durante la notte; il movimento periodico degli arti, che è importante da registrare per la sindrome delle gambe senza riposo; e l'indice di apnea-ipopnea, quando il sonno notturno è disturbato da ipopnee o apnee.

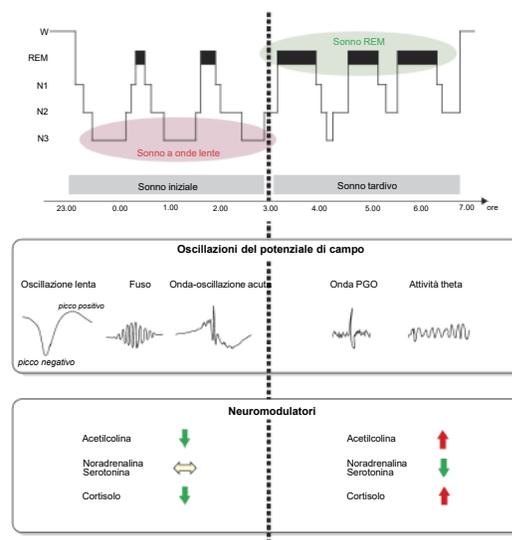
Fattori determinanti della memoria e del sonno

“I processi di formazione della memoria dipendente dal sonno nel sistema immunitario e nel sistema nervoso centrale condividono meccanismi comuni, che in entrambi i domini sembrano essere correlati al sonno a onde lente”

“Il sonno REM successivo può quindi essere coinvolto nel rinforzo delle rappresentazioni riattivate e riorganizzate a livello molecolare e sinaptico”

PGO, ponto-genicolo-occipitale [picco o onda all'EEG/alla PSG].
Rasch B, Born J. *Physiol Rev.* 2013;93:681-766.

Fasi del sonno



Il sonno e la memoria sono costituenti molto importanti, come avete sentito prima, dell'apprendimento, della memoria e delle funzioni cognitive.

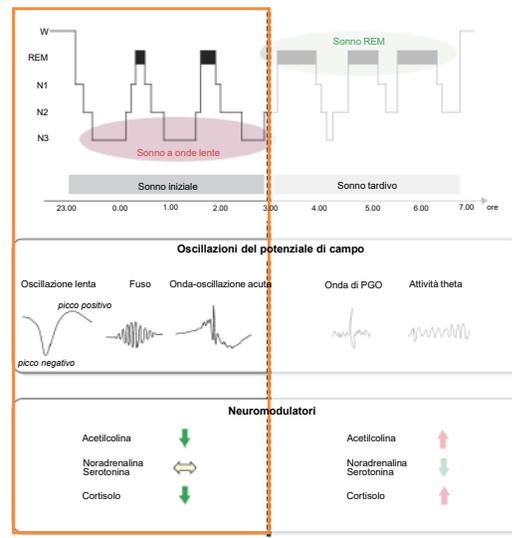
Fattori determinanti della memoria e del sonno

“I processi di formazione della memoria dipendente dal sonno nel sistema immunitario e nel sistema nervoso centrale condividono meccanismi comuni, che in entrambi i domini sembrano essere correlati al sonno a onde lente”

“Il sonno REM successivo può quindi essere coinvolto nel rinforzo delle rappresentazioni riattivate e riorganizzate a livello molecolare e sinaptico”

PGO, ponto-genicolo-occipitale [picco o onda all'EEG/alla PSG].
Rasch B, Born J. *Physiol Rev.* 2013;93:681-766.

Fasi del sonno



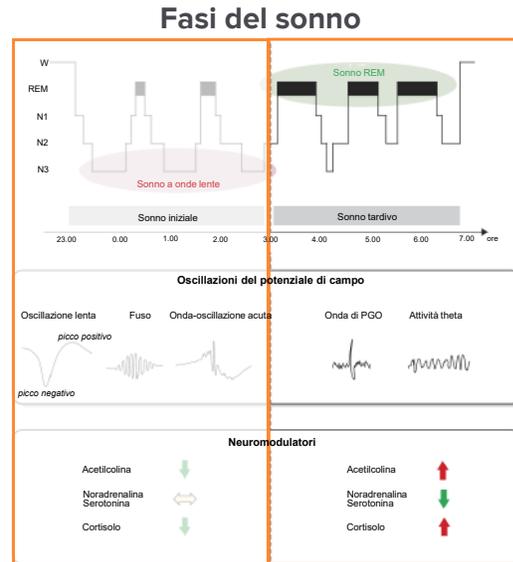
Sul lato sinistro del grafico abbiamo il sonno a onde lente. Il sonno a onde lente è costituito da fusi e oscillazioni, che trasformano la memoria e la consolidano durante la notte. E sul lato dei neurotrasmettitori si può osservare una riduzione dell'acetilcolina e del cortisolo. I processi di formazione della memoria dipendente dal sonno nel sistema immunitario e nel sistema nervoso centrale condividono meccanismi comuni, che in entrambi i domini sembrano essere correlati al sonno a onde lente.

Fattori determinanti della memoria e del sonno

“I processi di formazione della memoria dipendente dal sonno nel sistema immunitario e nel sistema nervoso centrale condividono meccanismi comuni, che in entrambi i domini sembrano essere correlati al sonno a onde lente”

“Il sonno REM successivo può quindi essere coinvolto nel rinforzo delle rappresentazioni riattivate e riorganizzate a livello molecolare e sinaptico”

PGO, ponto-genicolo-occipitale [picco o onda all'EEG/alla PSG].
Rasch B, Born J. *Physiol Rev.* 2013;93:681-766.



Nella parte destra del grafico, si può vedere il sonno REM. Anche il sonno REM presenta fusi, presenta inoltre onde ponto-genicolo-occipitali e produce un aumento del cortisolo e dell'acetilcolina. Il sonno REM successivo al sonno non REM, quindi, può essere coinvolto nel rinforzo delle rappresentazioni riattivate e riorganizzate a livello molecolare e sinaptico, e tanti saluti alle funzioni cognitive.

Conseguenze pratiche della perturbazione del sonno

Il consolidamento della memoria si verifica dopo 3 ore di sonno

Il consolidamento è decisamente migliore dopo un'intera notte di sonno^[a]

- La fase del sonno profondo è responsabile della memoria dichiarativa^[a]
- Il sonno REM è responsabile della memoria procedurale ed emotiva^[b]

Il consolidamento avviene dopo 60-90 minuti di sonno diurno^[a]

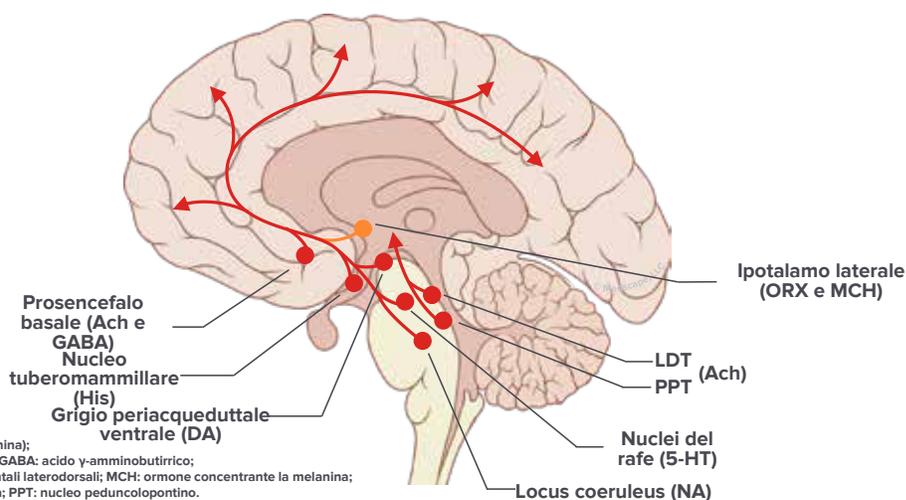
a. Feld GB, Diekelmann S. Psychol anteriore. 2015; 6: 622.
b. Groch S, et al. Neurobiol Learn Mem. 2015;122:122-130.

La privazione di sonno determina un peggioramento della codifica

Età = sonno meno profondo = apprendimento più lento^[a]

Quanto tempo richiede il consolidamento della memoria? Si verifica dopo 3 ore di sonno, ma è decisamente migliore dopo un'intera notte di sonno. E si ritiene che la fase del sonno profondo sia responsabile della memoria dichiarativa e quella del sonno REM della memoria procedurale ed emotiva. Tuttavia, è possibile consolidare la memoria anche con sonnellini diurni. Sono necessari almeno 60-90 minuti di sonno diurno. La privazione del sonno determina un peggioramento della codifica. È anche importante notare che l'avanzare dell'età implica meno sonno profondo, meno sonno a onde lente e apprendimento più lento.

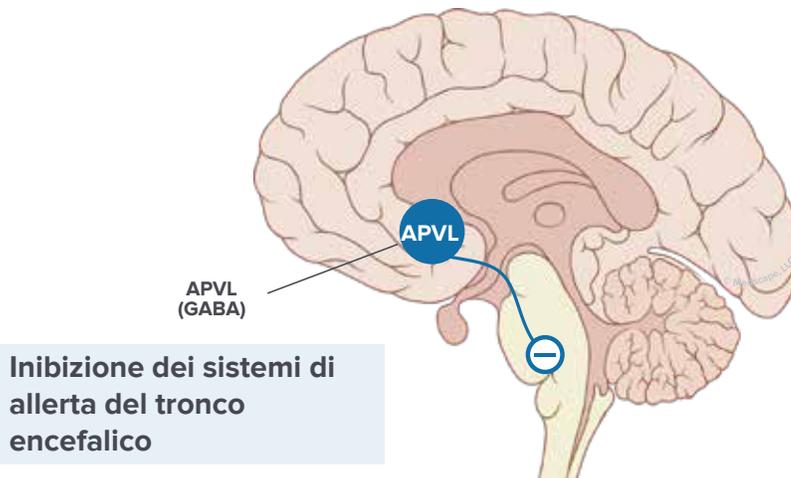
Vie di stimolazione chiave dal tronco encefalico alla corteccia



Cosa sappiamo riguardo ai sistemi trasmettitoriali principali del sistema di stimolazione? In questa rappresentazione del cervello si può vedere che il sistema di stimolazione proviene dalla periferia, attraversa il bulbo e quindi il ponte, e nel ponte di Varolio abbiamo i nuclei del rafe ed il locus coeruleus, che sono molto importanti per l'attivazione e la disattivazione del sonno REM. Tutte queste strutture hanno efferenze verso molte strutture cerebrali, i gangli della base e la corteccia cerebrale, che sono mediate anche dalle oressine.

Sistemi di promozione del sonno

Le vie dall'APVL al tronco encefalico innescano il sonno a onde lente

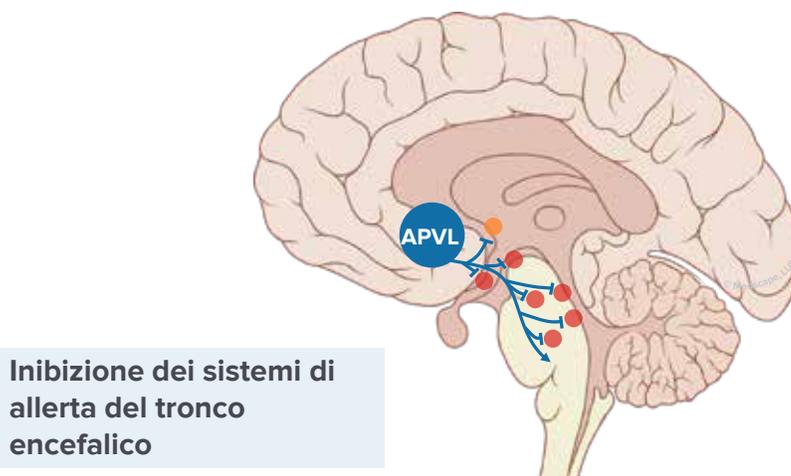


APVL: area preottica ventrolaterale
Saper CB, et al. Nature. 2005;437:1257-1263.

Invece, i sistemi di promozione del sonno hanno inizio nel nucleo preottico ventrolaterale, come si può vedere in quest'altra immagine.

Sistemi che favoriscono il sonno

Le vie dall'APVL al tronco encefalico innescano il sonno a onde lente



Area preottica ventrolaterale (APVL)
Saper CB, et al. Nature. 2005;437:1257-1263.

È GABAergico e attenua tutta l'attività dei sistemi noradrenergico e istaminergico, nonché di altri sistemi di allerta, rendendo possibile l'addormentamento, e inoltre influisce sul tono muscolare.

Impatto dei disturbi del sonno sull'architettura del sonno

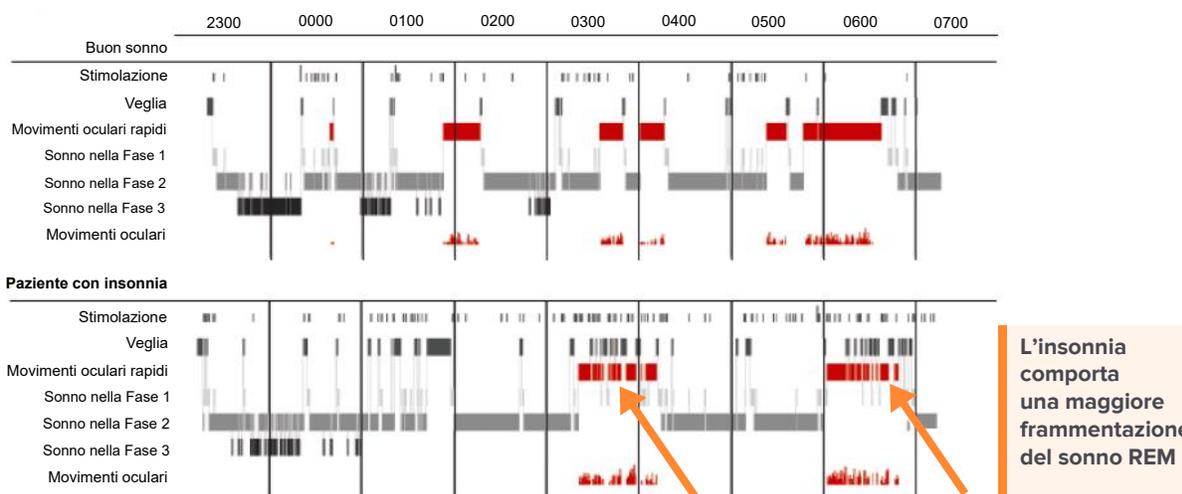
	Tempo di sonno totale	Frammentazione del sonno	Fasi del sonno
Apnee del sonno ^[a,b]	–	++	Aumento delle transizioni tra le fasi del sonno
Insonnia ^[c]	↓	++	Aumento delle transizioni tra le fasi del sonno Aumento delle microstimolazioni (particolarmente nella fase REM)
Sindrome delle gambe senza riposo ^[d]	↓	++	↓ NREM, ↓ REM
Malattia di Parkinson ^{[e]*}	↓	++	↓ N2%, ↓ NREM, ↓ REM %, ↑ N1%
Malattia di Alzheimer ^[f]	↓	+++	↓ N2%, ↑ N1%

*Secondo lo stadio e la gravità della malattia.

a. Swihart BJ, et al. J Clin Sleep Med. 2008;4:349-355; b. Ahuja S, et al. Nat Sci Sleep. 2018;10:255-269; c. Reimann D, et al. Lancet Neurology. 2015;14:547-558; d. Hornyak M, et al. Sleep. 2007;30:861-865; e. Zhang Y, et al. Sleep Med Rev. 2020;51:101281; f. Cai S, et al. Front Neurol. 2020;11:577126.

Per mostrare l'impatto dei disturbi del sonno sull'architettura del sonno, qui possiamo vedere alcuni esempi: apnee del sonno, insonnia, sindrome delle gambe senza riposo, malattia di Parkinson e malattia di Alzheimer. Come si può vedere, a parte le apnee del sonno, tutti questi disturbi mostrano una riduzione del tempo di sonno, un aumento della frammentazione del sonno, un incremento delle transizioni tra le fasi del sonno e una diminuzione del sonno non profondo, del sonno REM e della fase 3 del sonno non REM. Ciò indica che le funzioni cognitive sono compromesse.

L'insonnia determina alterazioni del sistema di stimolazione

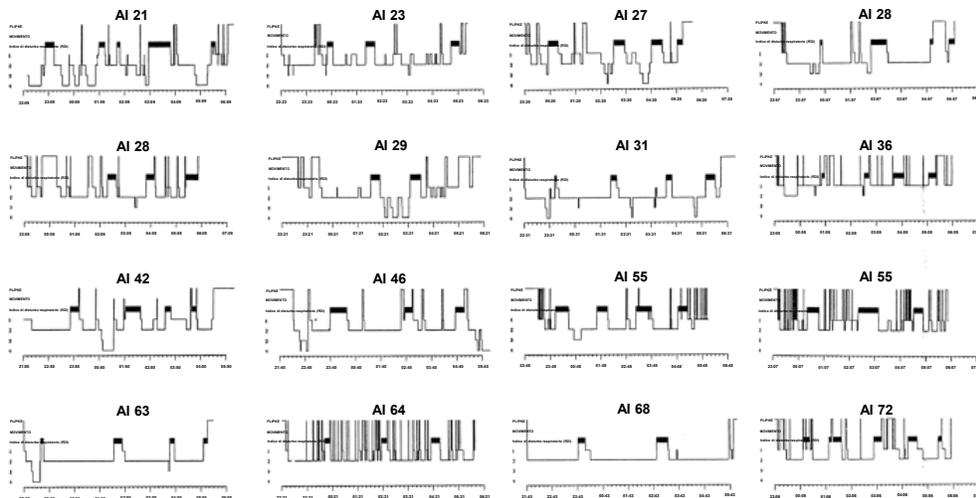


Reimann D, et al. Lancet Neurology. 2015;14:547-558.

Qui abbiamo un esempio di cosa accade quando si soffre di insonnia. Nel pannello superiore abbiamo un'architettura del sonno normale. Nel pannello inferiore abbiamo la rappresentazione di un paziente con insonnia. E come si può notare immediatamente nella parte superiore, il numero di stimolazioni è aumentato. La veglia è la seconda linea e vi è un aumento della veglia notturna. E la cosa più importante è che il sonno a onde lente nella parte più in basso del pannello inferiore è frammentato. E poi nella parte in rosso si può vedere che anche il sonno REM è frammentato.

Apnee ostruttive del sonno

Variazioni della struttura del sonno in funzione della gravità delle apnee (Indice di apnea-ipopnea/ora)



OSA, Apnee ostruttive del sonno.

Con l'aumentare della gravità delle OSA negli ipnogrammi, procedendo dalla parte superiore sinistra alla parte inferiore destra, aumenta anche la frammentazione del sonno

Qui possiamo vedere le variazioni che si manifestano quando si soffre di apnee del sonno. Ci sono ipnogrammi diversi. Nella parte superiore sinistra si può vedere un ipnogramma con un indice di apnea-ipopnea di 21. Sul pannello inferiore destro si può vedere un indice di apnea-ipopnea di 72. Quindi, procedendo dall'alto verso il basso si può vedere che il numero dei risvegli è aumentato, la frammentazione del sonno è aumentata e che c'è un deficit di sonno a onde lente, di sonno profondo.

Osservazioni conclusive



- **Gli stati comportamentali sono veglia, sonno NREM e sonno REM**
- **La polisonnografia definisce la fase del sonno in base ai tracciati EEG, alla neurofisiologia e alla psicologia**
- **La struttura del sonno varia nel corso della vita**
- **Un sonno sano dovrebbe avere una durata adeguata (circa 7 ore) e una quantità sufficiente di sonno NREM e REM**

Per sintetizzare, il comportamento dei mammiferi è costituito da veglia, sonno non REM e sonno REM. Il sonno viene registrato dalla polisonnografia, che definisce le fasi del sonno secondo i tracciati EEG, la neurofisiologia e la psicologia. La struttura del sonno varia nel corso della vita. Un sonno salutare deve avere una durata adeguata, circa 7 ore in Europa, e una quantità sufficiente di sonno non REM e REM.

Osservazioni conclusive



- Gli stati comportamentali sono veglia, sonno NREM e sonno REM
- La polisonnografia definisce la fase del sonno in base ai tracciati EEG, alla neurofisiologia e alla psicologia
- La struttura del sonno varia nel corso della vita
- Un sonno sano dovrebbe avere una durata adeguata (circa 7 ore) e una quantità sufficiente di sonno NREM e REM



- I disturbi del sonno possono alterare la struttura del sonno:
 - difficoltà di addormentamento e di mantenimento del sonno (ovvero, insonnia)
 - frammentazione del sonno (ovvero, OSA, sindrome delle gambe senza riposo, PLMS)
 - riduzione della durata del sonno
- Nei disturbi del sonno associati ad alcune patologie neurologiche (per es., le malattie di Parkinson e di Alzheimer), le variazioni degli schemi del sonno possono precedere la manifestazione della malattia

PLMS: movimenti periodici degli arti durante il sonno.

Molti disturbi del sonno possono determinare un'alterazione della struttura del sonno salutare con difficoltà di addormentamento e mantenimento del sonno, ad esempio l'insonnia; con frammentazione del sonno, per esempio le apnee ostruttive del sonno e la sindrome delle gambe senza riposo; con riduzione della durata del sonno. I disturbi del sonno associati ad alcune patologie neurologiche, ad esempio la malattia di Alzheimer e quella di Parkinson, sono associati a variazioni degli schemi del sonno che spesso precedono la comparsa delle patologie stesse.

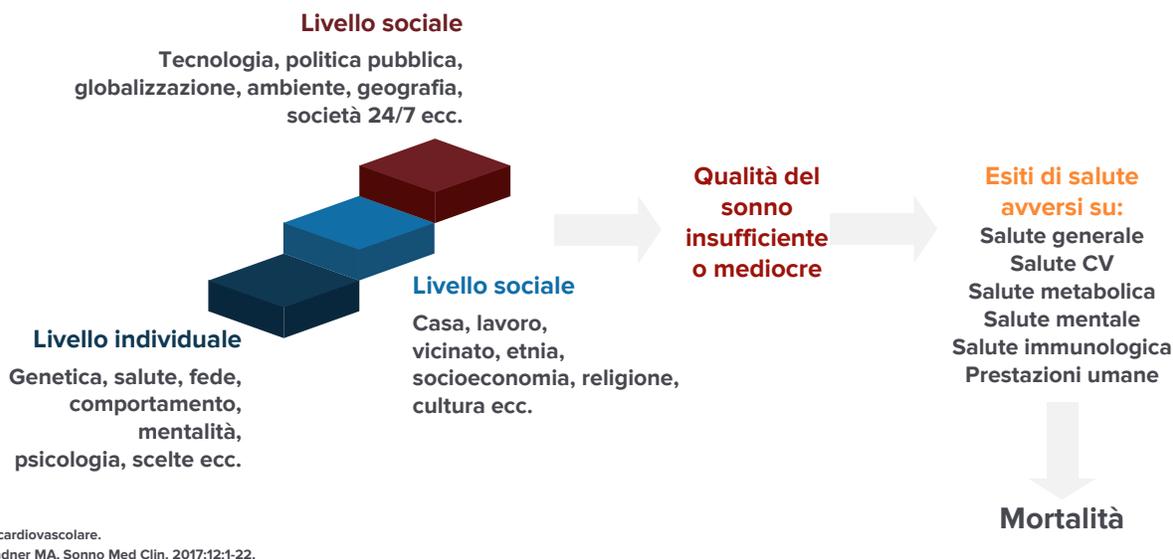
Effetti dei modelli di sonno perturbato

MODERATORE

Geert Mayer, MD:
Professore associato
Dipartimento di Neurologia
Philipps-Universität Marburg
Marburg, Germania

Salve, sono Geert Mayer, professore associato del Dipartimento di Neurologia della Philipps-Universität di Marburgo, in Germania. Benvenuti alla sezione "Effetti dei modelli di sonno perturbato".

Fattori esterni che influenzano la qualità del sonno



Quali sono i fattori esterni che influenzano la qualità del sonno? Da una parte abbiamo il livello sociale, ovvero da dove vengo e in che ambiente vivo, e – ancora – qual è la mia professione? In che modo funziona la mia famiglia? O anche quanto è grande il mio appartamento? Dall'altra parte, il livello individuale: quali sono le mie abitudini?

Un problema in questi ambiti può determinare una carenza di sonno, che nella società industriale è ubiquitaria, dato che si dorme meno di 7 ore per notte durante la settimana. E questo produce esiti sanitari avversi in campo endocrinologico, metabolico e cardiovascolare. E, infine, provoca un aumento della mortalità.

Rischi e comorbidità associati alla scarsità di sonno

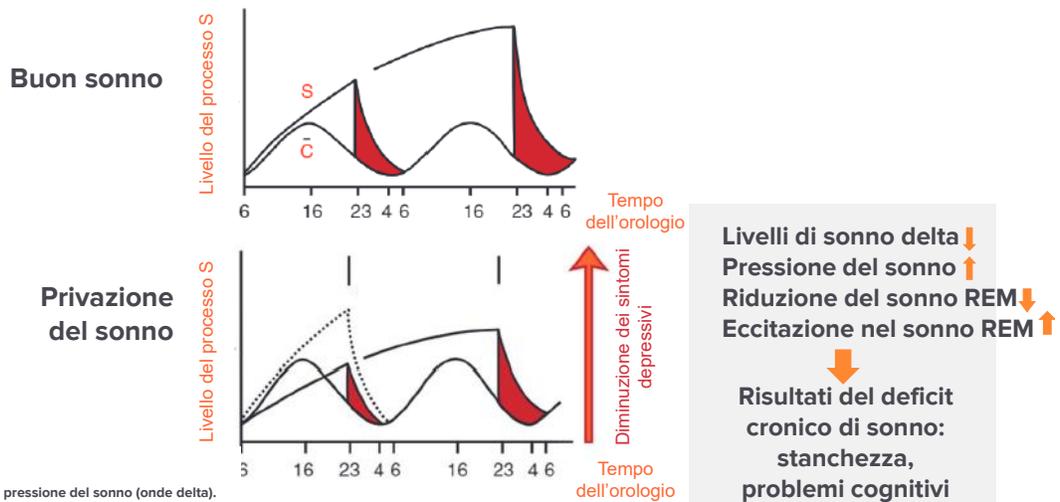


a. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.
b. Baglioni C, et al. EPMA J. 2011;2:287-293.

Un sonno di scarsa qualità è inoltre interconnesso a un più ampio funzionamento fisiologico, dato che l'insonnia è un fattore di rischio di molte altre patologie o eventi, quali la depressione maggiore, i disturbi d'ansia, la suicidalità, l'abuso di sostanze, i disturbi metabolici e cardiovascolari, e le cadute. Ed è interessante notare che l'incidenza della depressione è molto superiore negli insonni che nei controlli sani, con una percentuale del 13,1% rispetto al 4% nella popolazione generale.

Conseguenze del sonno notturno perturbato

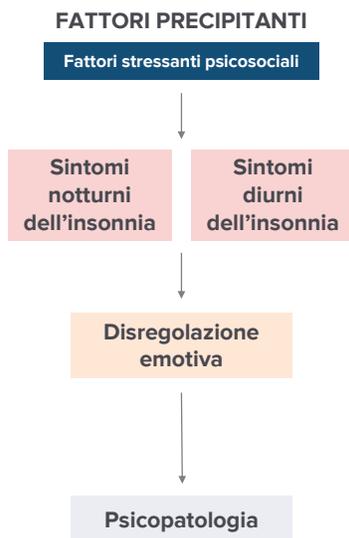
Modello del doppio processo della privazione del sonno e della depressione



C: ritmicità circadiana; S: pressione del sonno (onde delta).
Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Quali sono le conseguenze di un sonno notturno disturbato? Prima di tutto, dobbiamo comprendere il meccanismo fisiopatologico o il meccanismo fisiologico di base. Abbiamo un ritmo circadiano di 24 ore. Durante il giorno, come si può vedere, circa alle 16:00 il sonno inizia ad accumularsi, come misurato nel sonno a onde lente, quindi declina a un certo livello e ci si addormenta. Pertanto, in caso di privazione del sonno, come si può osservare sul lato destro, la pressione del sonno aumenta. Il risultato finale è una riduzione dei livelli di sonno delta, un aumento della pressione del sonno e una riduzione del sonno REM con stimolazione nel sonno REM, e ciò determina un deficit di sonno cronico, stanchezza e problemi cognitivi.

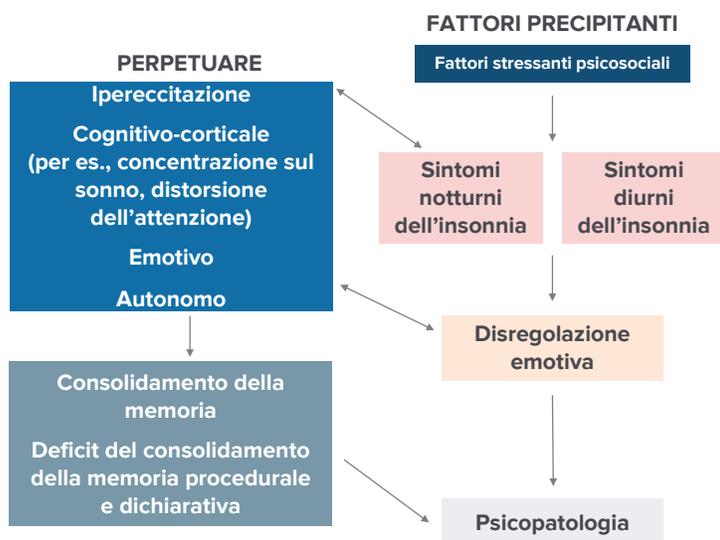
Fattori scatenanti dell'insonnia



Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Quali sono i fattori precipitanti? Naturalmente, come abbiamo dimostrato, i fattori individuali e sociali sono molto importanti.

Fattori scatenanti dell'insonnia



Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

Ma se la privazione del sonno è costante, abbiamo questa ipereccitazione continua con un decremento cognitivo-corticale. Abbiamo alterazioni emotive. Abbiamo alterazioni e insufficienze nel consolidamento della memoria, che d'altra parte dimostrano le variazioni psicopatologiche e la disregolazione emotiva.

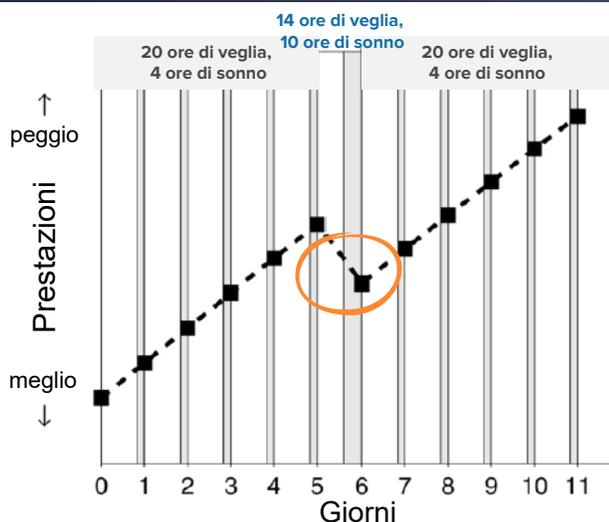
Fattori scatenanti dell'insonnia



Riemann D, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:74-89.

E infine abbiamo, come si può osservare nella parte superiore destra, l'adattamento comportamentale. Il processo si autoalimenta ed è in crescente peggioramento, e abbiamo un circolo vizioso.

Prestazioni cognitive ristabilite dopo una notte di sonno ristoratore



Si noti che questa è una previsione basata su un modello matematico, non la prestazione reale. McCauley P, ed altri. J Theor Biol. 2009;256:227-239.

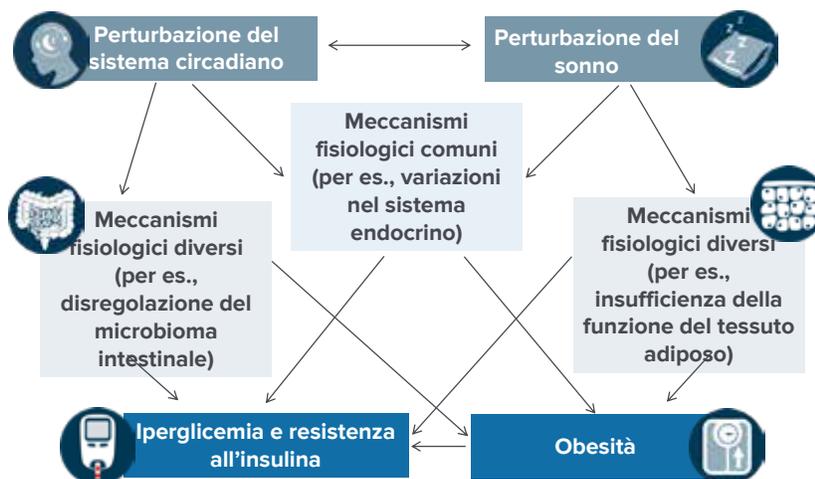
Si ottiene un certo recupero, ma non si torna ai livelli basali della funzione cognitiva

Quindi, come possiamo ritemperarci? Quale impatto ha? Come posso dimostrare che ha un impatto veramente notevole? Qui abbiamo un modello matematico. Alcune persone sono state private di 4 ore di sonno per 5 giorni. Come si può vedere nel pannello a sinistra, le prestazioni sono in declino. Quindi, per un giorno, quelle persone hanno avuto la possibilità di dormire per 10 ore e immediatamente tutto è migliorato: il sonno, la memoria e le prestazioni. E poi, quando la privazione del sonno continua, tutto è in crescente peggioramento.

Metabolismo e ritmi circadiani

I disturbi del sonno alterano gli schemi circadiani e possono influire sui meccanismi fisiologici correlati ai processi circadiani, tra cui:

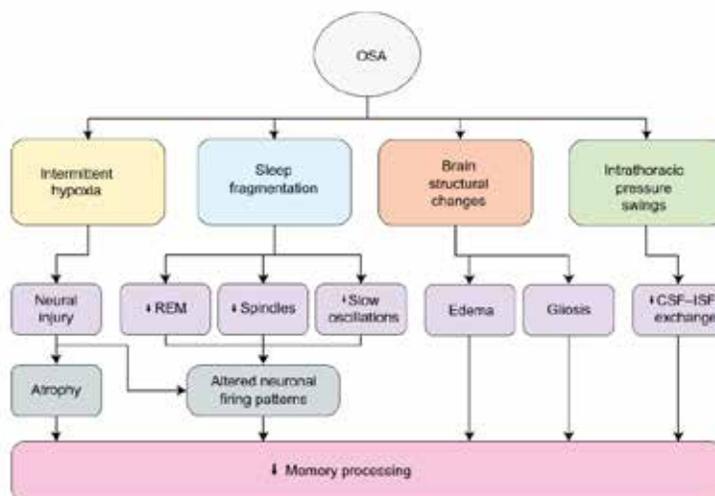
- Sistema endocrino (particolarmente importante nelle donne)
- Metabolismo
- Funzione del tessuto adiposo
- Resistenza all'insulina
- Ingestione di cibo
- Salute/flora intestinale
- Sistema immunitario



Potter GDM, et al. Endocr Rev. 2016;37:584-608.

Qual è l'interazione tra la perturbazione, il disallineamento del sistema circadiano e la perturbazione del sonno? Abbiamo alterazioni del sistema endocrino, particolarmente importanti nelle donne. A livello metabolico, abbiamo per esempio alterazioni della funzione del tessuto adiposo, la resistenza all'insulina dopo l'assunzione di cibo, alterazioni della funzionalità e della flora intestinali, alterazioni del sistema immunitario ecc. Tutto ciò infine determina diabete mellito e obesità.

Meccanismi per cui le apnee ostruttive del sonno (OSA) possono influire sull'elaborazione della memoria



ISF: liquido interstiziale.

Ahuja S, et al. Nature and Science of Sleep 2018;10 255-269' Originariamente pubblicato e utilizzato con il permesso di Dove Medical Press Ltd.

Quali sono gli effetti delle apnee ostruttive del sonno? Le apnee ostruttive del sonno hanno effetti in molti campi che sono influenzati dall'apnea. L'ipossia intermittente che determina produce una frammentazione del sonno, variazioni strutturali del cervello e modifiche della pressione intratoracica. E l'architettura del sonno mostra meno sonno REM, meno fusi e meno oscillazioni delle onde lente. Ciò determina una difficoltà o insufficienza di elaborazione della memoria, che alla fine causa sonnolenza, incidenti stradali, assenteismo ecc.

Osservazioni conclusive

- Una perturbazione del sonno a breve termine è normalmente ben tollerata
- Una perturbazione del sonno e degli schemi del sonno di lunga durata (>3 mesi) può causare disfunzioni metaboliche, ormonali, cardiovascolari (CV) e disfunzioni cognitive
- La frammentazione del sonno (come nelle apnee ostruttive del sonno) può determinare una riduzione del sonno REM e NREM, con conseguenze sul funzionamento diurno (per es., addormentarsi)
- Un sonno di breve durata (come nell'insonnia) può predisporre a disturbi psichiatrici e a difficoltà funzionali in contesti accademici o professionali
- La riduzione del sonno a onde lente può compromettere la memoria dichiarativa
- La riduzione del sonno REM può compromettere la memoria procedurale ed emotiva



Riassumendo, una perturbazione del sonno a breve termine è normalmente ben tollerata. Ciò è noto a tutti, e abbiamo un buon esito, ma le conseguenze di una perturbazione degli schemi del sonno a lungo termine protratta per oltre 3 mesi può determinare disfunzioni metaboliche, ormonali, cardiovascolari e cognitive. La frammentazione del sonno, come nelle apnee ostruttive del sonno o nella sindrome delle gambe senza riposo, può causare una riduzione del sonno non REM e REM, con conseguenze sul funzionamento diurno, quali un addormentamento improvviso. Una breve durata del sonno, come nell'insonnia, può predisporre a disturbi psichiatrici e difficoltà di funzionamento in contesti accademici o professionali. Una diminuzione del sonno a onde lente può compromettere la memoria dichiarativa e una riduzione del sonno REM può compromettere la memoria procedurale ed emotiva.

Farmaci per l'insonnia e architettura del sonno

Terapie mirate al GABA

MODERATORE

Göran Hajak, MD, PhD, MBA

Professore di Psichiatria

Università di Regensburg

Primario, Dipartimento di Psichiatria

Medicina psicosomatica e psicoterapia

Social Foundation

Bamberg, Germania

Salve, sono Göran Hajak, professore di Psichiatria dell'Università di Regensburg e primario del Dipartimento di Psichiatria della Social Foundation di Bamberg, in Germania. Benvenuti alla sezione "Farmaci per l'insonnia e architettura del sonno: terapie mirate al GABA"

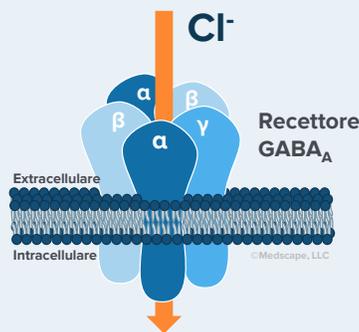
Il GABA è un neurotrasmettitore inibitorio

- Il GABA è coinvolto negli effetti di promozione del sonno dei farmaci ipnotici usati più ampiamente: le benzodiazepine e i farmaci Z
- Il GABA agisce tramite diversi tipi di recettori nel SNC: uno è il recettore GABA_A (un canale ionico inibitorio attivato dal ligando)
- L'attivazione dei recettori GABA_A apre il canale consentendo agli ioni cloruro di entrare nel neurone, determinando quindi la sua iperpolarizzazione e riducendo l'attività e l'eccitabilità delle reti neuronali

SNC, sistema nervoso centrale.
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Effetto inibitorio del GABA sui neuroni

● GABA (acido gamma-aminobutirrico)

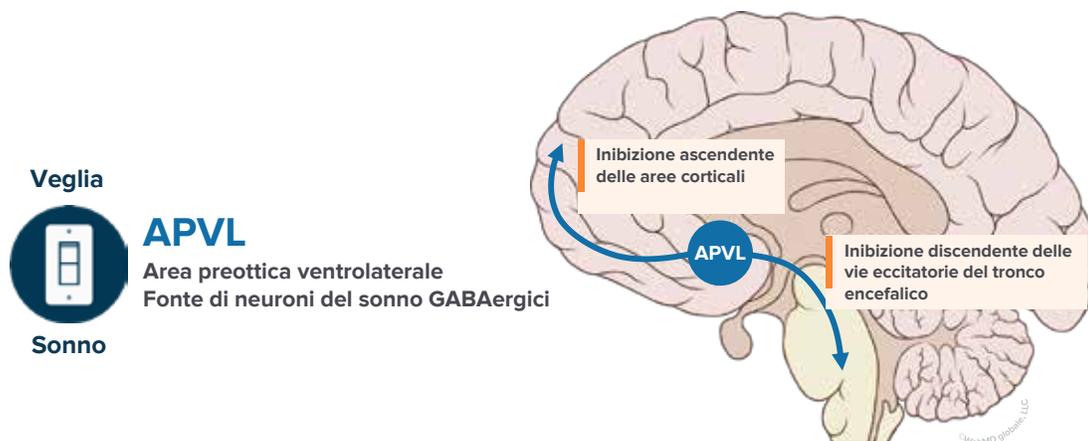


In questa sezione, ci concentreremo sul neurotrasmettitore inibitorio acido gamma-aminobutirrico, in una parola "GABA", che è coinvolto negli effetti che promuovono il sonno dei farmaci ipnotici più usati a livello mondiale, le benzodiazepine.

Nel cervello umano, il GABA agisce principalmente sui recettori del sottotipo GABA-A. L'attivazione dei recettori GABA è sempre inibitoria. Aumenta l'afflusso di ioni cloruro nel neurone, determinandone l'iperpolarizzazione, e riduce l'attività e l'eccitabilità delle reti neuronali.

Farmaci per l'insonnia mirati al GABA

L'interruttore sonno-veglia nell'APVL

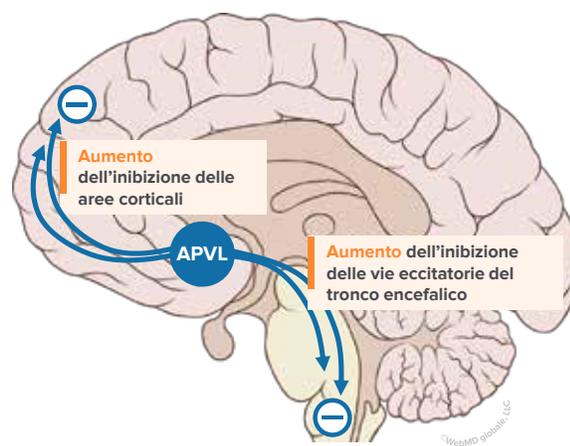


Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Quali sono le principali vie del sonno del sistema GABA nel cervello? Dunque, il sonno è controllato dai neuroni GABAergici dall'area preottica ventrolaterale del cervello, con inibizione ascendente delle aree corticali e inibizione discendente delle vie di stimolazione del tronco encefalico, la cui attività determina il passaggio del cervello dalla veglia al sonno.

Farmaci per l'insonnia mirati al GABA (continua)

- Agisce per aumentare l'attività dei recettori $GABA_A$:
 - Aumenta le efferenze del sonno dall'APVL
 - Inibisce i sistemi di stimolazione
- Benzodiazepine
 - Tranquillizzanti, quali diazepam, lorazepam e alprazolam
 - Ipnocici, quali temazepam, triazolam e lormetazepam
- Farmaci Z (non benzodiazepinici, agonisti del recettore delle benzodiazepine)
 - Ipnocici, quali zolpidem, zopiclone, eszopiclone, indiplon, alpidem e zaleplon
 - Maggiore selettività per le subunità tipo 1 e 2 del recettore $GABA_A$

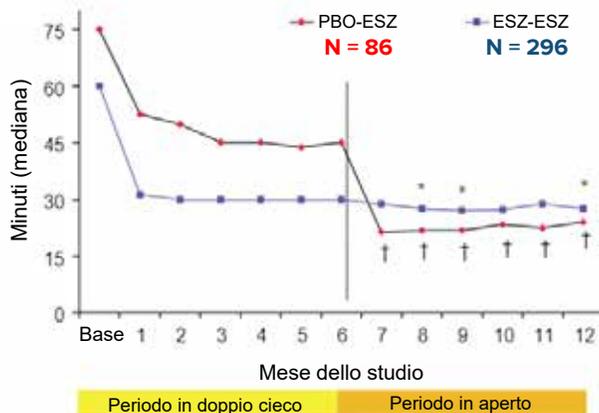


Richter G, et al. Front Neurosci. 2020;14:599812.

I farmaci per l'insonnia mirati al GABA aumentano tale attività. Tra questi vi sono le benzodiazepine: tranquillanti quali il diazepam, il lorazepam o l'alprazolam; e gli ipnocici, come il temazepam, il triazolam e il lormetazepam. Oltre a questi abbiamo i moderni farmaci Z, agonisti del recettore non benzodiazepinici, che sono tutti ipnocici e i più noti sono zolpidem, zopiclone ed eszopiclone. Sono più selettivi per certi sottotipi del recettore $GABA_A$ rispetto alle benzodiazepine.

Effetti a lungo termine dei farmaci Z *Latenza del sonno ridotta con eszopiclone*

Latenza del sonno persistente mediana in 12 mesi



*P < 0,05; †P < 0,0001 per il periodo in aperto rispetto al basale (mese 6) nei gruppi di trattamento. DSM-IV, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quarta edizione; ESZ, eszopiclone; PBO, placebo. Roth T, et al. Sleep Med. 2005;6:487-495.

I farmaci Z, come l'eszopiclone, mostrano effetti del trattamento a lungo termine

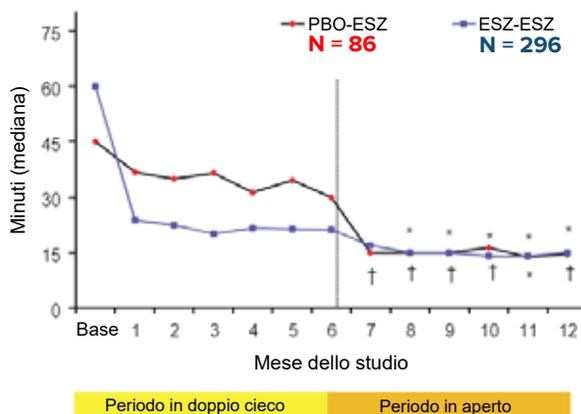
Latenza del sonno ridotta rispetto al basale

- Studio in doppio cieco di 6 mesi (N = 788), seguito da un'estensione di 6 mesi (N = 471), in cui coloro che inizialmente ricevevano il placebo sono passati a 3 mg di eszopiclone
- Adulti con insonnia primaria (secondo il DSM-IV), con una quantità di sonno <6,5 ore/notte o latenza del sonno ≥30 min

I farmaci Z hanno dimostrato di essere clinicamente molto efficaci, come le benzodiazepine. Questo è solo un esempio per mostrare l'effetto di un trattamento a lungo termine di 6 mesi con eszopiclone sulla latenza del sonno persistente, che è notevolmente ridotta.

Effetti a lungo termine dei farmaci Z *Tempo di veglia notturna ridotto con eszopiclone*

Tempo di veglia notturna mediano in 12 mesi



*P < 0,05; †P < 0,0001 per il periodo in aperto rispetto al basale (mese 6) nei gruppi di trattamento. Roth T, et al. Sleep Med. 2005;6:487-495.

I farmaci Z, come l'eszopiclone, mostrano effetti del trattamento a lungo termine

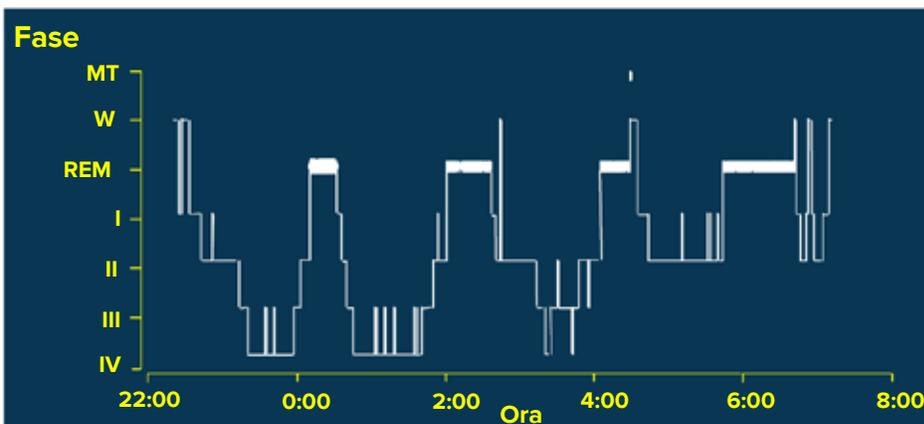
Tempo di veglia notturna ridotto rispetto al basale

- Studio in doppio cieco di 6 mesi (N = 788), seguito da un'estensione di 6 mesi (N = 471), in cui coloro che inizialmente ricevevano il placebo sono passati a 3 mg di eszopiclone
- Adulti con insonnia primaria (secondo il DSM-IV), con una quantità di sonno <6,5 ore/notte o latenza del sonno ≥30 min

Lo stesso effetto significativo è stato dimostrato per il tempo di veglia notturna, anche se non c'è dubbio che questi farmaci migliorino il sonno; in particolare, la qualità soggettiva del sonno, che è percepita dal paziente.

Architettura del sonno tipica *Sonno salutare*

Esempio di ipnogramma: sonno salutare



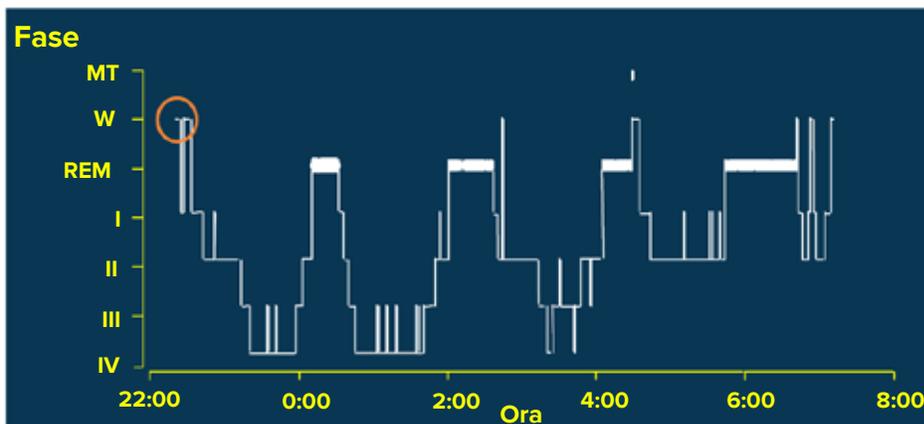
- Latenza del sonno breve
- Schemi del sonno NREM e REM ben organizzati, con periodi più lunghi di sonno REM durante le prime ore del mattino
- Tempo totale di sonno individualmente sufficiente
- Pochi risvegli
- Quantità ragionevole di sonno profondo di fase III e IV, con sonno più profondo nella prima metà della notte e meno profondo nella seconda metà

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

In che modo questi farmaci influiscono sull'architettura del sonno? Beh, questo può essere spiegato dai profili del sonno.

Architettura del sonno tipica *Sonno salutare*

Esempio di ipnogramma: sonno salutare



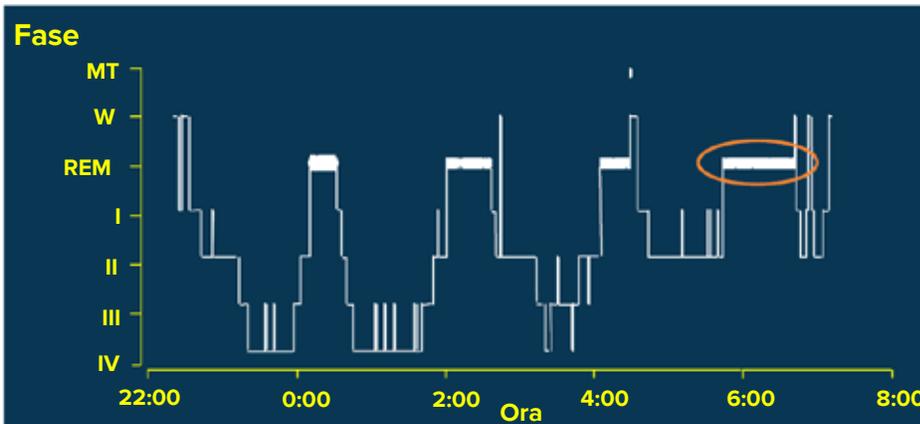
- Latenza del sonno breve
- Schemi del sonno NREM e REM ben organizzati, con periodi più lunghi di sonno REM durante le prime ore del mattino
- Tempo totale di sonno individualmente sufficiente
- Pochi risvegli
- Quantità ragionevole di sonno profondo di fase III e IV, con sonno più profondo nella prima metà della notte e meno profondo nella seconda metà

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Questo è un esempio di sonno salutare e mostra un profilo del sonno con una latenza del sonno breve, se si dorme normalmente.

Architettura del sonno tipica *Sonno salutare*

Esempio di ipnogramma: sonno salutare



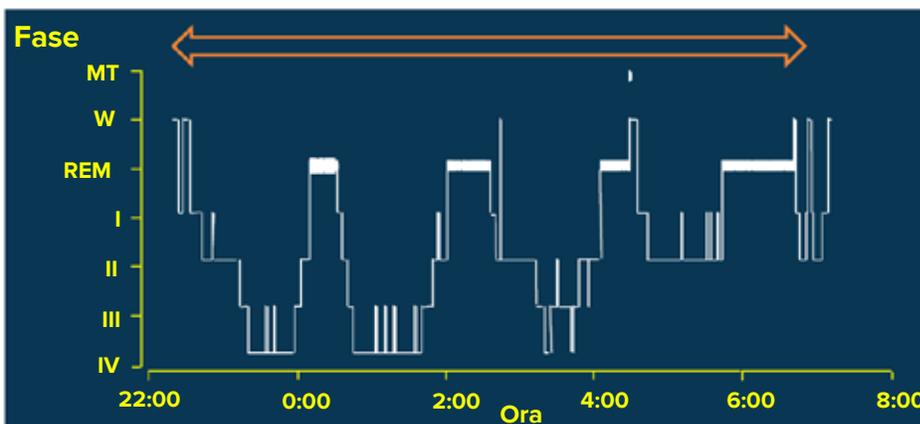
Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latenza del sonno breve
- Schemi del sonno NREM e REM ben organizzati, con periodi più lunghi di sonno REM durante le prime ore del mattino
- Tempo totale di sonno individualmente sufficiente
- Pochi risvegli
- Quantità ragionevole di sonno profondo di fase III e IV, con sonno più profondo nella prima metà della notte e meno profondo nella seconda metà

I pazienti hanno un sonno REM, con sogni, che si presenta più frequentemente nelle prime ore del mattino.

Architettura del sonno tipica *Sonno salutare*

Esempio di ipnogramma: sonno salutare



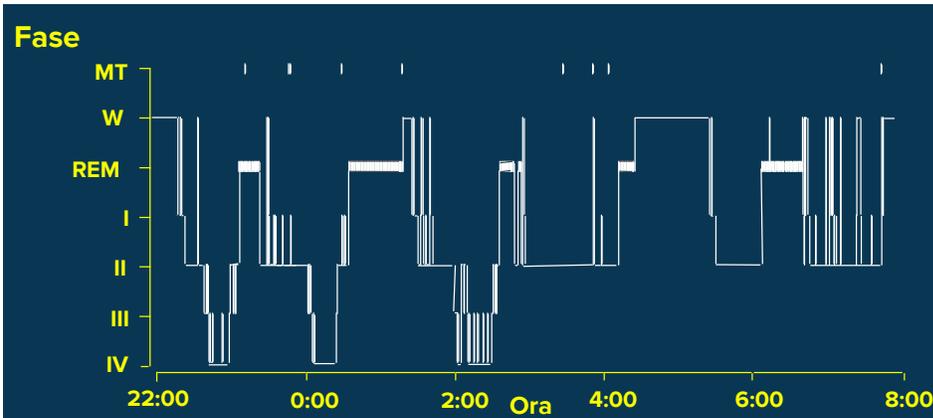
Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

- Latenza del sonno breve
- Schemi del sonno NREM e REM ben organizzati, con periodi più lunghi di sonno REM durante le prime ore del mattino
- Tempo totale di sonno individualmente sufficiente
- Pochi risvegli
- Quantità ragionevole di sonno profondo di fase III e IV, con sonno più profondo nella prima metà della notte e meno profondo nella seconda metà

C'è una quantità ragionevole di sonno REM nel tempo totale di sonno

Architettura del sonno tipica *Insomnia acuta*

Esempio di ipnogramma: insomnia acuta



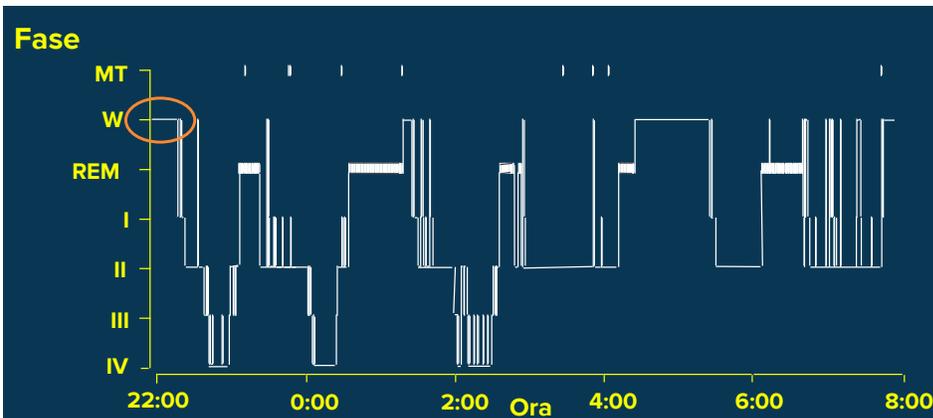
- Latenza dell'addormentamento prolungata
- Maggior numero di risvegli, alcuni dei quali dal sonno REM
- Periodi di veglia prolungati

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Nell'insomnia acuta, lo schema cambia.

Architettura del sonno tipica *Insomnia acuta*

Esempio di ipnogramma: insomnia acuta



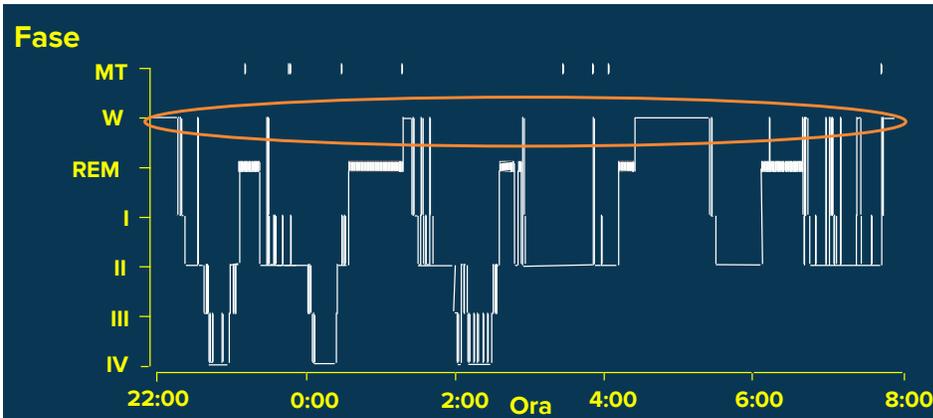
- Latenza dell'addormentamento prolungata
- Maggior numero di risvegli, alcuni dei quali dal sonno REM
- Periodi di veglia prolungati

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

C'è una latenza dell'addormentamento prolungata.

Architettura del sonno tipica *Insomnia acuta*

Esempio di ipnogramma: insomnia acuta



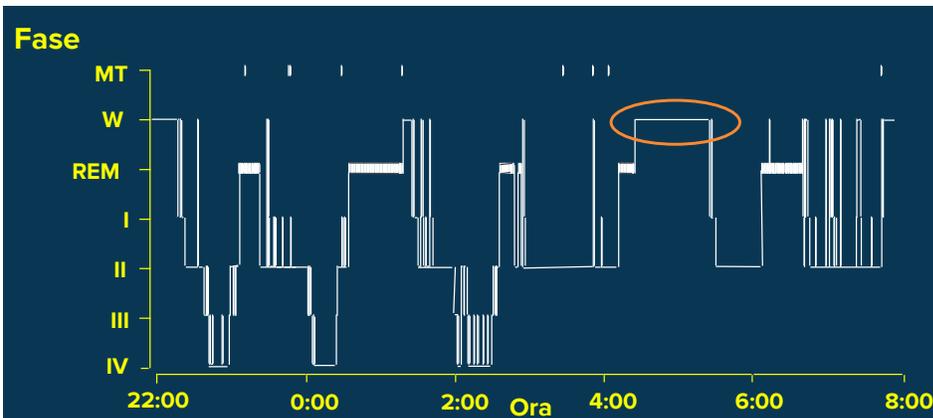
- Latenza dell'addormentamento prolungata
- **Maggior numero di risvegli, alcuni dei quali dal sonno REM**
- **Periodi di veglia prolungati**

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119. [\]](#)

Ci sarà un numero aumentato di risvegli, alcuni dei quali dal sonno REM,

Architettura del sonno tipica *Insomnia acuta*

Esempio di ipnogramma: insomnia acuta



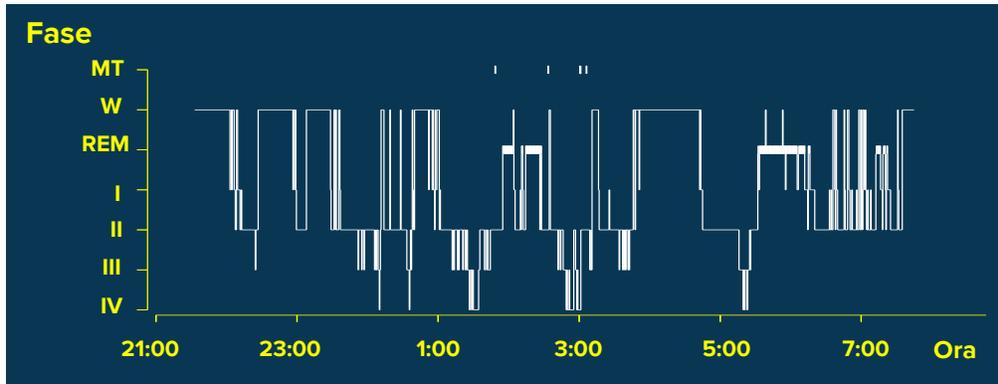
- Latenza dell'addormentamento prolungata
- **Maggior numero di risvegli, alcuni dei quali dal sonno REM**
- **Periodi di veglia prolungati**

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119. [\]](#)

e naturalmente, periodi di veglia prolungati, principalmente nelle prime ore del mattino.

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica*

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

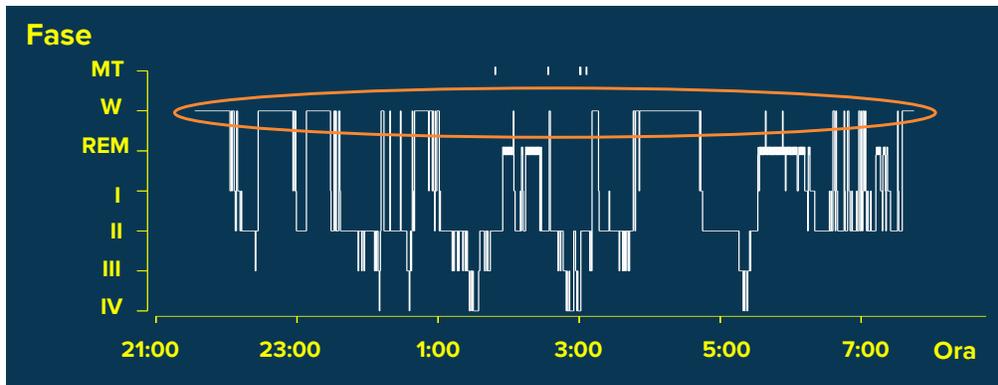
- Risvegli multipli
- Quantità di sonno profondo ridotta
- Quantità di sonno REM ridotta

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Invece, nei pazienti che soffrono di insomnia cronica, ci sarà una distruzione degli schemi del sonno non REM/REM,

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica*

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

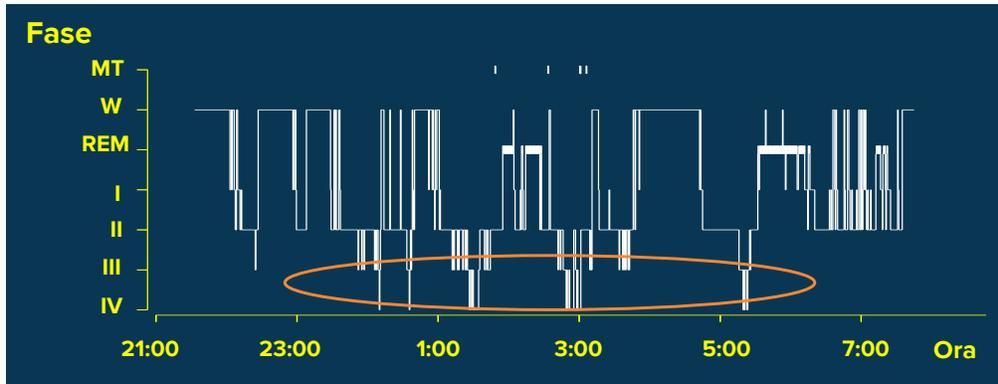
- **Risvegli multipli**
- Quantità di sonno profondo ridotta
- Quantità di sonno REM ridotta

Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

con risvegli multipli,

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica*

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

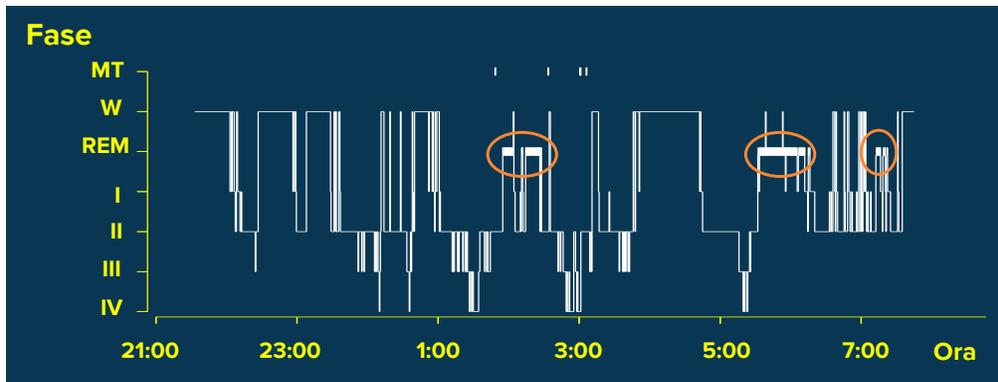
- Risvegli multipli
- **Quantità di sonno profondo ridotta**
- **Quantità di sonno REM ridotta**

Hajak G, Rüther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

una quantità ridotta di sonno profondo

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica*

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

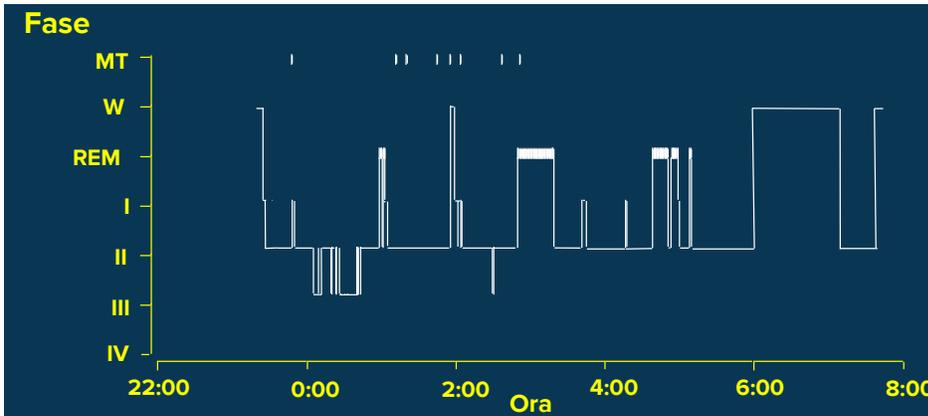
- Risvegli multipli
- **Quantità di sonno profondo ridotta**
- **Quantità di sonno REM ridotta**

Hajak G, Rüther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

e una quantità ridotta di sonno con rapidi movimenti oculari.

Architettura del sonno tipica *Insonnia cronica grave trattata con benzodiazepine*

Esempio di ipnogramma: insonnia cronica grave trattata con benzodiazepine



Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

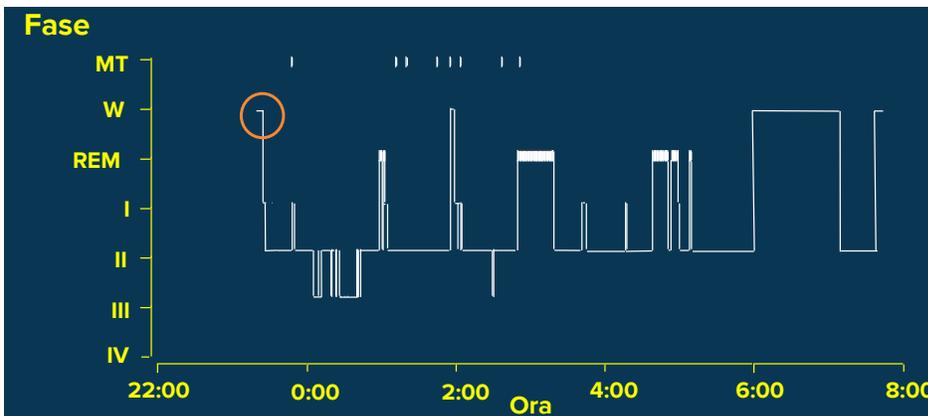
Profilo del sonno migliorato

- Latenza del sonno breve
- Tempo totale di sonno sufficiente
- Fasi di sonno profondo III e IV ridotte, e schema del sonno NREM-REM alterato
- Soppressione del primo episodio di sonno REM
- Effetto tipo "sbornia" con episodio di sonno mattutino, un problema significativo per gli insonni in trattamento

Quando i pazienti ora ricevono un trattamento con benzodiazepine, molti ne traggono beneficio. Il profilo del sonno migliora.

Architettura del sonno tipica *Insonnia cronica grave trattata con benzodiazepine*

Esempio di ipnogramma: insonnia cronica grave trattata con benzodiazepine



Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

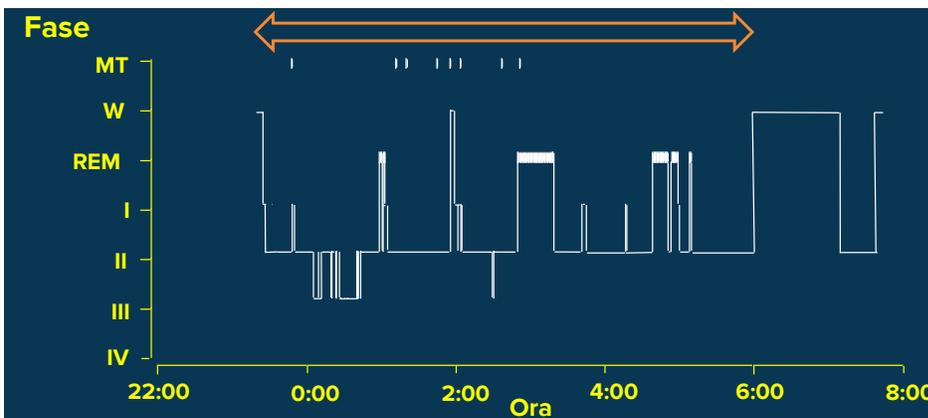
Profilo del sonno migliorato

- Latenza del sonno breve
- Tempo totale di sonno sufficiente
- Fasi di sonno profondo III e IV ridotte, e schema del sonno NREM-REM alterato
- Soppressione del primo episodio di sonno REM
- Effetto tipo "sbornia" con episodio di sonno mattutino, un problema significativo per gli insonni in trattamento

C'è una latenza del sonno breve.

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine*

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine



Profilo del sonno migliorato

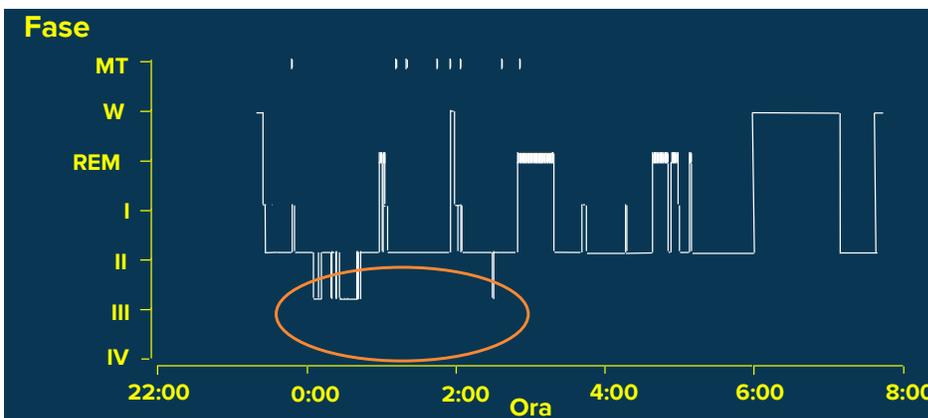
- Latenza del sonno breve
- **Tempo totale di sonno sufficiente**
- Fasi di sonno profondo III e IV ridotte, e schema del sonno NREM-REM alterato
- Soppressione del primo episodio di sonno REM
- Effetto tipo "sbornia" con episodio di sonno mattutino, un problema significativo per gli insonni in trattamento

Hajak G, Rüther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

C'è un tempo totale di sonno sufficiente.

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine*

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine



Profilo del sonno migliorato

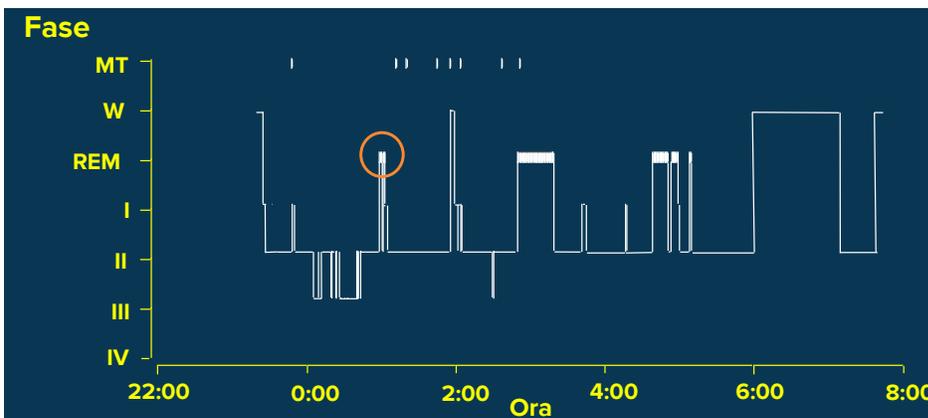
- Latenza del sonno breve
- Tempo totale di sonno sufficiente
- **Fasi di sonno profondo III e IV ridotte, e schema del sonno NREM-REM alterato**
- Soppressione del primo episodio di sonno REM
- Effetto tipo "sbornia" con episodio di sonno mattutino, un problema significativo per gli insonni in trattamento

Hajak G, Rüther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Tuttavia, sovente in quei pazienti osserviamo una riduzione del sonno profondo di fase 3 e 4.

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine*

Esempio di ipnogramma: *insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine*



Hajak G, Rütger E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

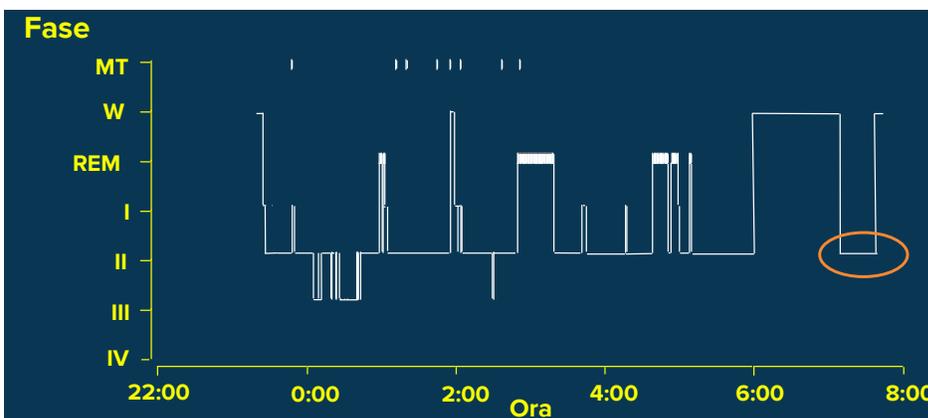
Profilo del sonno migliorato

- Latenza del sonno breve
- Tempo totale di sonno sufficiente
- Fasi di sonno profondo III e IV ridotte, e schema del sonno NREM-REM alterato
- **Soppressione del primo episodio di sonno REM**
- Effetto tipo "sbornia" con episodio di sonno mattutino, un problema significativo per gli insonni in trattamento

E, cosa importante, anche alcune variazioni del sonno REM, che si presenta in episodi molto brevi, come mostrato qui.

Architettura del sonno tipica *Insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine*

Esempio di ipnogramma: *insomnia cronica grave trattata con benzodiazepine*



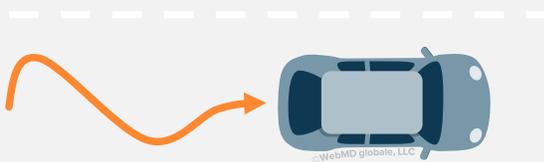
Hajak G, Rütger E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Profilo del sonno migliorato

- Latenza del sonno breve
- Tempo totale di sonno sufficiente
- Fasi di sonno profondo III e IV ridotte, e schema del sonno NREM-REM alterato
- Soppressione del primo episodio di sonno REM
- **Effetto tipo "sbornia" con episodio di sonno mattutino, un problema significativo per gli insonni in trattamento**

Questo paziente mostra il tipico effetto "sbornia" con un episodio di sonno mattutino, un problema notevole per gli insonni in trattamento che osserviamo molto spesso.

Effetti dei farmaci Z sulle prestazioni Guida di veicoli

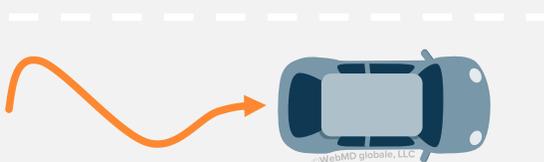


La deviazione standard della posizione laterale (SDLP) è una misura dell'“ondeggiamento” nella corsia di marcia mentre si guida

a. Iwamoto K, et al. Psychopharmacology. 2022;239:841-850; b. Vermeeren A, et al. Sleep. 2014;37:489-496.

Per affrontare questo problema, vorrei mostrarti la prossima slide, che fornisce informazioni sull'impatto che un farmaco Z può avere sulla guida di un veicolo. Questo è stato eseguito in modo sperimentale misurando la cosiddetta deviazione standard della posizione laterale nelle tecniche di simulazione o nella guida reale. Ciò che può essere misurato è l'ondeggiamento nella corsia di marcia mentre si guida.

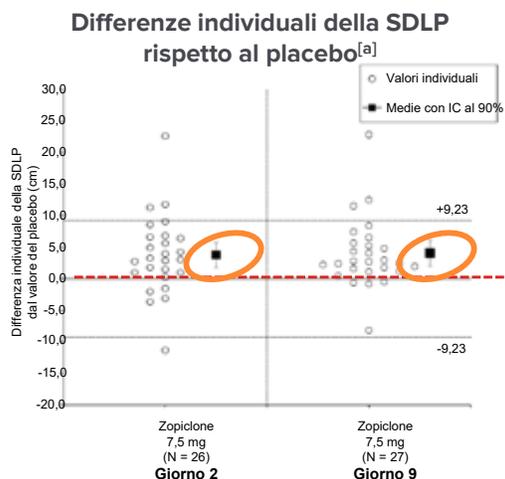
Effetti dei farmaci Z sulle prestazioni Guida di veicoli



La deviazione standard della posizione laterale (SDLP) è una misura dell'“ondeggiamento” nella corsia di marcia mentre si guida

Gli effetti dello zopiclone che residuano nel giorno successivo sono rilevabili come un aumento dell'“ondeggiamento” sia durante la guida simulata^[a] sia nella guida reale in autostrada^[b]

a. Iwamoto K, et al. Psychopharmacology. 2022;239:841-850; b. Vermeeren A, et al. Sleep. 2014;37:489-496.



Un paio di studi hanno dimostrato che le sostanze GABAergiche, anche se assunte ore prima della misurazione della capacità di guida, hanno un impatto negativo sulla deviazione standard della posizione laterale, quindi l'effetto “sbornia” si traduce in conseguenze sulle prestazioni diurne.

Microstruttura del sonno

I farmaci GABAergici influiscono sui fusi del sonno durante il sonno non REM



- I fusi del sonno sono eventi oscillatori elettroencefalografici che si manifestano durante il sonno NREM^[a]
- I deficit dei fusi di sonno sono associati a malattie che comportano insufficienze della memoria
- Diversamente da altre classi di farmaci psicoattivi, le benzodiazepine e i farmaci Z incrementano costantemente l'attività dei fusi del sonno^[b,c]

a. Iotchev IB, Kubinyi E. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021;96:1021-1034; b. Leong CWY, et al. Sleep Med Rev. 2022;62:101605; c. Zhang J, et al. Sleep. 2020;43:zsaa08.

D'altra parte, si deve affrontare anche la microstruttura del sonno. Una sua componente sono i fusi del sonno. I fusi del sonno sono eventi elettroencefalografici oscillatori che si manifestano principalmente durante il sonno non REM e i deficit di questi fusi sono associati a malattie che comportano insufficienze della memoria.

Ora, è stato dimostrato che le benzodiazepine e i farmaci Z aumentano costantemente l'attività dei fusi del sonno, a differenza di altre classi di farmaci psicoattivi. E questo ha creato la teoria che i farmaci Z possano aumentare la funzione mnemonica durante la notte tramite un potenziamento dell'attività dei fusi del sonno.

Microstruttura del sonno

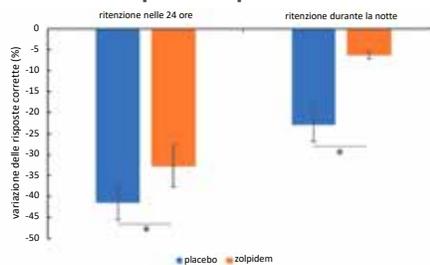
I farmaci GABAergici influiscono sui fusi del sonno durante il sonno non REM



- I fusi del sonno sono eventi oscillatori elettroencefalografici che si manifestano durante il sonno NREM^[a]
- I deficit dei fusi di sonno sono associati a malattie che comportano insufficienze della memoria
- Diversamente da altre classi di farmaci psicoattivi, le benzodiazepine e i farmaci Z incrementano costantemente l'attività dei fusi del sonno^[b,c]

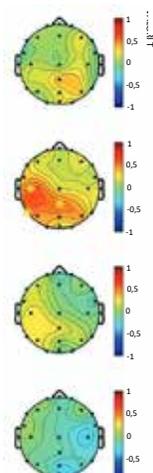
a. Iotchev IB, Kubinyi E. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021;96:1021-1034; b. Leong CWY, et al. Sleep Med Rev. 2022;62:101605; c. Zhang J, et al. Sleep. 2020;43:zsaa08.

Ritenzione della memoria verbale nei partecipanti trattati con zolpidem rispetto al placebo^[c]



I farmaci Z, come zolpidem, possono incrementare la memoria dichiarativa tramite il potenziamento dell'attività dei fusi del sonno, come dimostrato dalle analisi dello spettro di potenza e dagli esami della memoria^[c]

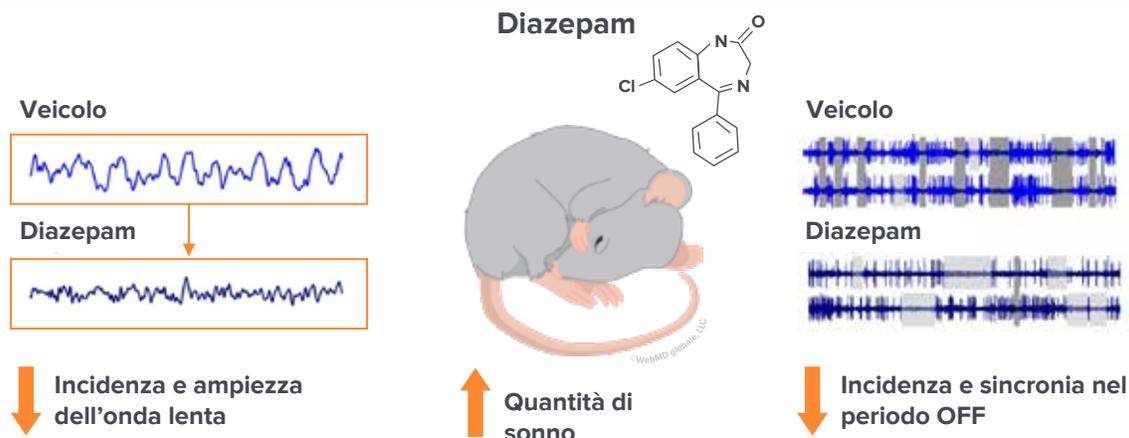
Densità dei fusi^[c]



E almeno alcuni degli studi, come mostrato qui con analisi dello spettro di potenza ed esami della memoria, hanno indicato che ciò potrebbe essere vero. Quindi, possono esservi alcune eventuali variazioni o un beneficio per i pazienti.

Microstruttura del sonno

I farmaci GABAergici influiscono sul sonno a onde lente non REM



Il sonno a onde lente si manifesta principalmente durante le fasi di sonno NREM III e IV e si ritiene che sia il sonno più ristoratore

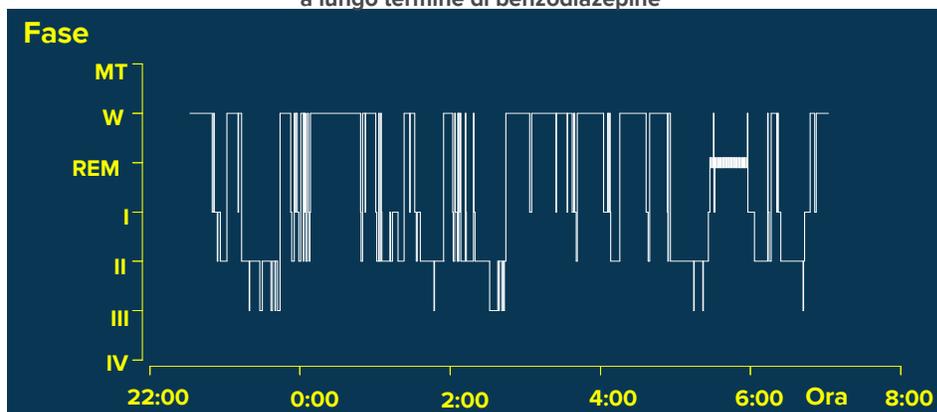
McKillop LE, et al. *Biochem Pharmacol.* 2021;191:114515.

D'altra parte, quei farmaci potrebbero modificare la microstruttura del sonno in modo diverso. Un modo è costituito da ciò che accade con le onde lente. Il sonno a onde lente è uno schema che appare principalmente nelle fasi 3 e 4 del sonno non REM ed è ritenuto il sonno più ristoratore. È stato dimostrato ripetutamente che le benzodiazepine riducono l'ampiezza delle onde. Questo è un esempio di un esperimento su animali, ma lo stesso avviene nell'uomo.

Architettura del sonno tipica

Insomnia cronica grave con abuso a lungo termine di benzodiazepine

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica grave con abuso a lungo termine di benzodiazepine



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

- Risvegli multipli
- Sonno profondo e tempo totale di sonno ridotti

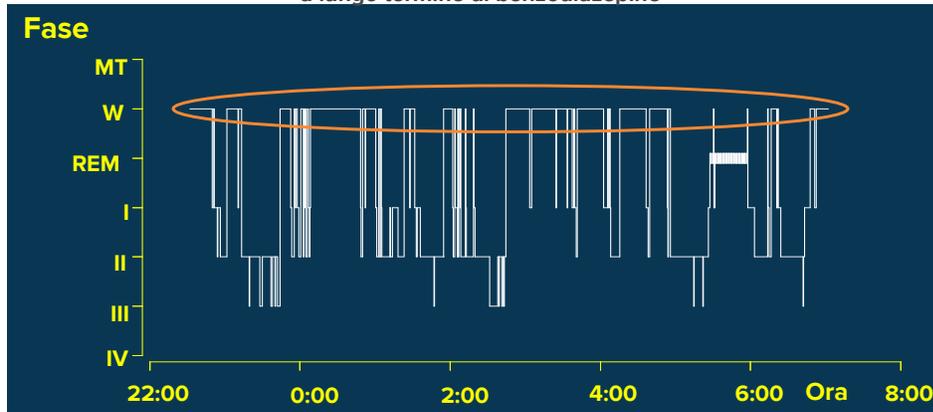
Hajak G, Rùther E. In: Berger M, ed. *Manual of Normal and Disturbed Sleep.* 1995:67-119.

Quindi, di conseguenza, con l'uso delle benzodiazepine a lungo termine osserviamo molto spesso una distruzione degli schemi del sonno non REM/REM, soprattutto quando il paziente è trattato con terapia farmacologica.

Architettura del sonno tipica

Insomnia cronica grave con abuso a lungo termine di benzodiazepine

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica grave con abuso a lungo termine di benzodiazepine



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

- Risvegli multipli
- Sonno profondo e tempo totale di sonno ridotti

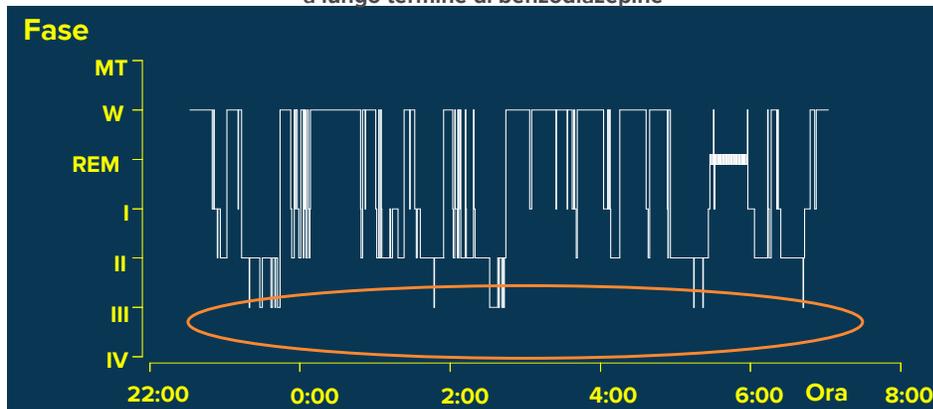
Hajak G, R  ther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

I risvegli multipli riducono la quantit  di sonno profondo,

Architettura del sonno tipica

Insomnia cronica grave con abuso a lungo termine di benzodiazepine

Esempio di ipnogramma: insomnia cronica grave con abuso a lungo termine di benzodiazepine



Interruzione dello schema del sonno NREM/REM

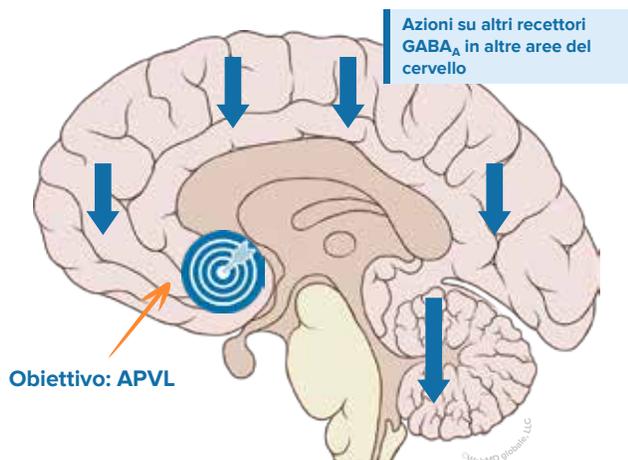
- Risvegli multipli
- Sonno profondo e tempo totale di sonno ridotti

Hajak G, R  ther E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

il sonno delta   assente e il tempo totale di sonno   ridotto. Quindi, all'assunzione di benzodiazepine a lungo termine consegue un sonno di scarsa qualit  e non ristoratore.

Altri effetti dei farmaci per l'insonnia mirati al GABA

- Oltre alla regolazione del sonno e della veglia, i neuroni GABA hanno molte funzioni^[a]
- I farmaci per l'insonnia mirati al GABA possono quindi avere effetti sui recettori GABA_A in altre aree del sistema nervoso centrale^[b]
- Possibili effetti mediati dai recettori GABA_A esterni ai circuiti del sonno^[b,c]:
 - Ansiolitici → abuso?
 - Anticonvulsivanti → crisi epilettiche durante l'astinenza?
 - Rilassamento muscolare → cadute?
 - Soppressione respiratoria → insufficienza respiratoria?
 - Effetti paradossali → agitazione, delirium?
 - Adattamento → aumento della dose, dipendenza?



a. Wang L, ed altri. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:489-496; b. Chiu HY, et al. *Sleep.* 2021;44:zsaa260; c. Morin CM, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15026.

Oltre a questa, i farmaci GABAergici hanno molte altre azioni, note alla maggior parte dei medici. Ciò è dovuto al fatto che i recettori GABA-A sono localizzati in tutto l'organismo e nel cervello. Quando si assumono benzodiazepine potrebbero presentarsi molti effetti positivi, ma anche negativi, quali il rilassamento muscolare o effetti paradossali, ma anche l'adattamento.

Risvolti clinici delle terapie mirate al GABA

Farmaci GABAergici, quali benzodiazepine e farmaci Z



- Miglioramento dell'addormentamento e del mantenimento del sonno
- Miglioramento dell'attività dei fusi del sonno, con impatto sul consolidamento della memoria
- Aumento della fase 2 del sonno NREM e riduzione dei risvegli, con miglioramenti soggettivi della qualità del sonno

Mendonça FMR, et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* Pubblicato online il 26 novembre 2021.

Riassumendo, il significato clinico di tutto questo è molto chiaro: i farmaci GABAergici migliorano il sonno. Migliorano l'attività dei fusi, che potrebbe avere qualche impatto sulla funzione mnemonica. Aumentano il sonno non profondo di fase 2 e riducono i risvegli. I pazienti percepiscono un soggettivo miglioramento della qualità del sonno.

Risvolti clinici delle terapie mirate al GABA

Farmaci GABAergici, quali benzodiazepine e farmaci Z



- Miglioramento dell'addormentamento e del mantenimento del sonno
- Miglioramento dell'attività dei fusi del sonno, con impatto sul consolidamento della memoria
- Aumento della fase 2 del sonno NREM e riduzione dei risvegli, con miglioramenti soggettivi della qualità del sonno



- Riduzione delle fasi 3 e 4 del sonno NREM, del sonno REM
- Compromissione della funzione ristoratrice del sonno
- Compromissione delle prestazioni quotidiane
- Effetti collaterali indesiderati esterni ai circuiti del sonno
- Dovrebbero essere prescritti in base a un giudizio professionale

Mendonça FMR, et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. Pubblicato online il 26 novembre 2021.

Tuttavia, sopprimono le fasi del sonno profondo e il sonno REM, e pertanto compromettono la funzione ristoratrice del sonno, cosa che può determinare deficit cognitivi. E l'importante è che compromettono le prestazioni diurne il giorno successivo, anche a causa dell'effetto "sbornia" del farmaco specifico.

Effetti collaterali degli ipnotici mirati al GABA

Adulti più grandi: Le benzodiazepine e i farmaci Z ipnotici sono considerati potenzialmente inadeguati nella maggior parte degli adulti di età più avanzata^[a]

- **Benzodiazepine**
 - Generalmente, negli adulti di età più avanzata tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di insufficienza cognitiva, delirium, cadute, fratture e incidenti stradali
- **Ipnocici non benzodiazepinici, agonisti del recettore delle benzodiazepine (farmaci Z)**
 - Manifestazione di eventi avversi simili a quelli delle benzodiazepine negli adulti di età più avanzata (per es., delirium, cadute, fratture); aumento delle visite al pronto soccorso/dei ricoveri; incidenti automobilistici; miglioramento minimo nella latenza e durata del sonno

The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

Provocano numerosi effetti collaterali indesiderati, quindi è vivamente consigliato che vengano prescritti con cautela e giudizio professionale.

Farmaci per l'insonnia e architettura del sonno

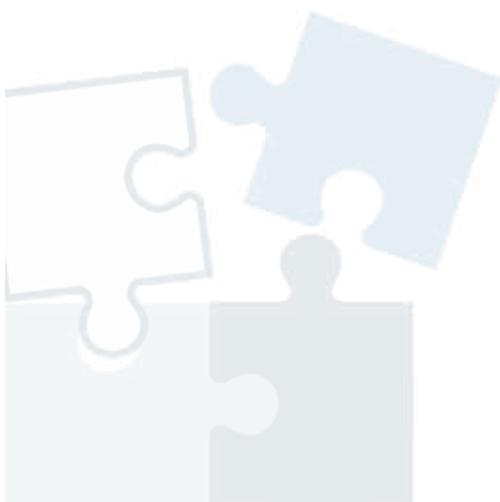
Terapie mirate all'oressina

MODERATORE

Thomas Scammell, MD
Professore di Neurologia
Facoltà di Medicina di Harvard
Boston, Massachusetts, Stati Uniti

Salve, sono Thomas Scammell, professore di Neurologia della Harvard Medical School di Boston, negli Stati Uniti. Benvenuti alla sezione "Farmaci per l'insonnia e architettura del sonno", in cui ci concentreremo sulle terapie mirate all'oressina.

Introduzione



In questa sezione, parleremo di quanto segue:

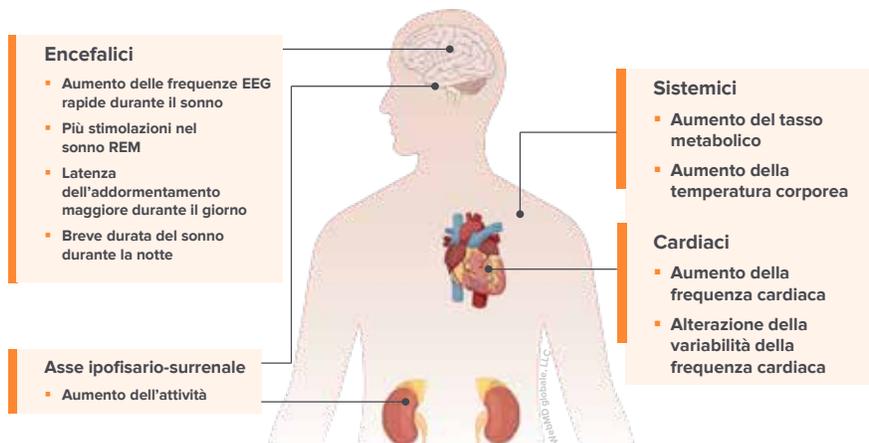
- I neurotrasmettitori che regolano il sonno normale e probabilmente contribuiscono all'insonnia
- Riflessioni sui neuropeptidi del sistema dell'oressina, noti anche come "ipocretine"
 - Le oressine favoriscono la stimolazione e regolano il sonno REM
 - Molte persone con insonnia dimostrano un certo grado di ipereccitazione, che rende le oressine un possibile obiettivo per le terapie farmacologiche

Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

In questa sezione, parleremo dei neurotrasmettitori che regolano il sonno normale e probabilmente contribuiscono all'insonnia. Ci concentreremo sui neuropeptidi dell'oressina, che sono anche noti come ipocretine. Le oressine promuovono la stimolazione e regolano il sonno REM. Si ritiene che siano rilevanti per l'insonnia in quanto molte persone che ne soffrono presentano un certo grado di ipereccitazione, che può essere migliorato da terapie sia psicologiche che farmacologiche per l'insonnia.

Ipereccitazione nelle persone con insonnia

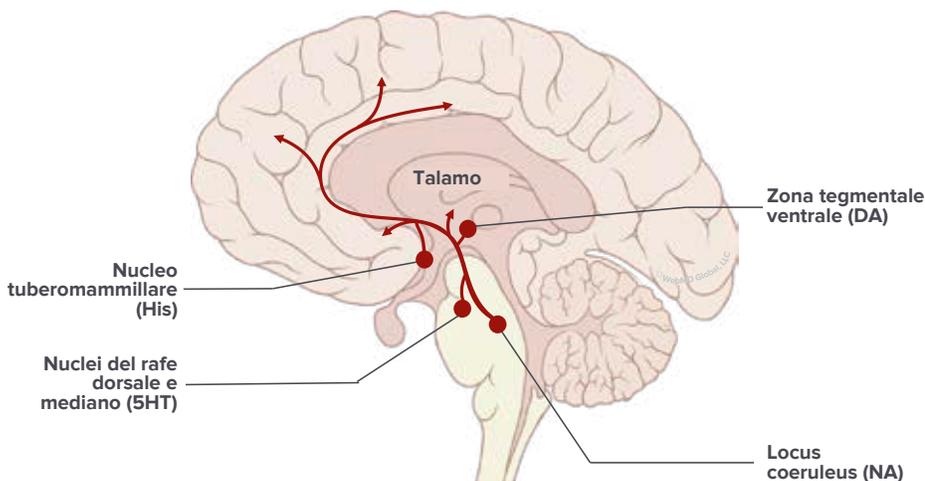
Elementi caratteristici dell'ipereccitazione



Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Non ne discuterò in dettaglio, è sufficiente dire che esiste una serie di manifestazioni fisiologiche diverse, sia cerebrali sia sistemiche, che riflettono questo livello elevato di stimolazione che pensiamo sia una parte fondamentale della causa dell'insonnia.

Principali vie eccitatorie nel cervello *Sistemi eccitatori ascendenti*

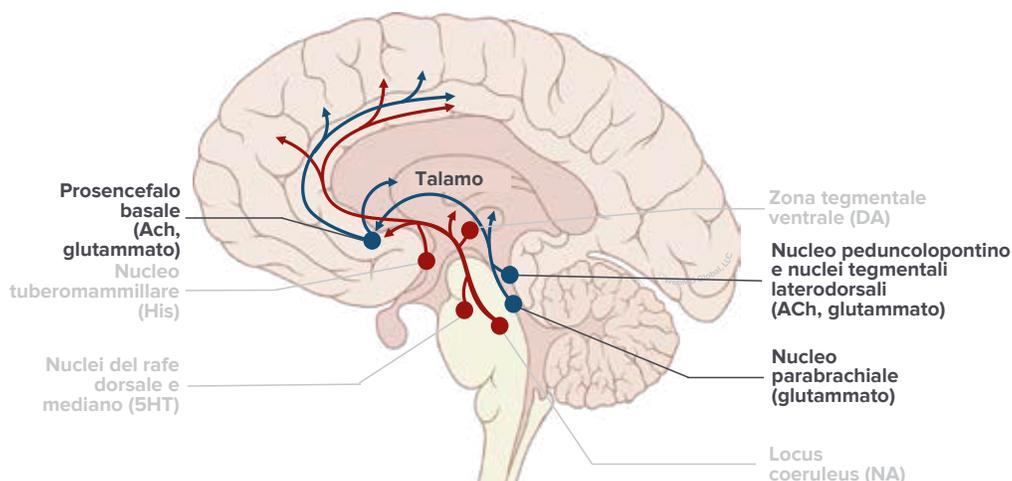


Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Quindi, cominciamo parlando delle principali vie eccitatorie cerebrali che possono contribuire all'ipereccitazione.

Cominceremo discutendo quelli che definiamo sistemi di stimolazione ascendenti e questi possono essere suddivisi in due ampie categorie. Alcuni di questi sistemi di neurotrasmettitori producono neurotrasmettitori monoaminici. Questi includono la noradrenalina, la serotonina, l'istamina e la dopamina, e i gruppi cellulari che le producono si trovano nel tronco cerebrale. Potete vedere i nomi dei vari nuclei sparpagliati dal tronco cerebrale fino alla parte posteriore dell'ipotalamo. Tutti questi sistemi sono attivi durante la veglia. Tutti proiettano alla corteccia e alle strutture più profonde. E potete considerarli tutti elementi che hanno effetti eccitatori generali, che contribuiscono ad attivare il cervello e riportarlo allo stato vigile.

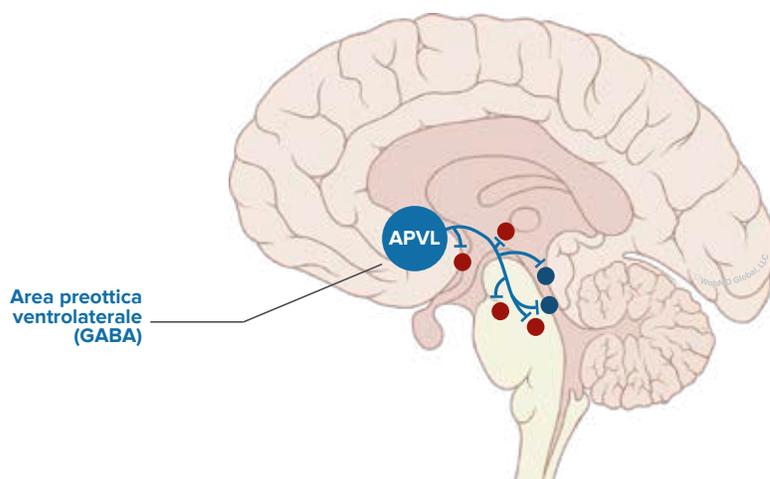
Principali vie eccitatorie nel cervello *Sistemi eccitatori ascendenti*



Scammell TE, et al. *Neuron*. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.

Vi sono anche gruppi cellulari che producono l'acetilcolina e altri neurotrasmettitori. Forse l'unico elemento familiare a molti è il prosencefalo basale, che proietta direttamente alla corteccia e agevola la sua attivazione. Nel ponte, la parte superiore del tronco cerebrale, vi sono inoltre neuroni che producono acetilcolina. Questi non sono diretti alla corteccia, ma proiettano al talamo, agevolando la sua attivazione, in modo che durante la veglia e nel sonno REM sia possibile una segnalazione attiva tra il talamo e la corteccia, che contribuisce alla produzione delle ricche percezioni di specifici stati comportamentali.

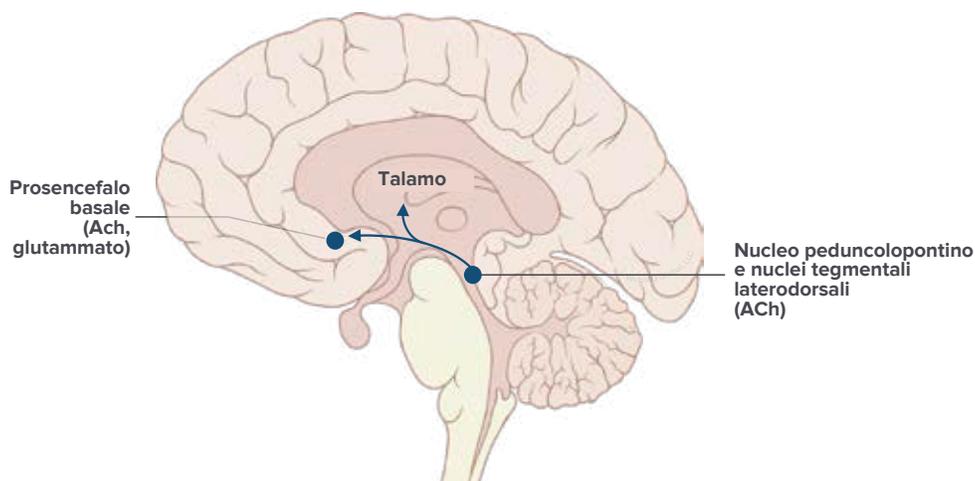
Principali vie eccitatorie nel cervello *Vie del sonno non REM*



Scammell TE, et al. *Neuron*. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.

Nel sonno in fase non REM, questi sistemi di stimolazione sono tutti disattivati. Si ritiene che alcuni dei gruppi cellulari più importanti per la disattivazione si trovino nell'area preottica, ovvero la parte anteriore dell'ipotalamo. La regione cerebrale che è stata maggiormente studiata è l'area preottica ventrolaterale. Questa utilizza il GABA e alcuni altri neurotrasmettitori per disattivare tutti i sistemi di promozione della veglia. Quindi, in effetti questo può essere considerato un'orchestrazione dell'inibizione o inattivazione dei sistemi che promuovono la veglia per facilitare il sonno. Esistono anche alcuni altri gruppi cellulari promotori del sonno, nel prosencefalo basale e in altre regioni cerebrali, ma sicuramente le cellule preottiche sono percepite come le più importanti.

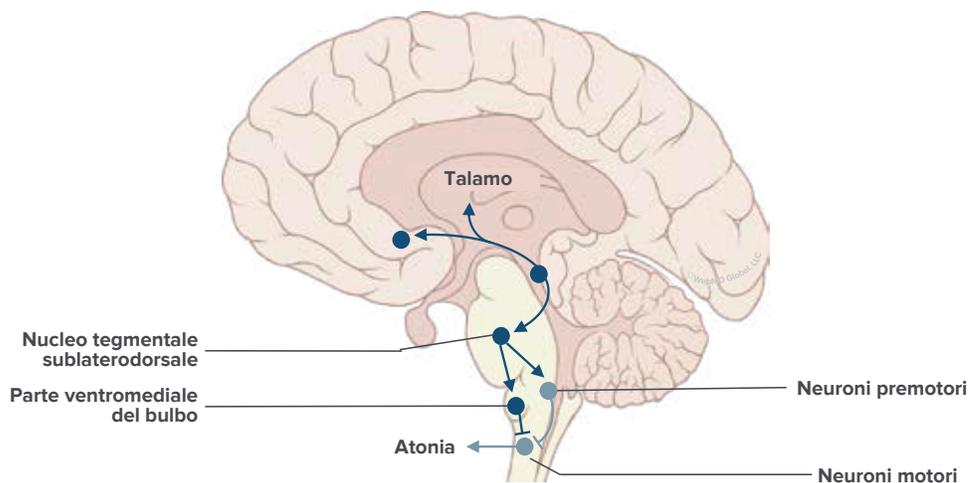
Principali vie eccitatorie nel cervello *Vie del sonno REM*



Scammell TE, et al. *Neuron*. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.

Ora vogliamo dedicare del tempo anche al sonno REM. Non dimentichiamo che il sonno REM è caratterizzato dai sogni e dalla paralisi muscolare. L'origine dei sogni è incerta, ma probabilmente è associata a una certa attivazione dei gruppi cellulari colinergici nella parte superiore del ponte, che a loro volta attivano il talamo e consentono la segnalazione talamocorticale durante il sonno REM, proprio come nella veglia.

Principali vie eccitatorie nel cervello *Vie del sonno REM*

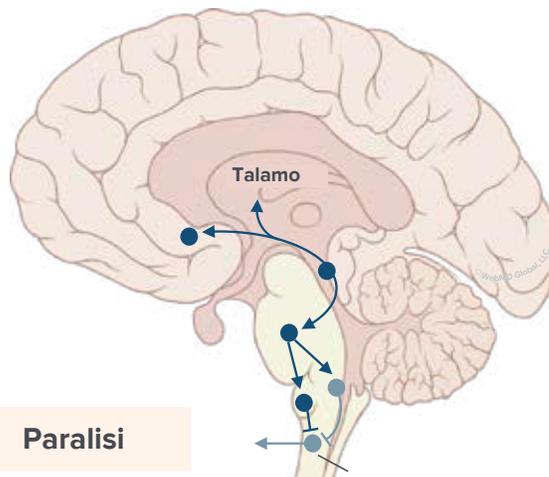


Scammell TE, et al. *Neuron*. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.

Abbiamo inoltre efferenze discendenti che attraversano il nucleo dorsolaterale e alcune altre regioni cerebrali, che in definitiva producono la paralisi nel sonno REM.

Principali vie eccitatorie nel cervello *Vie del sonno REM*

Sognare

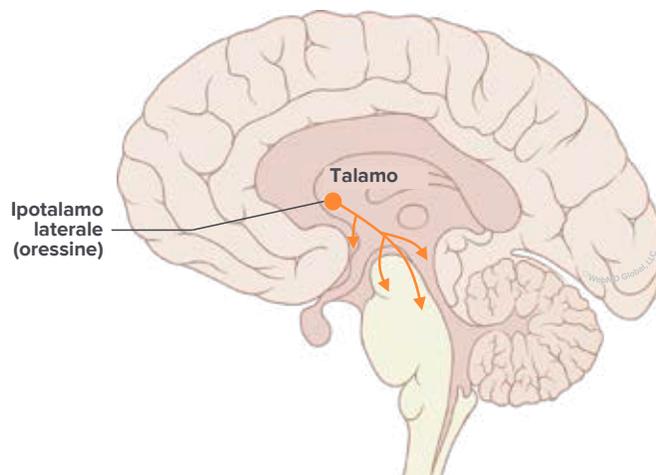


Paralisi

Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Quindi, nell'ambito del sonno REM abbiamo questi due fenomeni, i sogni e la paralisi muscolare.

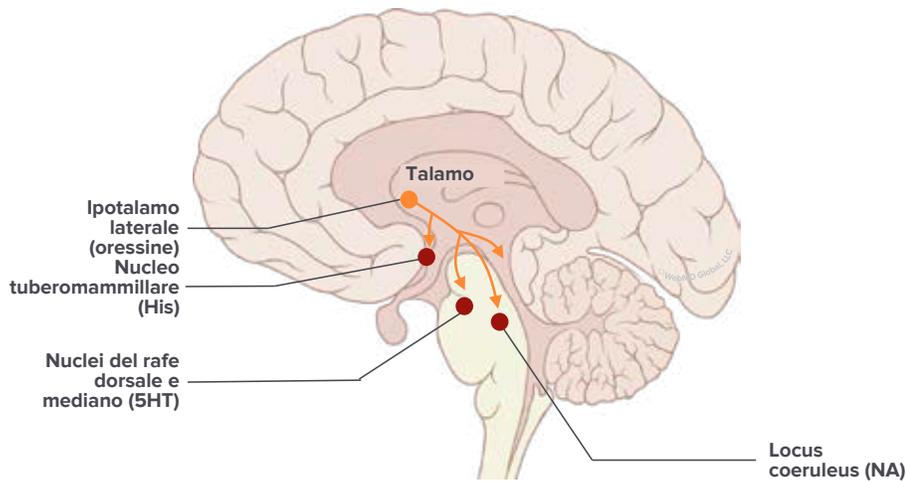
Le oressine attivano le regioni eccitatorie e sopprimono il sonno REM



Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Ora vorrei introdurre un altro neurotrasmettitore in questo schema, ovvero le oressine. Al plurale perché in realtà sono due peptidi, l'oressina A e l'oressina B, che hanno due effetti principali. Il primo è l'attivazione delle regioni di stimolazione.

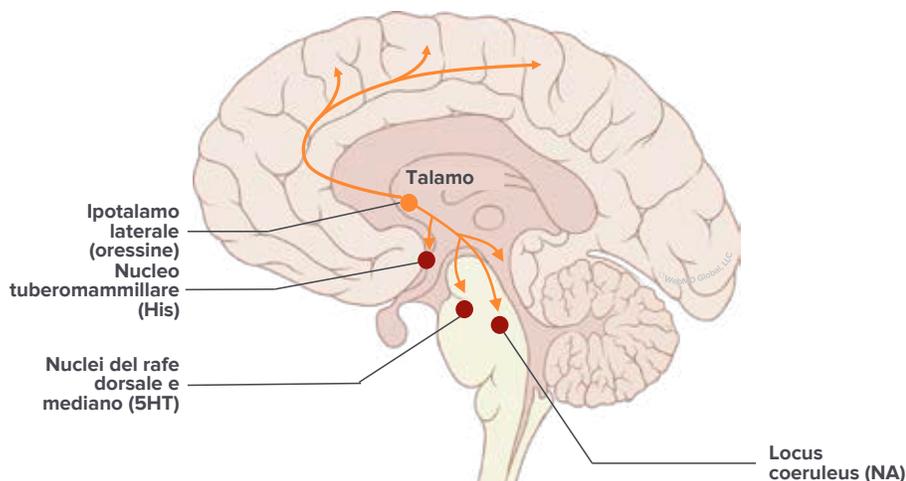
Le oressine attivano le regioni eccitatorie e sopprimono il sonno REM



Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Si può vedere che, attraverso queste efferenze discendenti verso le stesse regioni cerebrali di cui abbiamo parlato prima, contribuiscono a promuovere la veglia.

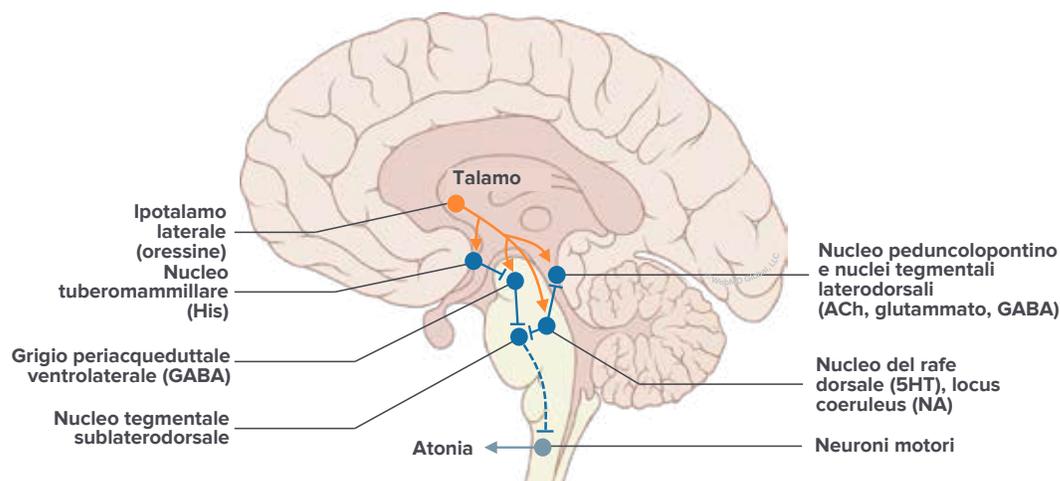
Le oressine attivano le regioni eccitatorie e sopprimono il sonno REM



Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Oltretutto, le oressine sono coinvolte anche nelle efferenze ascendenti verso la corteccia.

Le oressine attivano le regioni eccitatorie e sopprimono il sonno REM

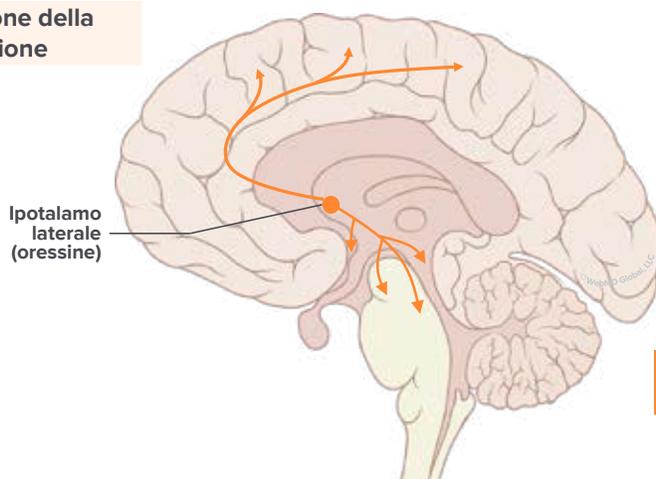


Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Inoltre, le oressine sopprimono il sonno REM attivando le regioni cerebrali che lo inibiscono. Alcune di queste sono familiari, per esempio le cellule che producono la noradrenalina e la serotonina, tuttavia esistono anche altri gruppi di cellule con azione inibitoria sul sonno REM che vengono attivati dalle oressine.

Le oressine attivano le regioni eccitatorie e sopprimono il sonno REM

Attivazione della stimolazione



Soppressione del sonno REM

Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747-765; Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Quindi, l'effetto finale è dovuto alle due azioni delle oressine: l'attivazione delle regioni di stimolazione, che contribuisce a mantenere la veglia per lunghi periodi, e la soppressione del sonno REM.

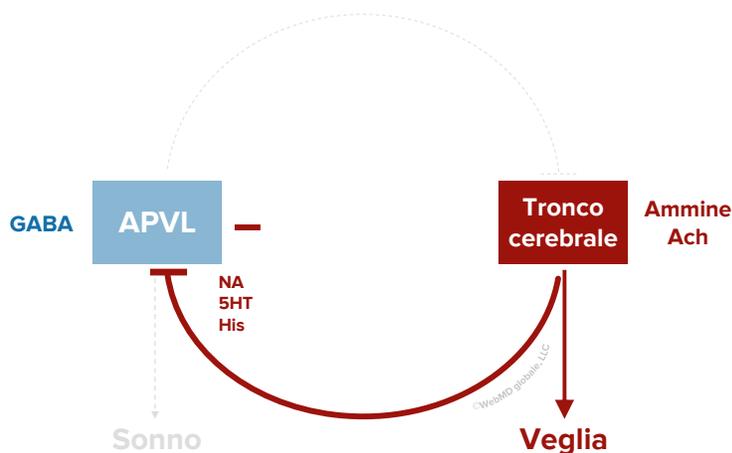
Il meccanismo a feedback bistabile controlla il sonno e la veglia



Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Tutto ciò può essere sintetizzato in modo schematico; in effetti, è possibile ridurlo a elementi molto semplici in cui da una parte abbiamo i sistemi promotori della veglia, che per promuoverla utilizzano i neurotrasmettitori monoaminici e l'acetilcolina. Mentre dall'altra, abbiamo l'area preottica ventrolaterale e altri gruppi di cellule che promuovono il sonno. Questi due sistemi sono bilanciati grazie al loro rapporto reciprocamente inibitorio.

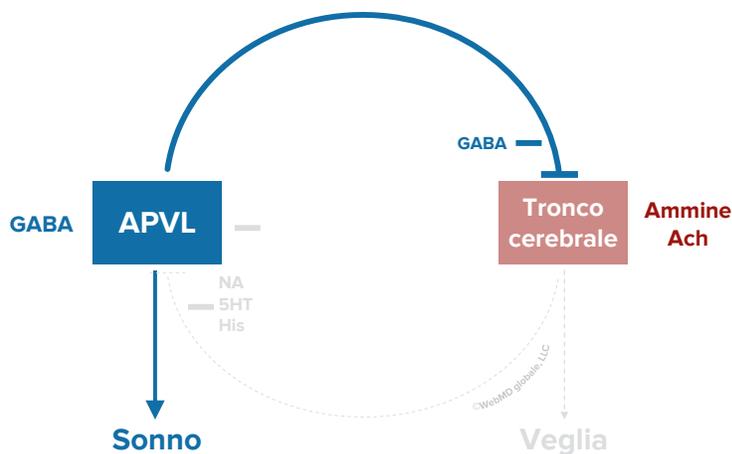
Il meccanismo a feedback bistabile controlla il sonno e la veglia



Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Durante la veglia le monoamine, come la noradrenalina, la serotonina e l'istamina, disattivano tutte le cellule promotrici del sonno nell'area preottica.

Il meccanismo a feedback bistabile controlla il sonno e la veglia

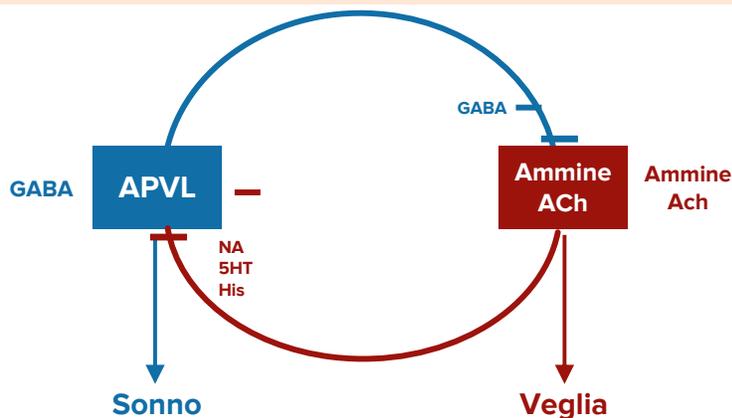


Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Mentre durante il sonno avviene l'esatto contrario. I neuroni preottici disattivano i sistemi di promozione della veglia.

Il meccanismo a feedback bistabile controlla il sonno e la veglia

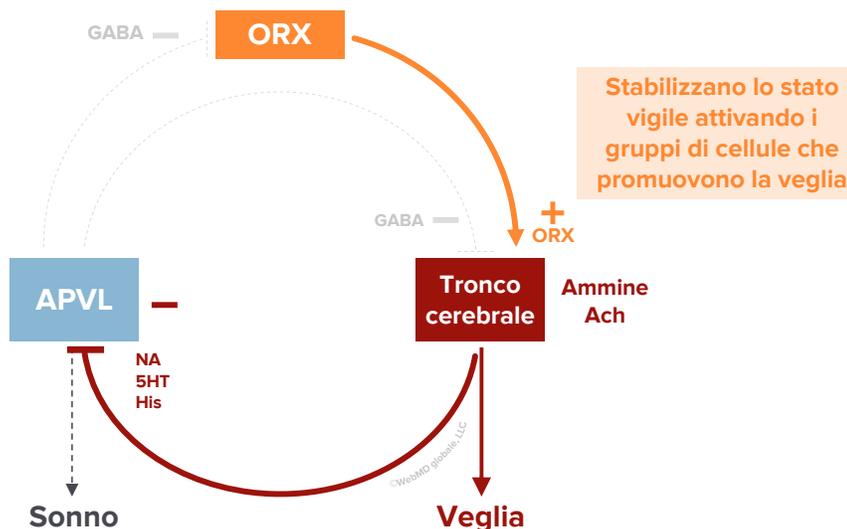
Si è completamente svegli o completamente addormentati, poiché ciascun componente inibisce l'altro



Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Ciò consente quello che definiamo un tipo di meccanismo bistabile, per cui durante la veglia si è completamente svegli e durante il sonno si è completamente addormentati, perché ciascun componente inibisce l'altro. Quello che questo piccolo circuito non spiega completamente è: come mai siamo svegli per tutto il giorno e come mai molte persone possono dormire ragionevolmente bene la notte?

Le oressine possono stabilizzare la veglia



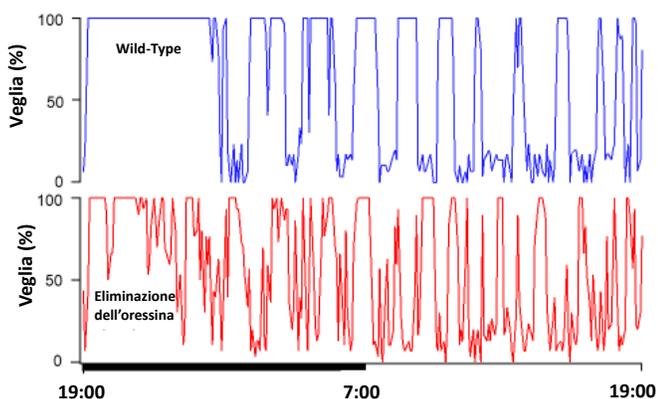
Saper CB, et al. Trends Neurosci. 2001;24:726-731.

Si ritiene che un ruolo importante in questo meccanismo sia svolto dalle oressine, dato che hanno una forte influenza eccitatoria sui gruppi cellulari che promuovono la veglia. Inoltre, si pensa che producano una notevole segnalazione in alcune di quelle regioni. E poi, durante il sonno, i neuroni delle oressine sono inibiti dai neuroni preottici. Qui, il messaggio importante è che le oressine stabilizzano la veglia attivando gli altri gruppi di cellule che la promuovono. Quindi, in che modo la segnalazione oressinica interessa l'architettura del sonno?

In che modo la segnalazione oressinica influisce sull'architettura del sonno?

- I topi, i ratti e i cani con difetti della segnalazione oressinica non possono mantenere la veglia per tempi prolungati
- Data questa osservazione, sono stati sviluppati farmaci che bloccano i recettori delle 2 oressine
- Questi sono conosciuti come "antagonisti del recettore duale dell'oressina" o DORA

La carenza di oressine determina periodi di veglia più brevi



DORA, antagonista del recettore duale dell'oressina. Mochizuki T, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiology. 2006;291:R533-R540.

Questa è una buona rappresentazione grafica di ciò che accade in assenza della segnalazione oressinica. In alto, possiamo vedere la registrazione del sonno di un topo wild-type sano. E in basso, abbiamo un topo con carenza di oressine. Ciò che si può vedere qui è l'elevata frammentazione del tracciato nella parte inferiore, quando il topo ha transizioni tra il sonno e la veglia ogni pochi minuti. Si manifesta sia durante il periodo di attività sia in quello di riposo di questo topo e, oltre ai topi, sono stati studiati anche ratti e cani carenti di segnalazione oressinica, e tutti hanno difficoltà a mantenere la veglia per lunghi periodi. Inoltre, tendono ad avere risvegli più brevi persino durante il periodo di sonno.

Quindi, ispirate da questo fatto, diverse aziende farmaceutiche hanno sviluppato farmaci che possono bloccare i recettori dell'oressina. E questi sono conosciuti come antagonisti del recettore duale dell'oressina, o DORA.

Effetto clinico degli antagonisti dell'oressina sull'architettura del sonno

Revisione sistematica e metanalisi degli studi clinici di 4 DORA: suvorexant, almorexant, filorexant ed SB-649868*

I DORA aumentano il tempo totale di sonno sia nei partecipanti di controllo in buona salute che in persone con insonnia

Generalmente aumentano il sonno REM e riducono la latenza del sonno REM

Tuttavia, è stato riscontrato che i DORA hanno poco effetto sul sonno NREM

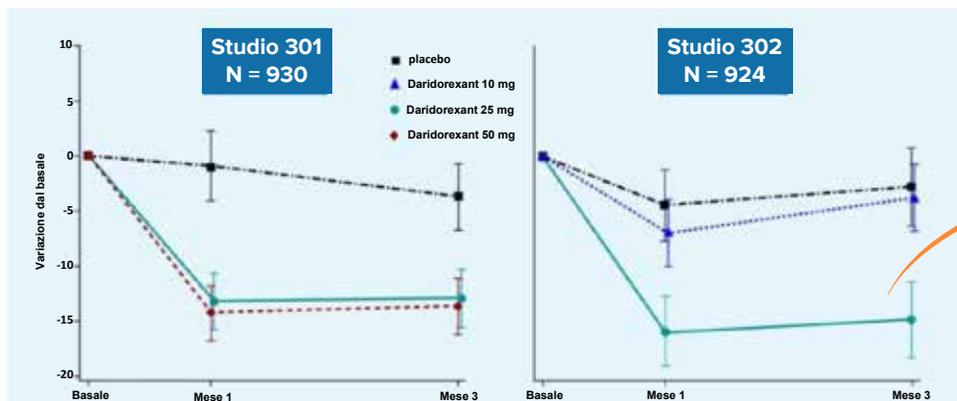
*Questa analisi non include daridorexant o lemborexant.
Clark JW, et al. Sleep Med Rev. 2020;53:101332.

Quindi, prendiamo in esame alcuni dati clinici sul modo in cui questi antagonisti dell'oressina influiscono concretamente sull'architettura del sonno. Quando viene effettuata una revisione sistematica degli studi clinici sugli antagonisti del recettore dell'oressina, in generale il riscontro è che questi farmaci aumentano il tempo totale di sonno, sia nei controlli sani che in persone con insonnia. Inoltre, tendono a ridurre la latenza del sonno REM. Il tempo intercorso dall'addormentamento all'effettivo inizio del sonno REM tende ad essere inferiore quando si assume un DORA. Alcuni studi hanno anche dimostrato un aumento della quantità di sonno REM, anche se un po' meno costante.

Latenza REM ridotta con daridorexant

Due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in persone con insonnia (N = 1854)

Variatione dal basale della media dei minimi quadrati (LSM) del tempo trascorso dal sonno persistente al primo episodio di sonno REM



Latenza del sonno REM ridotta rispetto al placebo

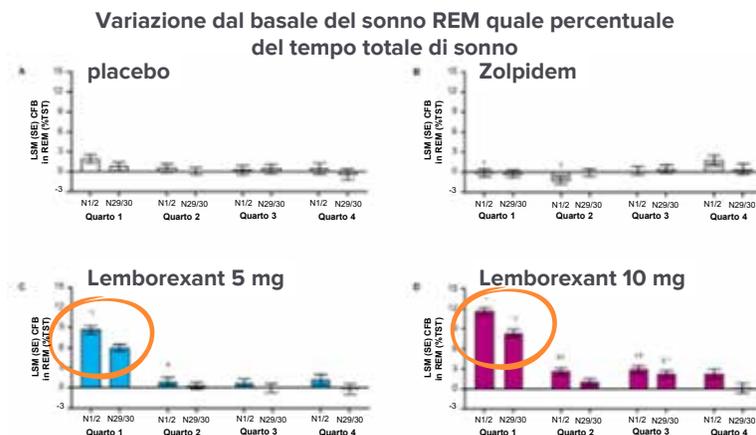
Adulti e anziani con una forma moderata o grave di insonnia (secondo il Manuale DSM-5) con un tempo totale di sonno <7 ore, latenza del sonno ≥20 min e veglia notturna ≥30 min

Zammit G, et al. Congresso annuale virtuale sul sonno SLEEP del 2021. Abstract 344.

E questo è un esempio con uno dei DORA, daridorexant. Qui si può vedere che in due ampi studi condotti su persone con insonnia, daridorexant ha ridotto la latenza del sonno REM in modo dipendente dalla dose.

Aumento del sonno REM, quale percentuale del tempo totale di sonno, nel primo quarto della notte con lemborexant

Studio crossover di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in adulti di età più avanzata con insonnia (N = 58)



La percentuale di sonno REM è aumentata rispetto al basale con lemborexant, nel primo quarto della notte, ed è rimasta immutata con il placebo e zolpidem

- Popolazione: donne di età ≥ 55 anni e uomini di età ≥ 65 anni con un disturbo di insonnia (secondo il Manuale DSM-5) e veglia notturna ≥ 60 min

Zammit G, et al. Congresso annuale virtuale sul sonno SLEEP del 2021. Abstract 336; ClinicalTrials.gov. NCT02841709.

Lemborexant, un altro antagonista del recettore duale dell'oressina, ha dimostrato di aumentare il sonno REM, ma ciò avviene principalmente nella prima parte della notte, presumibilmente quando i livelli del farmaco sono massimi. Si può inoltre vedere che con il placebo non vi è stata una variazione dal basale nella quantità di sonno REM quale percentuale del tempo di sonno totale.

Analogamente, le benzodiazepine e altri farmaci Z, come zolpidem, hanno un effetto molto limitato sul sonno REM, ma nei pannelli in basso è visibile un aumento del sonno REM. Questo si verifica principalmente nel primo quarto della notte e forse, in misura molto limitata, nei quarti successivi, ma l'effetto è talmente minimo da non avere alcuna importanza.

Quindi, se c'è un aumento nella quantità di sonno REM, è probabilmente dovuto alla riduzione della latenza del sonno REM. Praticamente, si entra nella fase REM più rapidamente e si ha una maggiore quantità di sonno REM principalmente nel primo quarto.

Riduzione dei risvegli notturni lunghi con suvorexant

Due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in persone con insonnia (N = 1518)

Riduzione dei risvegli lunghi e del tempo trascorso nei risvegli lunghi (>2 min) con suvorexant rispetto al placebo

Aumento del tempo trascorso nei risvegli brevi (≤ 2 min) con suvorexant rispetto al placebo

Queste osservazioni sembrano essere associate a una qualità del sonno migliorata a livello soggettivo

Numero totale dei risvegli assimilabile con suvorexant e placebo, suggestivo di una soglia sonno-veglia normale

- Popolazione: adulti con disturbo di insonnia
- Suvorexant da 15 mg a 40 mg

Svetnik V, et al. Sleep. 2017;41; ClinicalTrials.gov. NCT01097616; ClinicalTrials.gov. NCT01097629.

Quindi, prima abbiamo parlato del modo in cui le oressine sono coinvolte nel mantenimento di lunghi periodi di veglia. E uno degli altri aspetti interessanti degli antagonisti duali del recettore dell'oressina è che sembrano ridurre la quantità di tempo trascorso nei risvegli notturni lunghi. In un'analisi di due sperimentazioni cliniche, le persone trattate con il DORA suvorexant hanno presentato meno risvegli notturni lunghi rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo. In generale, hanno trascorso più tempo in risvegli brevi, di durata inferiore a 2 minuti, piuttosto che in periodi di veglia lunghi. L'aspetto positivo è che questo sembra essere associato al miglioramento soggettivo della qualità del sonno, forse perché è semplicemente meno probabile ricordarsi i risvegli brevi.

È interessante notare che, con questo DORA, il numero totale di risvegli era più o meno lo stesso. Ciò suggerisce che la soglia veglia-sonno sia probabilmente normale, ma la capacità di riaddormentarsi è migliore, quindi possiamo vedere meno risvegli lunghi.

Farmaci mirati all'oressina e architettura del sonno

Risvolti clinici

I DORA forniscono ai medici nuovi strumenti per aiutare i pazienti con insonnia

L'antagonismo dell'oressina è un meccanismo d'azione interessante



- Può evitare certi effetti avversi dei farmaci tradizionali per l'insonnia
- Contrasta l'ipereccitazione osservata spesso nelle persone con insonnia

Treves N, et al. Age Ageing. 2017;47:201-208.

Quindi, cosa significa tutto ciò dal punto di vista clinico? Gli antagonisti duali del recettore dell'oressina forniscono ai medici nuovi strumenti per aiutare i pazienti con insonnia. Il loro meccanismo d'azione unico è interessante perché potrebbe permettere di migliorare il sonno senza avere alcuni degli effetti collaterali che possono manifestarsi con i farmaci tradizionali che favoriscono il sonno.

Prima, abbiamo parlato dell'ipereccitazione presente in molte persone con insonnia e, se vi contribuisce un'aumentata segnalazione oressinica, i DORA possono aiutare a contrastarla e consentire il sonno.

Farmaci mirati all'oressina e architettura del sonno

Risvolti clinici

I DORA forniscono ai medici nuovi strumenti per aiutare i pazienti con insonnia

L'antagonismo dell'oressina è un meccanismo d'azione interessante



- Può evitare certi effetti avversi dei farmaci tradizionali per l'insonnia
- Contrasta l'ipereccitazione osservata spesso nelle persone con insonnia

Possano essere utili in certe popolazioni di pazienti



- Pazienti anziani
- Pazienti con anamnesi di abuso di sostanze

Treves N, et al. Age Ageing. 2017;47:201-208.

Inoltre, sappiamo che i sedativi e i farmaci Z aumentano il rischio di cadute e confusione negli anziani ma, poiché i DORA non hanno un effetto diretto sulla segnalazione GABA, potrebbero rendere meno comuni questi problemi.

Inoltre, un medico che esiti a prescrivere benzodiazepine o un farmaco Z a un paziente insonne con anamnesi di abuso di sostanze, potrebbe percepire un DORA in modo diverso perché, in base alle attuali conoscenze sulla segnalazione oressinica, il rischio di abuso atteso per i DORA è inferiore. Certo, rimane da stabilire se i DORA siano più sicuri, ma il loro nuovo meccanismo d'azione aumenta le probabilità che questi farmaci possano essere particolarmente utili in certe popolazioni.

Conclusione

- **Le oressine normalmente favoriscono la stimolazione e sopprimono il sonno REM**
- **I DORA bloccano la segnalazione oressinica, aumentano il tempo totale di sonno e generalmente riducono la latenza del sonno REM**
- **La normale segnalazione oressinica favorisce lunghi periodi di veglia e gli antagonisti dei recettori dell'oressina possono migliorare il sonno bloccando questo effetto, attivando il naturale impulso del sonno in modo che le persone si riaddormentino più rapidamente**



Quindi, in conclusione, abbiamo parlato di come le oressine normalmente promuovano la stimolazione, contribuendo all'ottenimento di lunghi periodi di veglia, e sopprimano il sonno REM. Abbiamo anche parlato di come gli antagonisti duali del recettore dell'oressina, o DORA, blocchino la segnalazione oressinica. Possono aumentare il tempo totale di sonno e normalmente riducono la latenza del sonno REM. Una segnalazione oressinica normale promuove lunghi periodi di veglia e i DORA probabilmente migliorano il sonno bloccando questo effetto, attivando il naturale impulso del sonno e consentendo di riaddormentarsi più velocemente.

La ringraziamo della Sua partecipazione a questa attività.

Dichiarazione di non responsabilità

Questo documento è unicamente a scopo didattico. Per la lettura dei contenuti del presente documento non sarà riconosciuto alcun credito di Educazione medica continua (Continuing Medical Education, CME). Per partecipare a questa attività, visitare il sito www.medscape.org/viewarticle/973559

Per domande relative al contenuto di questa attività, contattare il fornitore di questa attività educativa all'indirizzo CME@medscape.net.

Per assistenza tecnica, contattare CME@medscape.net

L'attività formativa presentata sopra può comportare scenari simulati basati su casi. I pazienti raffigurati in questi scenari sono fittizi e non devono essere intesi né devono essere associati ad alcun paziente reale.

Il materiale qui presentato non riflette necessariamente le opinioni di Medscape, LLC o delle aziende che supportano la programmazione educativa su medscape.org. Questi materiali possono trattare di prodotti terapeutici non approvati dalla Food and Drug Administration statunitense e l'utilizzo di prodotti fuori etichetta approvati. È necessario consultare un professionista sanitario qualificato prima di utilizzare qualsiasi prodotto terapeutico discusso. I lettori sono tenuti a verificare tutte le informazioni e tutti i dati prima di trattare i pazienti o utilizzare le terapie descritte in questa attività educativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC