

● ● ● ● ● ● ● **ZOLPIDEM E NEUROFISIOLOGIA
DEL SONNO:
PER UNA GESTIONE FARMACOLOGICA
PERSONALIZZATA DELLE INSONNIE**

Prof. Liborio Parrino

Direttore del Centro di Medicina del Sonno,
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

Redazione

Elena Bernacchi
Massimo Chiesa
Raffaella Fontana
Sara di Nunzio
Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli
Loredana Biscardi
Francesca Piras
Mary Rusconi
Valentina Salvo



Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Current Therapeutics. Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di dicembre 2018 da Porpora Group s.r.l. Rodano Millepini (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori che si sono assunti la responsabilità di quanto riportato nei loro testi e non riflette necessariamente quelli di Springer Healthcare Italia S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di *Mylan*

●●●●● Zolpidem e neurofisiologia del sonno: per una gestione farmacologica personalizzata delle insonnie

Prof. Liborio Parrino

Direttore del Centro di Medicina del Sonno,
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

Indice

Sinossi	1
Sonno e insonnia	3
Zolpidem	10
Precauzioni nell'impiego di BDZ e Z-drugs	25
Conclusioni	27
Lettere consigliate	29



Acronimi

AHI, indice di apnee o ipopnee/ora

AUC, area sotto la curva di concentrazione

BDZ, benzodiazepine

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva

CAP rate, percentuale di CAP nel sonno NREM

CAP, *cyclic alternating pattern*

C_{max}, concentrazione massima

dB, decibel

DSST, *Digit Symbol Substitution Test*

EEG, elettroencefalogramma

GABA, acido gamma-aminobutirrico

GABAA, recettore GABA A

IR, rilascio immediato

LD, basso dosaggio

LPS, latenza di sonno persistente

MSLT, test di latenza multipla del sonno

N2, con N1 fase di sonno leggero

N3, fase di sonno profondo

NREM, non-REM

PSG, polisonnografia

REM, *rapid eyes movements*

SD, dosaggio standard

SE, efficienza del sonno

SL, latenza di addormentamento

SNC, sistema nervoso centrale

T_{1/2}, emivita di eliminazione

T_{max}, tempo per raggiungere la C_{max}

TST, tempo totale di sonno

VAS, scala analogico-visiva

WASO, riduzione della veglia intrasonno

Z-drugs, zaleplon, zolpidem, zopiclone, eszopiclone



L'identificazione negli anni Settanta di recettori stereospecifici ad alta affinità per le benzodiazepine (BDZ) ha rappresentato un significativo passo avanti nel trattamento farmacologico dell'insonnia. La loro efficacia e sicurezza rispetto ai barbiturici ha focalizzato un considerevole interesse sulle BDZ, consolidando il loro uso come agenti farmacologici preminenti nel trattamento dell'insonnia (Harvey, 1980). In anni recenti, tuttavia, le prescrizioni per le BDZ sono progressivamente calate a causa di effetti collaterali negativi. Questi effetti comprendono sonnolenza, vertigini, confusione mentale, astenia, insonnia rebound, dipendenza e abuso. Le preoccupazioni dei pazienti hanno stimolato l'interesse della ricerca verso nuovi agenti capaci di esercitare una benefica promozione del sonno con le proprietà delle BDZ ma senza i loro inconvenienti. Ciò ha portato allo sviluppo di composti non-BDZ, compresi i ciclopirroloni (zopiclone ed eszopiclone), i derivati dell'imidazopiridina (zolpidem) e i composti pirazolopirimidinici (zaleplon), noti come Z-drugs e tuttora indicati per il trattamento dell'insonnia.

I medici spesso affrontano una sfida significativa quando devono valutare e gestire l'insonnia. Le linee guida hanno finalmente riconosciuto che l'insonnia è un disturbo multidimensionale e quindi qualsiasi approccio alla sua gestione deve considerare terapie multimodali basandosi su strategie farmacologiche e comportamen-

tali (Riemann et al. 2017). Nella pratica clinica, l'approccio farmacologico è quello più comunemente utilizzato rispetto ad altri metodi di trattamento. Un'alternativa per il trattamento del disturbo di base deve essere conside-

rata per pazienti che soffrono di insonnia cronica nel contesto di una condizione psichiatrica, neurologica o internistica.

Zolpidem a rilascio immediato (IR) è disponibile su scala mondiale dagli anni Novanta e ha dimostrato di possedere un'azione sedativa a dosi inferiori di quelle che producono effetti anticonvulsivi o miorilassanti. Poiché agisce sul recettore GABA A (GABAA), zolpidem è farmacodinamicamente simile alle BDZ, ma a differenza di queste presenta una maggiore selettività per

la subunità $\alpha 1$ e questo potrebbe spiegare, almeno in parte, la differenza di effetti sull'architettura del sonno e la minore incidenza di eventi avversi.

Zolpidem-IR è stato studiato in popolazioni differenti allo scopo di valutarne l'efficacia e la sicurezza. Questi studi hanno incluso soggetti con insonnia transitoria, cattivi dormitori, pazienti adulti e anziani con insonnia primaria cronica o con insonnia comorbida. Alle dosi raccomandate di 5 mg e 10 mg, zolpidem aumenta la velocità di induzione del sonno [riduzione della latenza di addormentamento (SL)] rispettivamente nelle donne (5 mg), nei pazienti anziani (5 mg) e nei pazienti non anziani (10 mg). Studi clinici che indagano le valutazioni soggettive

I medici spesso affrontano una sfida significativa quando devono valutare e gestire l'insonnia. Le linee guida hanno finalmente riconosciuto che l'insonnia è un disturbo multidimensionale e quindi qualsiasi approccio alla sua gestione deve considerare terapie multimodali basandosi su strategie farmacologiche e comportamentali.

Zolpidem ha dimostrato di possedere un'azione sedativa a dosi inferiori di quelle che producono effetti anticonvulsivi o miorilassanti.



e le misure polisonnografiche hanno dimostrato che zolpidem migliora la continuità del sonno [riduzione della veglia intrasonno (WASO)], riduce il numero di risvegli e aumenta il tempo totale di sonno (TST). Alcuni studi hanno tuttavia dimostrato che il mantenimento del sonno era limitato alla prima parte della notte. Questo dato ha stimolato lo sviluppo di una formulazione a rilascio modificato che ha esteso le concentrazioni plasmatiche oltre 4 ore dopo la somministrazione del farmaco.

La dose iniziale di zolpidem sublinguale SD (dosaggio standard) e LD (basso dosaggio) dovrebbe essere sempre regolata rispettivamente su 5 mg e 1,75 mg, nelle donne, negli anziani, nei pazienti debilitati o in pazienti con una malattia epatica.

Alle dosi raccomandate, zolpidem si associa a minima insonnia rebound. A differenza degli ipnotici BDZ, zolpidem non altera in modo significativo i valori del sonno profondo e dello stadio REM (*rapid eyes movements*). Alcuni pazienti hanno tuttavia difficoltà a tollerare il farmaco. Sebbene zolpidem sembri indurre meno effetti collaterali rispetto alle BDZ, va comunque riconosciuto che il farmaco non è completamente privo di effetti collaterali tipicamente associati alla terapia con BDZ. In almeno uno studio, un numero maggiore di eventi avversi è stato collegato a

zolpidem 20 mg rispetto a flurazepam 30 mg. Tra gli eventi avversi sono stati segnalati cefalea, sonnolenza, vertigini, nausea, diarrea e comportamenti bizzarri. L'effetto sbornia del giorno dopo è in genere di breve durata.

Con zolpidem 10 mg, il rischio di sviluppare tolleranza è trascurabile anche quando il farmaco viene utilizzato per periodi prolungati. Tuttavia, i medici devono monitorare i segni di potenziale incremento posologico della terapia con zolpidem. Precauzioni dovrebbero essere osservate

quando zolpidem viene prescritto a pazienti con una storia d'abuso di farmaci o sostanze stupefacenti, indipendentemente dalla coesistenza di un disturbo psichiatrico.

Zolpidem può essere impiegato tranquillamente per il trattamento dell'insonnia associata a depressione maggiore in combinazione con farmaci antidepressivi quale escitalopram e, in almeno uno studio, questo trattamento combinato ha dimostrato di migliorare SL, WASO, TST, efficienza del sonno (SE) e anche le prestazioni del giorno successivo (*Fava et al. 2011*). Tuttavia, l'effetto a lungo termine del farmaco non è stato monitorato.

Ulteriori studi su patologie specifiche sono necessari per chiarire ed estendere le conoscenze sull'efficacia del trattamento in associazione di zolpidem.

La dose iniziale di zolpidem sublinguale SD (dosaggio standard) e LD (basso dosaggio) dovrebbe essere sempre regolata rispettivamente su 5 mg e 1,75 mg, nelle donne, negli anziani, nei pazienti debilitati o in pazienti con una malattia epatica.

Alle dosi raccomandate, zolpidem si associa a minima insonnia rebound. A differenza degli ipnotici BDZ, zolpidem non altera in modo significativo i valori del sonno profondo e dello stadio REM.

Sonno e insonnia

La macrostruttura del sonno e l'alternanza ciclica REM e non REM

Il sonno non è un organo che può essere toccato, tagliato, fotografato. Il sonno è una funzione i cui indici quantitativi sono ricavati dalle registrazioni polisonnografiche. Il software del sonno è rigoroso e potente e regola la successione degli stadi e l'alternanza ciclica notturna tra sonno non-REM (NREM) e sonno REM. Il sonno NREM è costituito dal sonno leggero (stadio N1 e stadio N2) e dal sonno profondo (stadio N3). Il sonno REM è identificato da un tracciato elettroencefalografico di basso voltaggio, movimenti oculari rapidi e atonia muscolare. In condizioni fisiologiche, la macrostruttura del sonno rappresenta una narrazione coerente basata su regole precise (**Figura 1**): l'addormentamento avviene sempre in sonno NREM, il cervello impiega circa 25 minuti per raggiungere il sonno profondo, il primo episodio di sonno REM compare circa 10 minuti dopo la fine del sonno profondo; nella prima parte della notte prevale il sonno profondo, mentre nella seconda parte domina il sonno REM. Questa asimmetria

riflette la graduale attenuazione dell'intensità del sonno profondo nel corso della notte, che come una molla si carica nelle ore di veglia e si scarica nel riposo. Poiché aumenta dopo deprivazione di sonno e si riduce quando il periodo di veglia è breve, il sonno profondo è considerato come un importante marker di omeostasi della pressione di sonno. L'alternanza di NREM e REM del sonno costituisce il ciclo del sonno. Ogni ciclo di sonno ha una durata di circa 90 minuti. In genere, i cicli di sonno sono 5 (*vedi Figura 1*). Il cervello che dorme esplora e pesa tutte le informazioni filtrate attraverso i circuiti talamo-corticali preservando o modificando adattativamente i suoi stati interni. I livelli di vigilanza interna, regolati da substrati chimici e neuronali, interagiscono senza sosta con quello che accade nel cervello, nel corpo e nell'ambiente. L'architettura del sonno emerge dall'equilibrio dinamico tra i vincoli imposti dal software del sonno e le operazioni compensatorie che il cervello mette in opera per trasformare gli eventi perturbanti in elementi costitutivi della stessa organizzazione ipnica (*Terzano e Parrino, 1993; Halász et al. 2004 e 2014*).

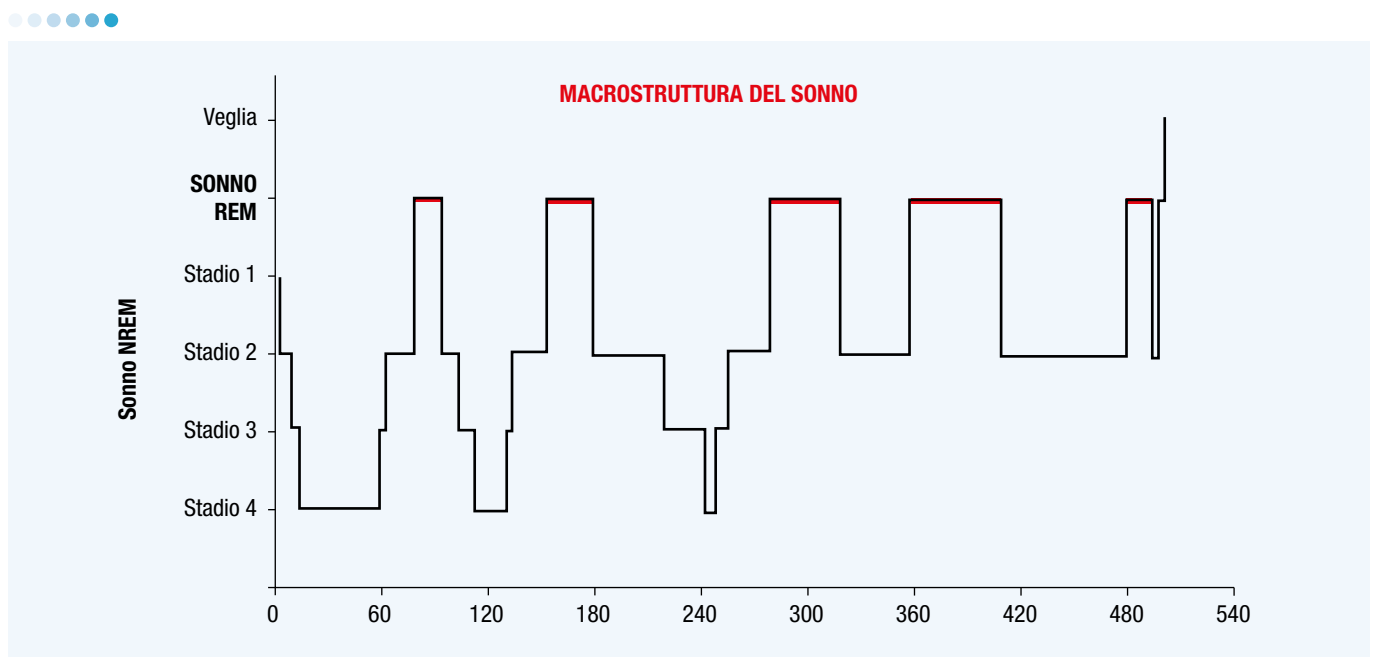


Figura 1. Cronogramma degli stadi del sonno (macrostruttura) con alternanza ciclica tra stadi di sonno NREM e REM, prevalenza di sonno profondo NREM nella prima metà della notte e di stadio 2 e sonno REM nella seconda parte.

Microrisvegli e qualità del sonno

Il sonno non è solo una successione di stadi NREM e REM che si alternano nella notte. Per essere poroso agli stimoli e adattabile alle condizioni imprevedibili e cangianti che si possono verificare mentre dormiamo, il sonno va incontro a brevi risvegli (microrisvegli) della durata di pochi secondi (Figura 2) e di cui non resta traccia nella nostra memoria al mattino. Il microrisveglio è quindi una breve intrusione di veglia preceduta e seguita da sonno. Il sonno naturale contiene una quantità di micro-

risvegli, alcuni spontanei, altri indotti da stimoli esterni o provenienti dal corpo o dalla mente, che aumentano fisiologicamente con l'avanzare dell'età (Figura 3). In altre parole, i microrisvegli (quando non diventano eccessivamente abbondanti) sono ospiti naturali del sonno normale (Boselli et al. 1998; Parrino et al. 2001). Analizzando la loro distribuzione nel corso della notte, i microrisvegli raramente compaiono in maniera isolata. Nella maggior parte dei casi un microrisveglio è seguito, nei successivi 20-40 secondi, da un altro microrisveglio

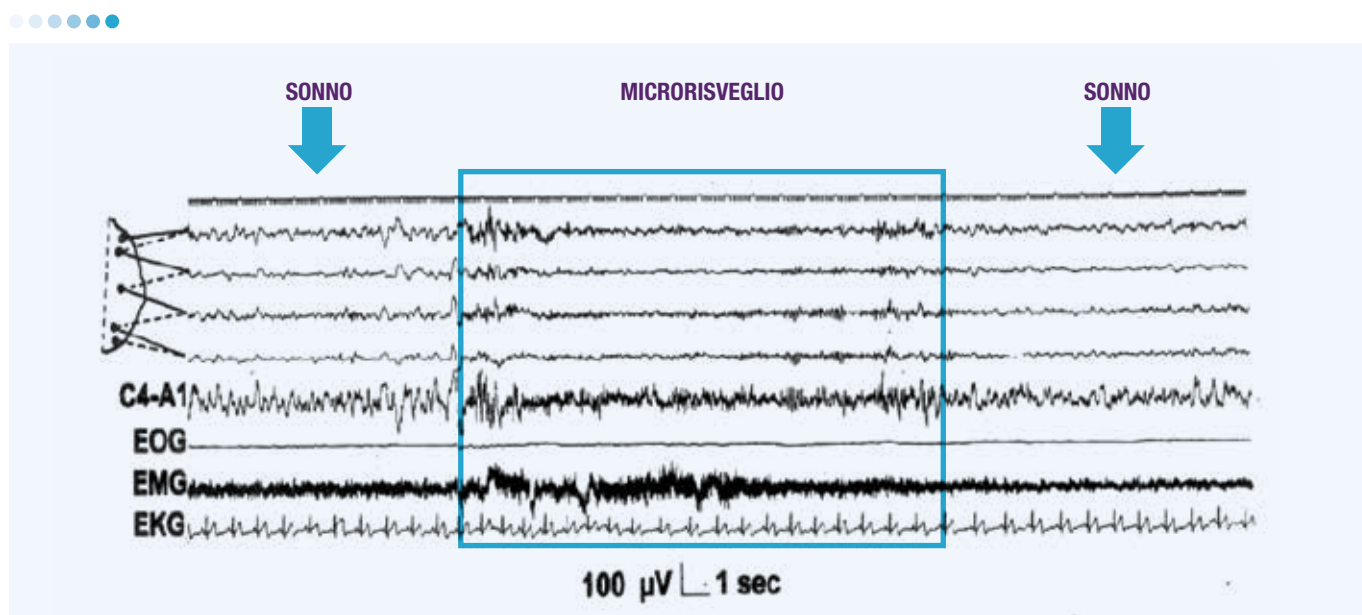


Figura 2. Transitoria intrusione di veglia (microrisveglio) della durata di 10-15 secondi preceduta e seguita da un tracciato polisonnografico di sonno.

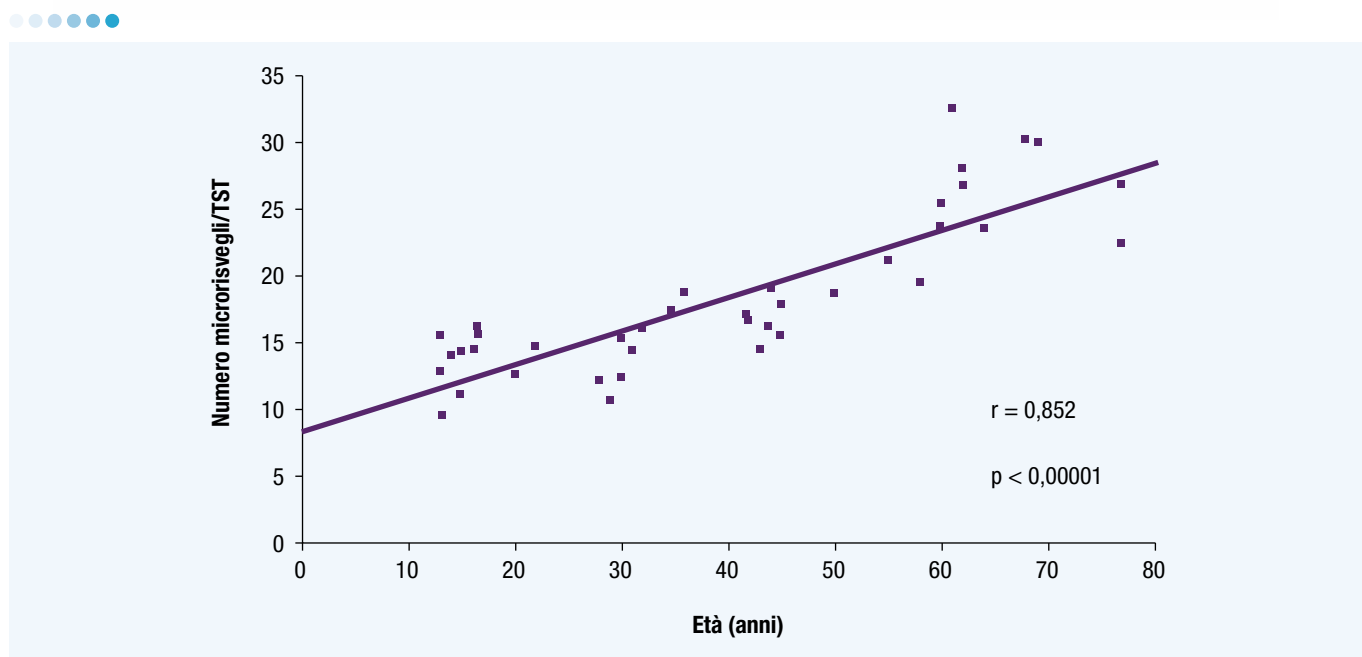


Figura 3. Lo sviluppo ontogenetico fisiologico dei microrisvegli nel sonno dall'infanzia alla senescenza.

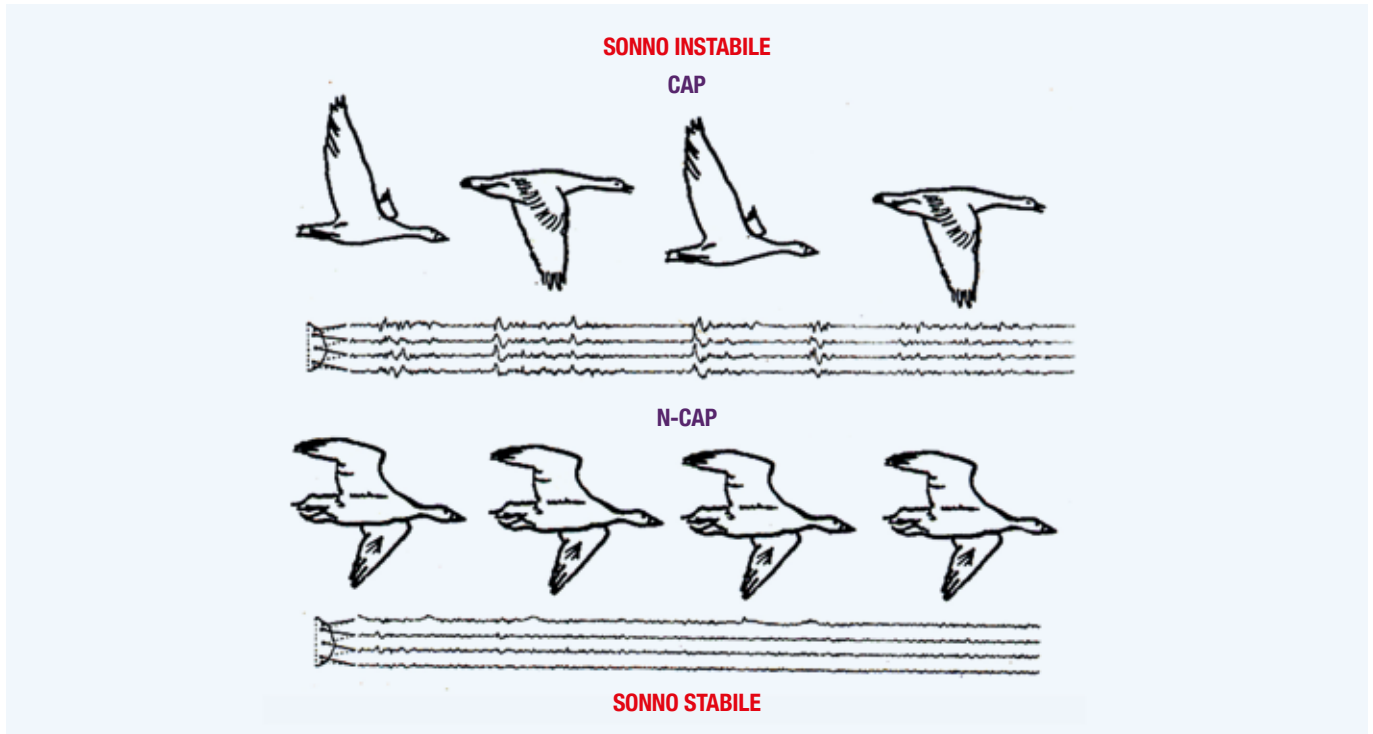


Figura 4. Due individui possono anche dormire le medesime ore di sonno, ma la qualità del riposo può variare in modo rilevante se il sonno presenta quantità eccessive di CAP (microrisvegli periodici). Le due anatre selvatiche percorrono la stessa distanza: in alto, il viaggio ha richiesto sforzo e fatica (sonno instabile pieno di microrisvegli), in basso, lo stesso tratto è stato compiuto in scioltezza senza battito d'ali (sonno stabile).

e questo a sua volta, nei successivi 20-30 secondi, da un ulteriore microrisveglio fino a comporre una filiera di 7-8 microrisvegli in successione. All'interno del sonno NREM, la sequenza periodica dei microrisvegli si organizza nel tracciato alternante ciclico o CAP (*cyclic alternating pattern*) composto da fasi A (microrisvegli) e fasi B (intervalli tra le fasi A successive). La morfologia del CAP dipende dai microrisvegli specifici che si esprimono nei singoli stadi del sonno NREM (Terzano et al. 1985 e 2001). L'assenza di CAP, vale a dire l'assenza di microrisvegli per almeno 1 minuto, viene definita non-CAP. CAP e non-CAP costituiscono la microstruttura del sonno (Terzano e Parrino, 2000). Il CAP è espressione di un sonno instabile (per la presenza di microrisvegli multipli), mentre il non-CAP riflette una condizione di sonno stabile e riposante (Figura 4). Due persone possono dormire lo stesso numero di ore, ma la qualità del loro sonno dipenderà anche dalla quantità reciproca di sonno instabile (CAP) e sonno stabile (non-CAP). Tuttavia, è opportuno chiarire che il CAP non

Due persone possono dormire lo stesso numero di ore, ma la qualità del loro sonno dipenderà anche dalla quantità reciproca di sonno instabile (CAP) e sonno stabile (non-CAP).

è un marker elettroencefalografico di patologia. Composto da microrisvegli, il CAP è una presenza naturale del sonno fisiologico in quanto conferisce flessibilità e resilienza all'architettura ipnica. È solo una questione di numeri. La quantità fisiologica di CAP rate (vale a dire la percentuale di CAP nel sonno NREM) dipende dall'età e nell'adulto varia tra il 25% e il 45% (Terzano et al. 1990). Le manipolazioni cronobiologiche possono indurre variazioni significative nei valori di CAP rate. Chi dorme di mattina, dopo un turno di lavoro notturno, avrà valori di CAP rate elevati rispetto allo stesso individuo che va a dormire nelle ore notturne. Anche gli stimoli sensoriali possono influire sull'architettura del sonno (Parrino et al. 1993).

Basi neurofisiologiche dell'insonnia

Il cervello che dorme esplora incessantemente il mondo esterno soprattutto attraverso la funzione uditiva. Stimoli acustici potenti determinano comunemente alterazioni della struttura ipnica che si esprimono come allegge-



rimenti della profondità del sonno, oppure in forma di veri e propri risvegli. Tuttavia, il rumore può impattare sul tessuto ipnico in maniera più subdola. Uno stimolo acustico isolato e apparentemente innocuo [60 decibel (dB) a 1000 Hz e della durata di 250 msec] somministrato durante il sonno stabile (non-CAP) evoca immediatamente una sequenza di microrisvegli (CAP) che si mantengono per diversi minuti anche in assenza di chiari cambi di stadio. La possibilità di convertire il sonno stabile in sonno instabile per mezzo di uno stimolo sonoro è stata utilizzata in studi sperimentali per comprendere le tappe progressive che conducono il sonno normale all'insonnia. La crescita dei microrisvegli correla positivamente con l'incremento del livello di pressione acustica e con la compromissione della qualità soggettiva del riposo. In giovani adulti sani, valori di CAP rate compresi tra 25% e 45% emergono quando la valutazione è soddisfacente. Con valori di CAP rate compresi tra 45% e 60% il sonno è moderatamente disturbato. Oltre la soglia del 60%, il CAP rate si associa a un sonno di pessima qualità (Terzano e Parrino, 1991). Modificazioni significative a carico della macrostruttura del sonno non si manifestano durante la somministrazione di rumore bianco continuo a 45 dB, quando invece i microrisvegli cominciano già ad aumentare. Alterazioni della macrostruttura (calo del sonno profondo e risvegli più prolungati) cominciano a manifestarsi per intensità acustiche più elevate (55 dB, 65 dB, 75 dB). Nella catena degli eventi, dal sonno normale al sonno patologico, la dilatazione del CAP è la prima risposta adattativa che consente di preservare l'organizzazione fisiologica del sonno. Sotto la pressione acustica crescente, i microrisvegli agiscono come un sistema tampone che compensa, entro determinati limiti, gli effetti distruttivi del rumore sulla macrostruttura del sonno: la flessibilità dei fenomeni

La crescita dei microrisvegli correla positivamente con l'incremento del livello di pressione acustica e con la compromissione della qualità soggettiva del riposo. In giovani adulti sani, valori di CAP rate compresi tra 25% e 45% emergono quando la valutazione è soddisfacente. Con valori di CAP rate compresi tra 45% e 60% il sonno è moderatamente disturbato. Oltre la soglia del 60%, il CAP rate si associa a un sonno di pessima qualità.

L'insonnia a breve termine colpisce il 30-50% della popolazione. Nei Paesi industrializzati la prevalenza del disturbo cronico di insonnia è stimata tra il 5% e il 10%. In pazienti con patologie internistiche e psichiatriche, così come nei soggetti anziani, la prevalenza è notevolmente superiore.

microstrutturali supporta la stabilità dell'architettura ipnica. Tuttavia, quando le soglie protettive vengono superate, l'azione destabilizzante del sonno tracima sul piano macrostrutturale, determinando un sonno frammentato, superficiale e instabile (Terzano et al. 1990; Parrino e Terzano, 1996).

Insonnia: sintomo o malattia?

Il disturbo di insonnia è la malattia del sonno più comune. L'insonnia a breve termine colpisce il 30-50% della popolazione. Nei Paesi industrializzati la prevalenza del disturbo cronico di insonnia è stimata tra il 5% e il 10%. In pazienti con patologie internistiche e psichiatriche, così come nei soggetti anziani, la prevalenza è notevolmente superiore. L'insonnia si riferisce a una serie di quadri clinici diversi in termini di esordio, andamento, eziologia e approccio terapeutico (Van de Straat e Bracke, 2015).

L'individuo insonne lamenta difficoltà ad addormentarsi, o di non essere in grado di mantenere un sonno continuo per tutta la notte, oppure di svegliarsi troppo presto la mattina, o semplicemente di avere un sonno non ristoratore. Ognuno di questi disturbi soggettivi, detti anche indicatori notturni di insonnia, ha una correlazione neurofisiologica identificabile all'interno della polisonnografia che indica un'origine non esclusivamente mentale dell'insonnia (Parrino et al. 2004). Di conseguenza, il nuovo DSM-5 (2013) e l'ICDS-3 (2014) considerano l'insonnia un disturbo e non semplicemente il sintomo di una malattia organica o psichiatrica. Tuttavia, nella pratica clinica, la diagnosi di insonnia è quasi esclusivamente anamnestica. Secondo le linee guida europee (Riemann et al. 2017), la procedura diagnostica per l'insonnia dovrebbe includere un colloquio clinico basato sull'anamnesi (abitudini del sonno, ambiente in cui si dorme, orari di lavoro, fattori circadiani), la somministrazione di questionari

e diari del sonno, domande sulla salute mentale e fisica, un esame obiettivo ed eventuali approfondimenti strumentali o di laboratorio (es. esami del sangue, elettrocardiogramma, elettroencefalogramma). L'età e il sesso del paziente possono essere rilevanti in alcuni disturbi del sonno. L'adolescenza è spesso accompagnata da deprivazioni croniche di sonno a causa di abitudini di vita scorrette (maggiore necessità di dormire, ma tendenza a ritardare l'insorgenza del sonno in contrasto con gli impegni scolastici mattutini). Il sonno della donna può subire cambiamenti durante la menopausa; gli anziani dormono spesso male a causa della presenza di malattie organiche, ansia associata, depressione, emarginazione sociale, alterazioni cronobiologiche, assunzione frequente di farmaci che hanno un impatto sulla vigilanza o sul ritmo sonno-veglia, maggiore rischio per disturbi del sonno quale la sindrome delle gambe senza riposo o il mioclono notturno. Anche il lavoro a turni può alterare i ritmi del sonno, mentre l'attività lavorativa in generale e i conflitti affettivi o le preoccupazioni familiari possono essere fonte di stress acuto o disagio psicologico cronico. Poiché l'insonnia è un disturbo delle 24 ore, vanno raccolte le informazioni sulle condizioni diurne: affaticamento, concentrazione, attenzione, memoria, rendimento sociale, familiare, lavorativo o scolastico, tono dell'umore, vigilanza, rischio di errori o incidenti.

Sulla base della variabile tempo, l'insonnia è definita:

- cronica: quando persiste da almeno 3 mesi a una frequenza di almeno 3 volte a settimana;
- episodica: quando dura da almeno 1 mese, ma meno di 3 mesi;
- ricorrente: quando 2 o più episodi si verificano nell'arco di 1 anno.

È importante stabilire se i disturbi del sonno e i sintomi associati durante il giorno si verificano almeno 3 volte a settimana (gravità) e quali sono gli eventi o le situazioni che possono agire come fattori scatenanti. Secondo il modello patogenetico di *Spielman et al. (1987)* in soggetti predisposti, l'insonnia transitoria può subire una cronicità non più dipendente dall'evento precipitante (limitato nel tempo), ma modulata dalla presenza dei cosiddetti fattori perpetuanti, nella maggior parte dei casi

attribuibili al rispetto per l'igiene del sonno o la comparsa di un'importante componente psicofisiologica del condizionamento negativo.

Il periodo più disturbato della notte è una delle principali indicazioni per la diagnosi e il trattamento dell'insonnia e può guidare il clinico verso specifiche aree eziologiche: la difficoltà di addormentarsi può essere legata a scarsa igiene del sonno (es. attività fisica serale), a una sindrome della fase del sonno ritardata, a un disturbo distimico o ansioso con una componente ruminante-ossessiva, all'apprendimento del condizionamento psicologico negativo, ma anche all'assunzione di sostanze psicoattive o a una sindrome delle gambe senza riposo. Se il paziente lamenta numerosi risvegli notturni e la difficoltà di mantenere il sonno, devono essere ricercate le cause mediche (sindromi dolorose, disturbi vocali, malattia da reflusso gastroesofageo) e i disturbi del sonno intrinseco (apnea notturna, mioclono, epilessia notturna, disturbi ambientali).

Quando il problema è principalmente caratterizzato da un risveglio precoce al mattino, le cause possono essere dovute a malattie psichiatriche (depressione), fenomeni di rimbalzo da droghe o eccesso di alcol, disturbi circadiani dalla fase iniziale

del sonno. I fattori più comuni che causano il ritardo di inizio del sonno o la frammentazione del sonno sono riportati in dettaglio nelle **Table 1 e 2**.

Sonno naturale vs sonno industriale

Dormire per 8 ore in modo continuativo viene considerato l'espressione di un sonno perfetto. Ricerche condotte su popoli di cacciatori dell'Africa (Namibia) e dell'America del Sud (Bolivia) mostrano un sonno continuo di 6,4 ore/giorno in estate e di quasi 8 ore in inverno, a sostegno di un'ipotesi di sonno compatto, ma modulato dalle stagioni (*Yetish et al. 2015*).

Altri studi suggeriscono invece che, nelle società preindustriali, il sonno fosse segmentato e scarsamente influenzato dal calendario. Si andava a dormire tra le 21.00 e le 22.00, ma dopo alcune ore di sonno profondo (primo sonno), gli individui si svegliavano per aggiungere legna al fuoco domestico, mangiare qualcosa, sorvegliare i bambini, ascoltare i rumori provenienti dall'esterno ed eventualmente proteggere la casa da qualche anima-

Il nuovo DSM-5 (2013) e l'I-CDS-3 (2014) considerano l'insonnia un disturbo e non semplicemente il sintomo di una malattia organica o psichiatrica.



Difficoltà di addormentamento (insonnia iniziale)
Scarsa igiene del sonno (errate abitudini di vita che contrastano il sonno)
Insonnia psicofisiologica o condizionata (preoccupazione di non riuscire a dormire e ripercussioni sull'attività diurna)
Sindrome delle gambe senza riposo (irrequietezza degli arti, soprattutto inferiori, da seduti o distesi, a letto, alla sera)
Disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno ritardata" (bisogno di dormire avvertito solo a ore tarde)
Ansia
Uso di sostanze psicostimolanti
Stress psicosociali

Tabella 1. Fattori correlati all'insonnia iniziale



Sonno frammentato (insonnia centrale) o risveglio precoce al mattino (insonnia terminale)
Stress psicosociali
Disturbi psichiatrici (depressione, ansia)
Patologie internistiche
Sindromi dolorose
Eccesso di alcolici
Farmaci
Mioclono notturno
Disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno anticipata" (bisogno di dormire avvertito già nelle prime ore serali)
Disturbi ambientali

Tabella 2. Fattori correlati all'insonnia centrale o terminale

le pericoloso. Quindi si tornava a letto per completare il riposo notturno (secondo sonno) che terminava alle 9.00-10.00 del mattino. Le famiglie preindustriali affidavano l'illuminazione a candele e lampade a olio, oppure, nelle notti chiare, alla luce naturale della luna e delle stelle. Con la progressiva affermazione della luce artificiale e dei vincoli imposti dalla società industrializzata (orari rigidi per scuola e lavoro), il sonno segmentato è stato forzato a compattarsi in un unico blocco di 7-8 ore. In altre parole, quello che intendiamo e viviamo attualmente come esperienza notturna quotidiana è il risultato di una

Il sonno moderno assomiglia a un treno composto da 5 vagoni (Figura 5). Ogni carrozza dura circa 1 ora e mezza ed è composta dall'alternanza di sonno NREM e sonno REM. I primi tre vagoni, che costituiscono il primo sonno e contengono elevate quantità di sonno profondo a onde lente, agiscono prevalentemente sotto il controllo del GABA, neurotrasmettitore ad azione sedativa.

graduale fusione tra primo e secondo sonno, riducendo forzatamente l'intervallo disponibile tra i due blocchi di sonno (Ekrich, 2016). Il sonno moderno assomiglia a un treno composto da 5 vagoni (Figura 5). Ogni carrozza dura circa 1 ora e mezza ed è composta dall'alternanza di sonno NREM e sonno REM. I primi tre vagoni, che costituiscono il primo sonno e contengono elevate quantità di sonno profondo a onde lente, agiscono prevalentemente sotto il controllo del GABA, neurotrasmettitore ad azione sedativa. Le due carrozze finali costituiscono il secondo sonno e sono influenzate

dall'acetilcolina, un neuromediatore attivante che promuove il sonno REM e prepara il cervello al risveglio mattutino. Il punto di passaggio tra la terza e la quarta carrozza coincide verosimilmente con l'aggancio del primo sonno al secondo sonno, una fase delicata di transizione che rappresenta il momento del risve-

Le due carrozze finali costituiscono il secondo sonno e sono influenzate dall'acetilcolina, un neuromediatore attivante che promuove il sonno REM e prepara il cervello al risveglio mattutino.

glio per molti insonni (*Parrino et al. 2016*). Zolpidem e BDZ, che facilitano e potenziano la trasmissione neuronale mediata dal GABA, rappresentano i farmaci di elezione per chi lamenta difficoltà di addormentamento o risvegli precoci nella prima parte della notte.

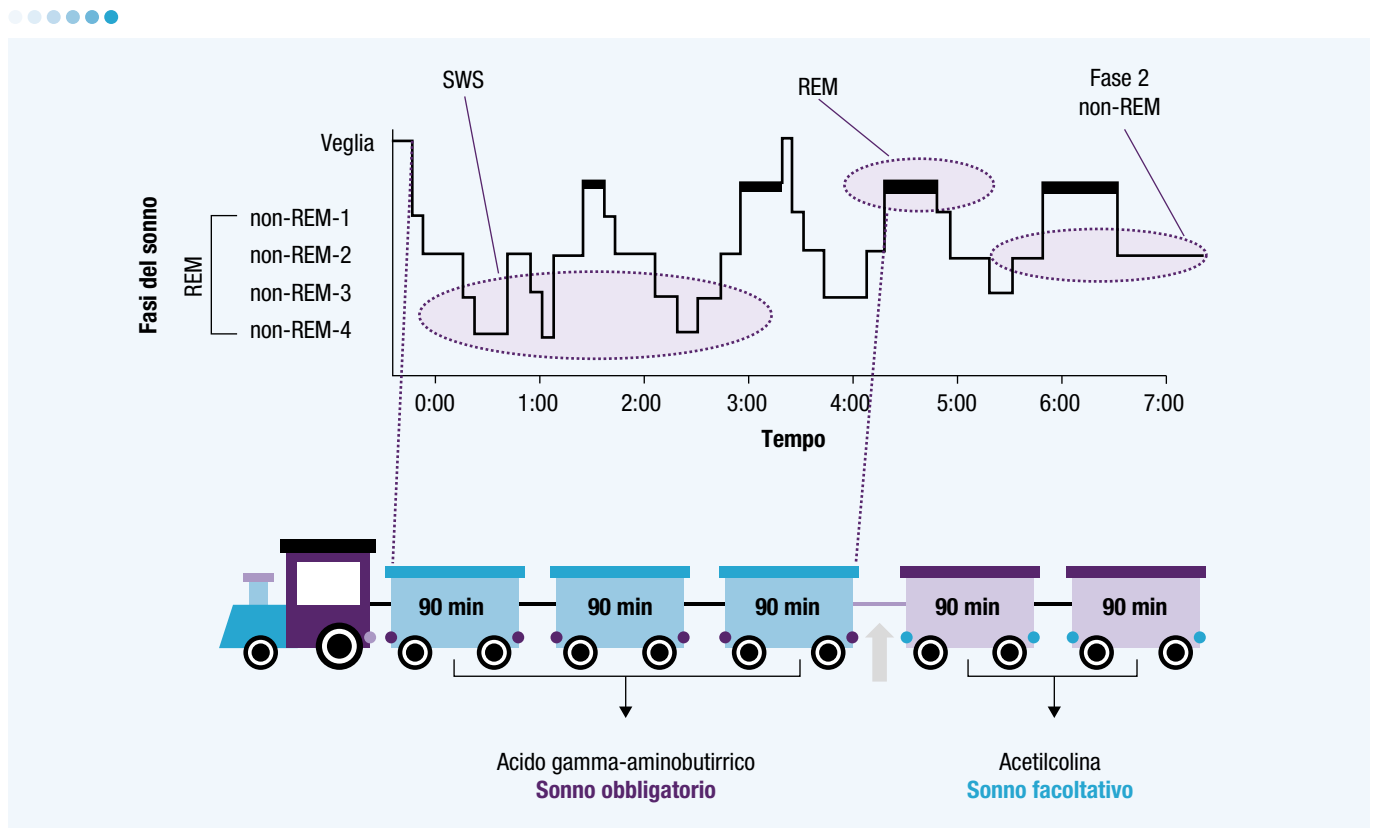


Figura 5. I cinque vagoni del treno del sonno: le prime tre carrozze sono sotto il controllo del GABA, mentre le ultime due sono dominate da neurotrasmettitori attivanti, in particolare l'acetilcolina. Il passaggio critico si verifica tra la 3^a e la 4^a carrozza (freccia verticale) quando avviene il passaggio di consegne tra il sonno obbligatorio e il sonno facoltativo.

Zolpidem

Quando tutto ebbe inizio

Quando nel 1986 zolpidem fu presentato per la prima volta alla platea internazionale, molti esperti di medicina del sonno lo accolsero con scarso entusiasmo etichettandolo come una "BDZ debole". In realtà, si trattava di una molecola non-BDZ appartenente alla famiglia delle imidazopiridine ma che agiva sugli stessi siti recettoriali GABA delle BDZ. La debolezza era attribuita al potenziamento dell'attività del GABA limitato ad alcune subunità GABAergiche, che rendeva il farmaco efficace esclusivamente sull'induzione e sul mantenimento del sonno. In pratica, l'apparente debolezza del farmaco costituiva la sua reale forza clinica. La selettività recettoriale di zolpidem evitava al paziente una serie di effetti indesiderati o inutili quali l'ipotensione arteriosa, il miorilassamento eccessivo o l'azione anticonvulsivante garantiti sistematicamente dalle BDZ. Ma ciò che maggiormente imbarazzava il paradigma scientifico dominante era l'efficacia di zolpidem nell'indurre e mantenere il sonno pur in assenza di una comprovata azione ansiolitica del farmaco. Fino ad allora, la difficoltà di addormentamento e l'insonnia erano considerate dai medici generici e dagli specialisti indicatori inconfondibili di una sindrome ansiosa. Poter disporre di un ipnoinduttore efficace privo di effetti ansiolitici aprì nuove prospettive nel dibattito scientifico, scardinando l'equazione insonnia=ansia e creando le premesse al riconoscimento della cosiddetta insonnia primaria. Inoltre, zolpidem ha consentito di approfondire, nel campo dell'insonnia, l'applicazione della microstruttura (CAP) attraverso la quale è stato possibile comprendere meglio l'effetto ristorativo

Zolpidem è diventato l'ipnotico di riferimento per testare negli studi clinici l'efficacia di nuovi e vecchi farmaci.

L'imidazopiridina zolpidem è un agente ipnotico non-BDZ che accorcia la latenza di addormentamento e allunga la durata del sonno in pazienti con insonnia. A differenza delle BDZ, zolpidem non ha effetti ansiolitici o miorilassanti e non sopprime il sonno a onde lente (stadio N3), non si associa a insonnia rebound alla sospensione e l'uso prolungato induce raramente fenomeni di tolleranza o dipendenza.

dei farmaci ipnotici, ma anche poter disporre di parametri oggettivi per distinguere le BDZ dalle non-BDZ.

L'affermazione di zolpidem nella pratica clinica ha permesso di svelare anche gli aspetti meno sicuri del suo profilo farmacologico. Tra i limiti di zolpidem vanno ricordati il rischio di eventi parasonnici (sonnambulismo, risvegli confusionali) che si verificano nel corso del sonno profondo in pazienti predisposti, il rischio di compromettere l'abilità alla guida di autoveicoli la mattina dopo l'assunzione e la possibile scarsa efficacia del farmaco se somministrato in soggetti insonni già

in trattamento con una BDZ. Con il tempo, zolpidem è diventato l'ipnotico di riferimento per testare negli studi clinici l'efficacia di nuovi e vecchi farmaci. Studi di laboratorio e nuovi modelli fisiopatologici indicano chiaramente che il concetto di farmaco ipnotico va rivisto e aggiornato, puntando anche su agenti non-GABAergici, magari meno aggressivi rispetto agli ipnotici comunemente prescritti e in grado di garantire un sonno più fisiologico e naturale.

In attesa di poter disporre di ulteriori agenti ipnotici altrettanto maneggevoli e di grande praticità clinica, è importante utilizzare zolpidem e gli altri farmaci disponibili in maniera sobria e ponderata, impostando la strategia terapeutica sulla struttura fisiologica del sonno, sui fenotipi dell'insonnia, sul cronotipo del paziente e sull'igiene del ritmo sonno-veglia.

L'ipnotico ideale

L'imidazopiridina zolpidem è un agente ipnotico non-BDZ che accorcia la latenza di addormentamento e allunga la durata del sonno in pazienti con insonnia. A differenza delle BDZ,

zolpidem non ha effetti ansiolitici o miorilassanti e non sopprime il sonno a onde lente (stadio N3), non si associa a insonnia rebound alla sospensione e l'uso prolungato induce raramente fenomeni di tolleranza o dipendenza. Questi effetti sarebbero legati all'azione selettiva del farmaco sui recettori GABA omega-1. Questo era il biglietto da visita con cui zolpidem si presentava sulla scena mondiale al suo debutto: un farmaco nuovo nella composizione chimica, garbato nell'azione ipnotica, selettivo come target recettoriale. I detrattori di zolpidem definirono sbrigativamente il farmaco come una BDZ leggera (incapace di agire su ansia, tono muscolare e perfino sull'epilessia) e pertanto lo battezzarono come ipnotico di limitato beneficio anche sull'insonnia.

A quel tempo, l'insonnia era considerata quasi esclusivamente un prodotto secondario della depressione e dell'ansia e pertanto le scarse proprietà ansiolitiche di zolpidem preludevano a uno scontato insuccesso terapeutico.

Ma quando a Parigi si tenne il primo simposio internazionale su zolpidem (22-24 ottobre 1986), le presentazioni dedicate alla ricerca farmacologica e recettoriale, gli studi di *safety* completati su modelli animali e umani, le proprietà farmacocinetiche e il profilo metabolico, le polisonnografie condotte su soggetti normali e in pazienti insonni con studi clinici a breve e a lungo termine salutarono l'arrivo di un prodotto davvero innovativo e rivoluzionario: lo spettro

farmacologico di zolpidem frantumava il quadro tradizionale degli agenti ipnotici fino ad allora disponibili. La nuova classe chimica, l'azione altamente selettiva, il rispetto e il ripristino della fisiologica architettura del sonno, l'assenza di effetti residui e di insonnia rebound, la breve emivita del farmaco, l'apparente assenza di tolleranza e dipendenza aprivano la strada a nuovi percorsi terapeutici e a una migliore comprensione dei meccanismi cerebrali legati al riposo.

I maggiori effetti indesiderati delle sostanze ipnotiche allora disponibili erano:

- alterazione dell'architettura del sonno;
- effetti residui al risveglio;
- insonnia rebound;
- dipendenza fisica;
- sindrome d'astinenza;
- tolleranza farmacodinamica e metabolica;
- sinergismo con l'alcol etilico;
- aggravamento delle apnee nel sonno;
- alterazione della memoria a breve termine.

Il profilo farmacologico e terapeutico di zolpidem venne descritto come quello dell'ipnotico ideale (**Figura 6**).

Azione farmacologica di zolpidem

Zolpidem (N,N-dimetil-2-[6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]acetammide) è un agente ipnotico che appar-



Figura 6. Profilo farmacologico e terapeutico del cosiddetto "ipnotico Ideale".



tiene alla classe dell'imidazopiridina. È stato sintetizzato da Synthelabo Recherche nei primi anni Ottanta e dopo la sua uscita sul mercato il suo potenziale terapeutico per il trattamento dei disturbi del sonno è stato rapidamente riconosciuto.

Oltre alle formulazioni IR sono state recentemente sviluppate le nuove forme di somministrazione comprendenti due compresse sublinguali (SD e LD) che consentono di by-passare il tratto gastrointestinale.

Recettori GABA

L'acido gamma-aminobutirrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio nel sistema nervoso. A causa delle sue azioni inibitorie, è di particolare interesse per le sue proprietà inibitorie e sedative. È noto che i farmaci ipnotici svolgono la loro azione influenzando selettivamente i recettori GABA (Möhler, 2010). Un numero di sottoclassi di recettori GABA, tra cui GABA_A, GABA_B e GABA_C, è stato identificato nel sistema nervoso centrale (SNC) in specie diverse, compreso l'uomo.

BDZ, ciclopirroloni (zopiclone, eszopiclone), imidazopiridine (zolpidem) e derivati pirazolopirimidinici (zaleplon) sono farmaci ipnotici con strutture differenti, ma che agiscono sullo stesso recettore GABA_A come sito d'azione. Queste diverse classi di agenti ipnotici modulano la funzione GABAergica attraverso diversi sottotipi di recettori GABA_A, definiti dalle subunità che partecipano alla composizione del recettore. I farmaci ipnotici agiscono come modulatori allosterici positivi sul sito di legame GABA_A, che potenzia l'effetto inibitorio del GABA aumentando la frequenza di apertura dei canali del cloro (Nutt e Stahl, 2010).

I recettori GABA_A sono formati prevalentemente da subunità α , β e γ , che contengono isoformi multipli o varianti $\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 3$ (Möhler, 2010). Per l'analisi dei recettori GABA_A, utilizzando approcci sperimentali diversi tra cui il *knockout* del gene e le mutazioni puntuali *knock-in* è stata dimostrata che l'integrità della subunità $\alpha 1$ risulta di fondamentale importanza per l'attività sedativa ipnotica delle BDZ. Al contrario, i recettori contenenti le subunità $\alpha 2$ e $\alpha 3$ mediano gli effetti ansiolitici, anticonvulsivi, miorelassanti, atassici e i fenomeni di astinenza associati alle BDZ (Tabella 3) [Atack, 2005; Rudolph e Möhler, 2006].

Zolpidem si lega al recettore GABA_A (Figura 7) in modo simile agli ipnotici BDZ, ma a differenza delle BDZ mostra maggiore selettività per la subunità $\alpha 1$ (Ator e McCann, 2005; Niddam et al. 1987; Langer et al. 1992). Queste differenze potrebbero spiegare la diversa azione di zolpidem sull'architettura del sonno rispetto alle BDZ, ma anche la minore frequenza di eventi avversi come insonnia rebound, tolleranza, dipendenza e abuso.

Negli studi preclinici, zolpidem ha dimostrato di promuovere stati sedativi, anticonvulsivanti e miorelassanti. Nei ratti, tuttavia, zolpidem è relativamente più potente nel ridurre l'attività locomotoria (effetti sedativi) rispetto alla soppressione di fenomeni critici indotti da pentilentetrazolo (effetti anticonvulsivi) [Monti et al. 2008].

Zolpidem estende anche la durata del sonno NREM e riduce la veglia in animali che si muovono liberamente. Questi effetti persistono con la somministrazione subcronica del farmaco, senza effetti di rimbalzo che si verificano in seguito alla brusca sospensione del farmaco (Depoortere et al. 1988).

Una sensibile riduzione dello stato comportamentale dell'animale è stata dimostrata durante il periodo di illuminazione nel ciclo luce/buio (Renger et al. 2004).

In vitro, zolpidem imita l'azione di diazepam, aumentando il legame

Zolpidem si lega al recettore GABA_A (Figura 7) in modo simile agli ipnotici BDZ, ma a differenza delle BDZ mostra maggiore selettività per la subunità $\alpha 1$.

con il GABA [³H] e incrementando l'assorbimento di ³⁶Cl stimolato dal muscimolo nei preparati di membrana corticale del ratto. Poiché zolpidem potenzia la funzione delle sinapsi GABAergiche con un'efficacia qualitativamente e quantitativamente minore di quella di diazepam, è stato suggerito che questo composto sia un agonista parziale del sito di riconoscimento delle BDZ (Biggio et al. 1989).

Profilo farmacodinamico

Sebbene non condivida similitudini strutturali con le BDZ, i barbiturici o altri farmaci con proprietà ipnotiche, zolpidem è un agente ipnotico che agisce sul comune complesso recettoriale del GABA_A. Mentre le BDZ si legano non selettivamente e attivano tutti i sottotipi dei recettori GABA_A, zolpidem si lega preferibilmente e con alta affinità alle subunità $\alpha 1/\alpha 5$ dei recettori GABA_A *in vitro* (vedi Figura 7). In 3 dei 7 studi condotti su volontari sani (uno dei quali in individui anziani), zolpidem orale ha ridotto le prestazioni al Digit Symbol Substitution Test (DSST) in maniera limi-



Ruolo delle diverse subunità sugli effetti mediati dal recettore GABA _A	
α1:	
	IPNOSI da BDZ (altre subunità per barbiturici e neurosteroidi)
	DEPRESSIONE DELL'ATTIVITÀ MOTORIA DA BDZ (ratti con mutazioni su α1 sono resistenti alla depressione motoria indotta da diazepam)
	AMNESIA ANTEROGRADA (contribuisce anche α3)
	EFFETTI ANTIEPILETTICI (mediati solo parzialmente da α1; contribuisce anche α2)
α2:	
	EFFETTO ANSIOLITICO
	EFFETTO MIORILASSANTE (contribuisce anche α3)
	Rappresentano solo il 15% di tutti i recettori GABA _A
	Abbondano nella corteccia e nell'ippocampo + strati superficiali delle corna dorsali del midollo spinale e nei motoneuroni
	Es: Zolpidem > affinità per i recettori contenenti α1 → potente ipnotico, debole ansiolitico
	Diazepam > affinità per i recettori contenenti α2, α3 e α5 → potente ansiolitico
α5:	
	Tolleranza
γ2:	
	Importante per la <u>localizzazione post-sinaptica</u> del recettore GABA _A (durante la sinaptogenesi)
	Interagisce con la GEFIRINA (proteina citoscheletrica importante per la localizzazione post-sinaptica del recettore)
γ1 e γ3:	
	Formano (insieme alle subunità α e β) complessi recettoriali con scarsa affinità per le BDZ

Tabella 3. Ruolo delle diverse subunità negli effetti mediati dal recettore GABA_A

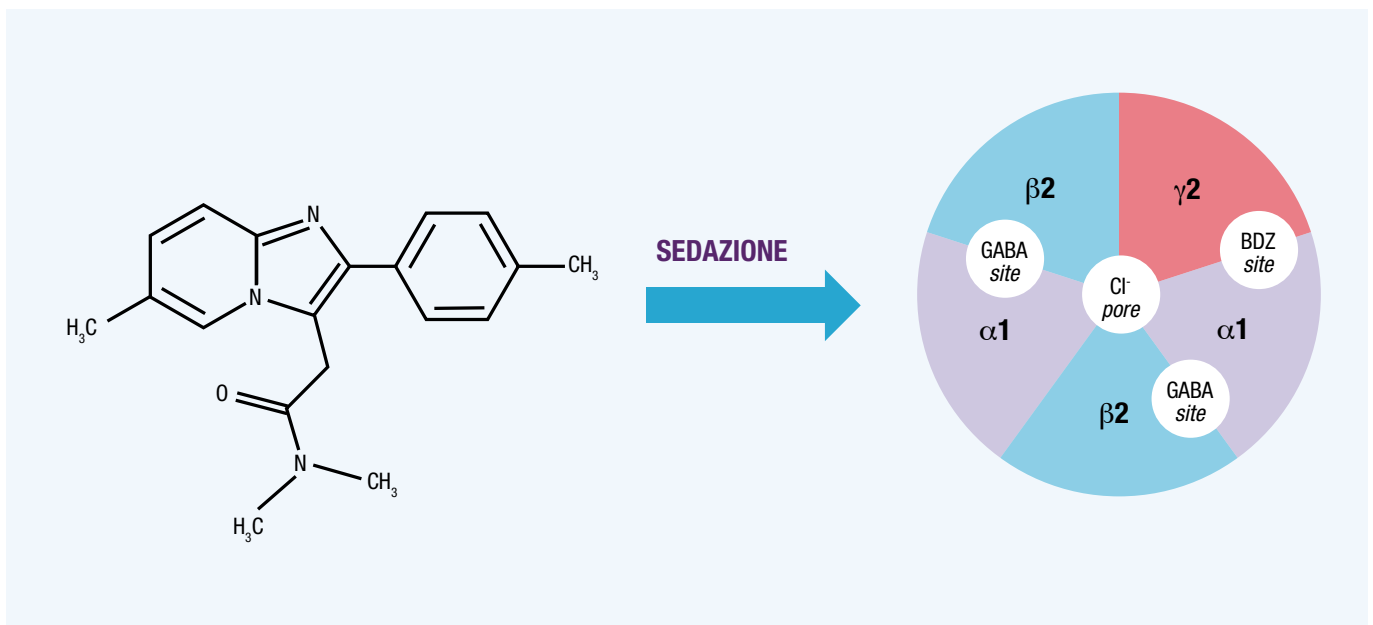


Figura 7. Modalità di legame di zolpidem sui recettori GABA_A α1 (modificata graficamente da Vijayan et al. 2012).



tata ma significativa rispetto al placebo; in pazienti adulti con insonnia non sono stati riscontrati effetti residui il giorno successivo al DSST, alle prove reiterate di latenza multipla del sonno (MSLT) e al test soggettivo di vigilanza (Thénot et al. 1988; Scharf et al. 1994a; Fraisse et al. 1996).

Nelle notti dopo interruzione delle dosi raccomandate di zolpidem orale, non sono emerse evidenze oggettive polisonnografiche di insonnia rebound. Tuttavia, la prima notte di astinenza è stato riferito un sonno disturbato nei pazienti anziani che avevano assunto zolpidem orale a dosi > 5 mg (Thénot et al. 1988; Fraisse et al. 1996).

Non sono stati segnalati effetti consistenti sulle misure oggettive della memoria nei giorni successivi alla somministrazione di zolpidem orale. Tuttavia, note di amnesia anterograda sono state descritte in coincidenza con il picco dell'effetto farmacologico (90 minuti dopo somministrazione di zolpidem orale 10 mg e 20 mg); le dosi di zolpidem > 10 mg erano associate ad amnesia anterograda (Thénot et al. 1988; Fraisse et al. 1996). Alla dose terapeutica raccomandata, l'effetto di zolpidem orale sul tempo trascorso in sonno profondo (N3) è sostanzialmente simile al placebo, con variazioni minime del sonno REM (Thénot et al. 1988; Fraisse et al. 1996).

Rispetto al placebo, zolpidem orale ha dimostrato maggiore efficacia nel trattamento di pazienti adulti con insonnia cronica (Scharf et al. 1994a, 1994b) o transitoria (Roth et al. 1995) inseriti in studi clinici (compresi pazienti anziani con età media di 68 anni).

Profilo farmacocinetico

(Thénot et al. 1988; Fraisse et al. 1996)

In adulti volontari sani (n = 18) a digiuno, che avevano ricevuto una singola dose di zolpidem sublinguale 10 mg, la concentrazione massima plasmatica (C_{max}) era di 106 ng/ml (media), il tempo mediano di C_{max} era di 82 minuti e l'area media sotto la curva di concentrazione (AUC) era di 25,740 ng • min/ml. Zolpidem sublinguale era bioequivalente a zolpidem orale (C_{max} 102 ng/ml, t_{max} 90 min, AUC 24,733 ng • min/ml).

La somministrazione di zolpidem sublinguale entro 20 minuti dopo un pasto ricco di grassi si traduce in una diminuzione di circa il 30% della C_{max} media (70 ng/ml), in un decremento di circa il 20% dell'AUC media (20,097 ng • min/ml) e in un ritardo del 30% della t_{max} (105 minuti) rispetto all'assunzione a stomaco vuoto. Di conseguen-

za, zolpidem sublinguale non dovrebbe essere somministrato con, o immediatamente dopo, l'ingestione di cibo. Dopo somministrazione di zolpidem orale il legame proteico totale è del 92,5%. Zolpidem si distribuisce nel latte umano con effetti sconosciuti sul bambino; pertanto, l'uso di zolpidem è sconsigliato nelle pazienti che allattano o dovrebbe essere utilizzato con cautela. Zolpidem viene convertito in metaboliti inattivi primariamente dal citocromo P450 (CYP) 3A4, e in misura minore dal CYP1A2. In volontari sani adulti, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) dopo una singola dose di zolpidem sublinguale a 5 e 10 mg è di 2,85 e 2,65 ore, rispettivamente. I metaboliti di zolpidem sono principalmente eliminati per escrezione renale.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

(Thénot et al. 1988; Fraisse et al. 1996)

C_{max} , t_{max} , AUC e $t_{1/2}$ di zolpidem orale non sono significativamente influenzati dalla compromissione della funzione renale, compresi i pazienti con insufficienza renale in stadio finale con necessità di emodialisi. Pertanto, nessun aggiustamento posologico del farmaco è richiesto in pazienti con disfunzioni renali.

La somministrazione di una singola dose di zolpidem orale a pazienti con compromissione della funzionalità epatica esita in un incremento della C_{max} raddoppiato e dell'AUC di 5 volte rispetto ai volontari sani (senza variazioni nel t_{max}). La $t_{1/2}$ media si allunga in pazienti con cirrosi rispetto ai volontari sani (9,9 vs 2,2 ore): la dose consigliata di zolpidem in pazienti con disfunzione epatica è di 5 mg/die.

Dopo una singola dose di zolpidem orale 20 mg, incrementi significativi di C_{max} (50%), dell'AUC (64%) e del $t_{1/2}$ (32%) sono stati riscontrati in soggetti anziani (> 70 anni) rispetto agli adulti più giovani (20-40 anni). Non ci sono evidenze di accumulo di zolpidem in soggetti anziani che hanno assunto 10 mg/die di zolpidem per 1 settimana. Sulla base di questi dati, la dose consigliata di zolpidem nei pazienti anziani dovrebbe essere ridotta a 5 mg/die.

Efficacia clinica

L'efficacia di zolpidem è stata valutata principalmente attraverso misure obiettive basate sulla polisonnografia e su questionari. In questi studi, la stima dell'efficacia ha incluso SL, LPS (latenza del sonno persistente), WASO, numero di risvegli, TST, SE, qualità del sonno, stanchezza, sonnolenza diurna, deterioramento cognitivo, disturbi

dell'umore, compromissione dell'attività lavorativa e dei rapporti interpersonali.

Studi su zolpidem a rilascio immediato in soggetti con insonnia transitoria

Sintomi transitori di insonnia possono essere provocati in soggetti normali in circostanze particolari quali viaggi aerei che attraversano più fusi orari (*jet lag*) o dormendo in un ambiente non familiare. Durante la prima notte in laboratorio il test polisonnografico è spesso associato a un sonno interrotto o di scarsa qualità (*Webb e Campbell, 1979; Browman e Cartwright, 1980*) e questo "effetto prima notte" è stato preso come modello di insonnia transitoria ed è stato utilizzato in una serie di studi per valutare gli effetti di vari farmaci ipnotici. L'effetto di zolpidem sull'insonnia in adulti sani che hanno dormito in laboratorio per una notte è stato valutato da *Koshorek et al. (1988)*. Lo studio ha incluso 224 soggetti assegnati casualmente a 1 dei 6 gruppi di trattamento (placebo, zolpidem 5, 7,5, 10, 15 o 20 mg). Le registrazioni polisonnografiche sono state effettuate in continuo durante le 8 ore trascorse a letto. Al mattino i soggetti sono stati intervistati per valutare la loro esperienza di sonno e l'eventuale comparsa di residui psicomotori legati al farmaco. I soggetti che avevano assunto zolpidem hanno mostrato effetti sul profilo del sonno superiori rispetto a chi aveva assunto il placebo. La latenza di N2, il numero di risvegli, WASO e durata del sonno REM sono risultati significativamente ridotti da zolpidem. Inoltre, SE, N3 e la latenza REM erano aumentati. I test di performance non hanno mostrato effetti avversi da zolpidem. Un modello sperimentale simile (effetto prima notte) è stato utilizzato per valutare l'azione di zolpidem (5, 7,5, 10, 15 e/o 20 mg) sull'insonnia transitoria in 225 adulti sani non insonni (*Vogel et al. 1988*). Zolpidem ha migliorato induzione e continuità del sonno, ha ridotto la veglia intrasonno e aumentato l'efficienza del sonno. Tuttavia, zolpidem ha indotto un effetto dose-relato sul sonno REM (aumentata la latenza REM e diminuita la quantità di stadio REM). L'effetto prima notte è stato inoltre utilizzato da *Roth et al. (1995)* per confrontare l'efficacia di zolpidem vs placebo in un grande popolazione di soggetti normali. Zolpidem (7,5 e 10 mg) ha aumentato la SE riducendo significati-

Zolpidem ha migliorato induzione e continuità del sonno, ha ridotto la veglia intrasonno e aumentato l'efficienza del sonno.

vamente il LPS e i WASO. I dati polisonnografici hanno rispecchiato le valutazioni soggettive del sonno riguardo a SL, numero di risvegli e qualità del sonno. Nel gruppo trattato con zolpidem 7,5 mg, N3 era significativamente aumentato, mentre i soggetti trattati con zolpidem di entrambi i gruppi (7,5 e 10 mg) hanno mostrato un calo significativo di sonno REM rispetto al gruppo placebo. Non sono emerse differenze significative tra placebo e i gruppi zolpidem per quanto riguarda gli effetti "mattutini" (ridotta capacità di concentrazione, percezione di sonnolenza, intontimento da farmaco).

In uno studio condotto da *Walsh et al. (1990)*, come modello di insonnia transitoria è stato utilizzato un anticipo di fase del sonno di 3 ore. Poco meno del 50% dei soggetti con sonno normale ha mostrato disturbi del sonno transitori. Tra quelli il cui sonno era disturbato, zolpidem (5, 10, 15 o 20 mg) ha ridotto LPS, WASO, N1 e la percentuale di sonno REM, mentre N2 e TST sono aumentati rispetto ai valori del placebo. Le valutazioni soggettive di SL e TST erano correlate strettamente con le misure oggettive.

In uno studio analogo condotto da *Erman et al. (2001)* il sonno notturno in laboratorio è stato anticipato di 2 ore. Gli effetti di zolpidem 10 mg sono stati confrontati con quelli del placebo sulle variabili del sonno in 358 giovani adulti sani. Le WASO si sono significativamente ridotte nel

gruppo zolpidem, mentre la SE è risultata aumentata. Gli effetti sulle misure soggettive, che includevano SL, numero di risvegli, TST e qualità del sonno, erano significativamente superiori nel gruppo zolpidem rispetto al placebo. Gli effetti di zolpidem sono stati indagati da *Morgan et al. (1997)* in una popolazione con insonnia transitoria non sperimentale. In questo studio, zolpidem (10 mg) o placebo sono stati somministrati in doppio cieco a 238 pazienti pre-chirurgici la notte prima dell'intervento. I questionari di autovalutazione compilati il mattino seguente hanno rivelato che il tempo di induzione del sonno, il numero di risvegli notturni, la durata e la qualità del sonno erano superiori nel gruppo zolpidem rispetto al gruppo placebo. Non sono state trovate differenze tra i gruppi per capacità di concentrazione, sonnolenza, ansia per l'operazione o condizione al risveglio.

Jamieson et al. (2001) hanno studiato soggettivamente l'efficacia di zolpidem sull'inizio e sul mantenimento



del sonno, nonché gli effetti del farmaco sull'attenzione diurna e sulle prestazioni in seguito a *jet-lag* attraversando 5-9 fusi orari. Dopo un volo transtlantico verso est i soggetti hanno ricevuto zolpidem 10 mg o placebo somministrati in doppio cieco per 3 notti consecutive. Rispetto al placebo, zolpidem ha aumentato significativamente il TST (notte 1), ha migliorato la qualità del sonno (notti 1, 2 e 3) e ha ridotto il numero di risvegli notturni (notti 1 e 2). Durante il periodo di trattamento, SL e WASO non differivano significativamente tra i gruppi zolpidem e placebo.

Tutti questi studi, che sono stati effettuati utilizzando diversi modelli di insonnia transitoria in dormitori normali, indicano che zolpidem migliora il sonno disturbato, riducendo la SL e il numero di risvegli e aumentando TST, SE e qualità del sonno.

Studi su zolpidem IR in pazienti con insonnia primaria cronica

Nel periodo 1988-1997, almeno 12 studi sono stati condotti sull'impiego di zolpidem in soggetti con insonnia primaria cronica, per un totale di 1757 pazienti ambulatoriali e 1807 degenti (Herrmann et al. 1988; Monti, 1989; Wheatley, 1989; Lorzio et al. 1990; De Roeck e Cluydts, 1991; Kryger et al. 1991; Scharf et al. 1994a, 1994b; Biondi e Casadei, 1994; Monti et al. 1996; Dockhorn e Dockhorn, 1996; Lahmeyer et al. 1997). In 6 studi è stata utilizzata la polisonnografia in setting sperimentali in singolo cieco o in doppio cieco per valutare l'effetto di zolpidem 10 mg sulla qualità del sonno in pazienti ambulatoriali con insonnia primaria cronica.

In genere, i pazienti erano liberi da farmaci ipnotici per periodi di 4-30 notti prima di partecipare allo studio. La somministrazione di zolpidem ha accorciato la latenza dello stadio 2 e ridotto i risvegli notturni. I benefici sulla riduzione dei risvegli notturni e sull'aumento di TST e SE sono risultati limitati.

In 50 pazienti con insonnia primaria trattati in sequen-

za randomizzata con placebo o con un farmaco ipnotico (brotizolam, flurazepam, lorazepam, zaleplon, zolpidem, zopiclone), le variabili microstrutturali del CAP hanno permesso di evidenziare statisticamente le differenze tra placebo e principi attivi, ma hanno anche consentito di pesare l'efficacia dei diversi farmaci.

Tra i farmaci ipnotici, l'azione più potente sulla stabilità del sonno è stata esercitata da zolpidem (Terzano et

Zolpidem migliora il sonno disturbato, riducendo la SL e il numero di risvegli e aumentando TST, SE e qualità del sonno.

al. 2003, Parrino et al. 2004). In particolare, le notti zolpidem presentavano i valori più bassi di CAP rate (Figura 8) che era anche la variabile PSG che meglio si correlava alla qualità del sonno ($p < 0,0001$).

In pazienti con insonnia primaria cronica di grado medio-grave in trattamento per 15 notti con dosi giornaliere di 10 mg di zolpidem, l'analisi spettrale EEG ha dimostrato che il farmaco determina solo effetti moderati sul

sonno (Monti et al. 2000). Durante i trattamenti a breve e a medio termine, la potenza del sonno NREM è risultata significativamente aumentata nella banda delta (0,25-1,0 Hz) solo durante il primo intervallo di 2 ore, a riprova dei benefici di zolpidem sul sonno profondo.

Rispetto ai farmaci ipnotici BZD, zolpidem è l'ipnotico che protegge maggiormente la stabilità del sonno e non sopprime l'attività EEG a bassa frequenza in pazienti con insonnia primaria cronica.

Tra i farmaci ipnotici, l'azione più potente sulla stabilità del sonno è stata esercitata da zolpidem. In particolare, le notti zolpidem presentavano i valori più bassi di CAP rate (Figura 8).

Studi su zolpidem IR in pazienti con insonnia comorbida

Il numero di studi in cui zolpidem è stato somministrato a pazienti con insonnia comorbida cronica è limitato. Quadri et al. (2009) hanno determinato l'effetto di zolpidem sulla vigilanza, sull'AHI (indice di apnee e ipopnee/ora) e sull'indice di apnee/ipopnee ostruttive/ora in un gruppo di pazienti con apnee centrali idiopatiche. Un polisonnogramma di follow-up ha mostrato che la somministrazione di zolpidem 10 mg 30 minuti prima di coricarsi ha indotto una diminuzione significativa sia degli eventi re-

zione di zolpidem 10 mg 30 minuti prima di coricarsi ha indotto una diminuzione significativa sia degli eventi re-

Zolpidem è l'ipnotico che protegge maggiormente la stabilità del sonno e non sopprime l'attività EEG a bassa frequenza in pazienti con insonnia primaria cronica.

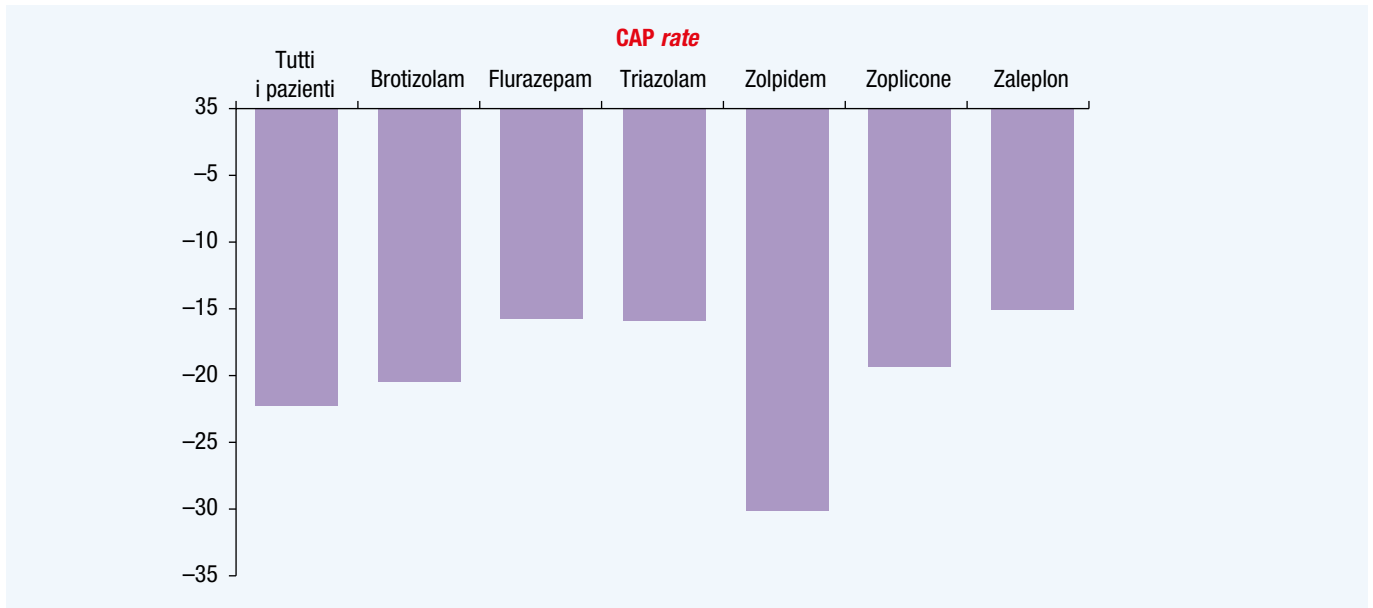


Figura 8. Effetto in acuto dei farmaci ipnotici sul CAP rate in pazienti con insonnia primaria. Nel confronto, emerge chiaramente l'azione più potente esercitata da zolpidem (modificata graficamente da Terzano et al. 2003).

spiratori centrali sia del numero dei risvegli. L'eccessiva sonnolenza diurna è stata ridotta, mentre l'ossigenazione è rimasta stabile.

In uno studio di Joffe et al. (2010), pazienti affette da cancro al seno con vampate di calore in associazione con i risvegli notturni e che stavano ricevendo 75 mg di venlafaxina sono state randomizzate in doppio cieco a un trattamento *off-label* con 10 mg di zolpidem o placebo. L'associazione di venlafaxina con zolpidem ha migliorato in maniera significativa il sonno e la qualità della vita delle pazienti.

Dashti-Khavidaki et al. (2011) hanno confrontato l'effetto di zolpidem (10 mg per i pazienti di età inferiore a 60 anni e 5 mg per gli anziani) e clonazepam (1 mg) sulla qualità del sonno di pazienti in emodialisi. La qualità del sonno è stata valutata usando il *Pittsburgh Sleep Quality Index*. Zolpidem e clonazepam hanno migliorato entrambi la qualità del sonno: clonazepam era più efficace in questo senso, mentre zolpidem è stato meglio tollerato dai pazienti.

Zolpidem accorcia significativamente la SL e la durata complessiva della veglia, soprattutto nella prima parte della notte. La breve emivita di eliminazione e la mancanza di metaboliti attivi riducono il rischio di eccessiva sonnolenza al ri-

sveglio.

Effetti sulla microstruttura del sonno

Modello di insonnia acuta situazionale

Per esplorare gli effetti di zolpidem e di altri farmaci ipnotici sull'organizzazione del sonno in condizioni strettamente controllate è stata messa a punto una tecnica standardizzata. In un gruppo di 12 giovani adulti sani, con abitudini di vita regolari e senza disturbi del sonno, è stato condotto uno studio sperimentale basato sulla manipolazione microstrutturale tramite perturbazione acustica. Dopo la notte di adattamento al laboratorio, 4 trattamenti venivano somministrati a distanza di 48 ore secondo un disegno fattoriale *cross-over* randomizzato:

- placebo o zolpidem orale 10 mg;
- presenza o assenza di rumore bianco continuo a 45 dB trasmesso automaticamente e controllato per l'intera durata della registrazione.

Ogni soggetto riceveva il trattamento secondo una randomizza-

zione a quadrato latino per 4 possibili sequenze. La terapia (placebo o farmaco) veniva somministrata in cieco 15 minuti prima di spegnere le luci. Il tempo di letto totale era di 500 minuti. La qualità soggettiva del sonno è stata valutata in tutti i volontari. Nelle diverse condizioni sperimentali, tutte le variabili sono state sottoposte ad analisi fattoriale mista e al test di Wilcoxon

La breve emivita di eliminazione e la mancanza di metaboliti attivi riducono il rischio di eccessiva sonnolenza al risveglio.



per dati appaiati. Quando il placebo veniva associato a rumore, il sonno veniva giudicato di cattiva qualità nonostante l'assenza di significative modificazioni della macrostruttura. Il giudizio soggettivo trovava tuttavia supporto nei dati microstrutturali. Rispetto ai valori di base (25%), il CAP rate saliva a 55% quando il rumore bianco era stato somministrato in associazione al placebo. In condizioni non perturbate, zolpidem preservava la regolare organizzazione del sonno a livello macro- e microstrutturale (CAP rate 26%), mentre il farmaco contrastava drasticamente l'atteso incremento dei valori di instabilità microstrutturale indotti dalla stimolazione acustica (CAP rate 36%). Gli effetti protettivi di zolpidem contro il rumore erano più evidenti nel sonno profondo (N3), laddove l'azione distruttiva della perturbazione acustica era più marcata (Terzano et al. 1988).

Zolpidem in pazienti insonni: effetti sul CAP

Somministrazione acuta

I risultati di questo modello di insonnia situazionale sono stati confermati in ambito clinico in soggetti insonni permettendo di distinguere pazienti da controlli e le notti zolpidem dalle notti placebo (Terzano e Parrino, 1992). Dopo adattamento al laboratorio, i dati di 12 soggetti di età compresa tra 40 e 60 anni (8 F, 4 M) con insonnia primaria sono stati confrontati con quelli di 6 controlli sani di pari età (3 F, 3 M). Circa 20 minuti prima di spegnere le luci, ogni individuo ha ricevuto in cieco e in maniera randomizzata una singola dose orale di placebo o zolpidem 10 mg. Al termine di ogni registrazione polisonnografica tutti i partecipanti allo studio completavano un questionario integrato da una scala visuo-analogica (VAS) sulla qualità del sonno: valori di VAS più elevati riflettevano un giudizio peggiore. Mediante un test ANOVA seguito da confronti multipli *post-hoc* sono risultati significativi i valori di F per tempo totale di sonno, sonno profondo e CAP rate. Tuttavia, solo quest'ultimo ha permesso di discriminare 3 subset statistici: 1) insonni trattati con placebo (CAP rate 62,2%); 2) controlli trattati con placebo (CAP rate 38,5%); 3) insonni trattati con zolpidem (CAP rate: 26,8%) e controlli trattati con zolpidem (CAP rate 31%). Nel gruppo insonni, i valori medi della VAS sono crollati

da 45 (notti placebo) a 15 (notti zolpidem).

Efficacia a lungo termine

In uno studio successivo, zolpidem orale 10 mg è stato utilizzato a lungo-termine (28 giorni) in 6 pazienti con insonnia transitoria. Dopo adattamento al laboratorio, le registrazioni polisonnografiche sono state condotte durante: notte 1 (basale), notte 2 (primo giorno di somministrazione del farmaco), notte 3 (settimo giorno di assunzione della terapia), notte 4 (ventottesima giornata di cura), notte 5 (terzo giorno dopo la fine dello svezzamento). A livello di macrostruttura, modificazioni significative sono emerse solo dal sonno profondo, risultato incrementato già in notte 2 (20%) rispetto al basale (10%) e mantenendo valori alti (anche se non statisticamente significativi) per tutto il periodo della terapia (Terzano et al. 1997). Al contrario, i parametri microstrutturali hanno mostrato differenze rilevanti e persistenti. In particolare, il CAP rate è risultato significativamente ridotto per l'intera durata di somministrazione di zolpidem passando da 59% (basale) a 32-38% nelle notti con farmaco, riflettendo anche la migliorata qualità soggettiva del sonno. Quando zolpidem è stato sospeso non si sono evidenziati segni

di insonnia rebound a livello macro- e microstrutturale. Per valutare l'effetto di zolpidem sui parametri CAP, uno studio *cross-over* randomizzato è stato condotto su 17 pazienti giapponesi con insonnia primaria (5 maschi e 12 femmine di età media

Zolpidem preservava la regolare organizzazione del sonno a livello macro- e microstrutturale (CAP rate 26%).

40 anni +/- 13,6). Nel primo periodo di *cross-over*, la prima notte ai pazienti è stato somministrato placebo seguito nella seconda notte da zolpidem 10 mg o placebo. Il secondo periodo di *cross-over* è stato avviato almeno 3 giorni dopo. Zolpidem ha ridotto significativamente i valori di CAP rate (57,6% vs 39%), migliorando anche la profondità del sonno e la qualità del sonno. Significative correlazioni inverse sono state trovate tra la qualità del sonno e la quantità di sonno instabile misurato dal CAP rate (Ozone et al. 2008).

Alla luce di questi risultati, l'azione protettiva di zolpidem sulla struttura del sonno assume una valenza universale apparentemente svincolata da influenze genetiche o culturali.

Somministrazione di zolpidem al bisogno: la terapia intermittente

È stato proposto che zolpidem sia un farmaco da utilizzare in maniera alternata. *Perlis et al. (2004)* hanno studiato gli effetti di zolpidem 10 mg e placebo somministrati in pazienti con insonnia primaria cronica per un periodo di 12 settimane. I pazienti sono stati istruiti a utilizzare non più di 5 e non meno di 3 compresse a settimana. I pazienti che assumevano zolpidem hanno mostrato miglioramenti nell'induzione e nel mantenimento del sonno che è persistito nel tempo. Non si sono verificati né insonnia rebound né aumento della dose del farmaco. Quando zolpidem 10 mg è stato somministrato a pazienti con insonnia cronica per 2 settimane in modalità non continua (5 notti seguite da placebo per 2 notti) il miglioramento del sonno è risultato paragonabile al trattamento continuo del farmaco (*Cluydts et al. 1998*). In uno studio simile, l'azione di zolpidem è stata confrontata utilizzando lo stesso disegno sperimentale con l'eccezione che le 2 serate di placebo sono state assegnate in modo casuale. Anche in questo studio il miglioramento della qualità del sonno era equivalente in entrambi i gruppi di pazienti (*Hajak et al. 2003*).

In uno studio in doppio cieco condotto su 8 pazienti (età $32,8 \pm 9$ anni, 4 maschi) con insonnia primaria di mantenimento da almeno 1 mese, sono stati misurati i parametri polisonnografici macro- e microstrutturali e la percezione soggettiva della qualità del sonno mediante VAS (*Parrino et al. 2008*). Dopo 1 notte di adattamento al laboratorio, ogni paziente è stato registrato in condizioni basali seguite da 6 notti consecutive di trattamento alternato con zolpidem 10 mg o placebo (*Figura 9*). Nelle 3 notti di somministrazione del principio attivo sono stati osservati miglioramenti significativi rispetto ai valori basali

per TST, SE, CAP rate e numero di microrisvegli (*Figura 10*). Il sonno profondo è aumentato durante la seconda e terza dose di zolpidem, mentre il sonno REM è cresciuto durante le ultime 3 registrazioni polisonnografiche. La qualità del sonno è migliorata in tutte le notti successive alla dose iniziale di trattamento attivo (*Figura 11*).

Risultati simili sono stati osservati nello studio di *Cluydts et al. (1998)*, in cui è stata osservata una leggera riduzione del tempo totale di sonno con placebo, ma mai inferiore ai valori basali, confermando l'assenza di insonnia rebound durante le notti alternate in cui viene interrotto il trattamento attivo.

La somministrazione intermittente di zolpidem 10 mg alternata con placebo durante 7 notti consecutive non ha indotto insonnia rebound né tolleranza con associata necessità di incrementare la posologia del farmaco. In pratica, il miglioramento dei parametri polisonnografici ha mostrato un miglioramento stabile indipendentemente dal trattamento.

Zolpidem per via sublinguale in soggetti sani e pazienti con insonnia primaria cronica

Staner et al. (2009) hanno confrontato gli effetti di 5 o 10 mg di zolpidem SD sublinguale con quelli di zolpidem IR 10 mg in un modello di insonnia post-siesta in soggetti sani di 26,7 anni ($\pm 5,3$ anni). Zolpidem sublinguale 10 mg ha ridotto significativamente SL e LPS rispetto a zolpidem IR, mentre nessuna differenza significativa è stata osservata tra zolpidem sublinguale 5 mg e zolpidem IR 10 mg. Continuità del sonno, architettura del sonno e valutazione soggettiva del sonno non sono state influenzate dai trattamenti.

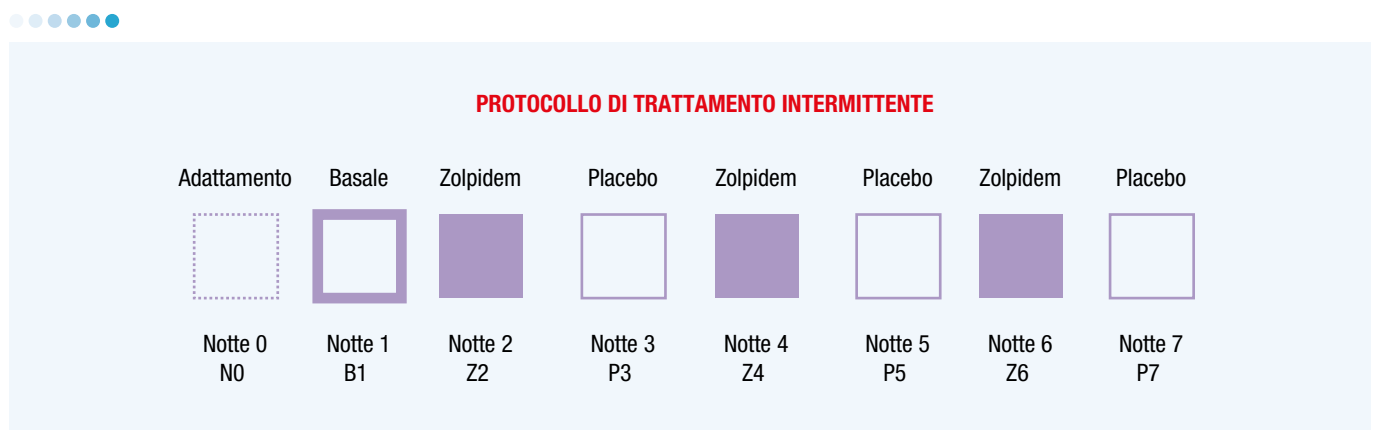


Figura 9. Dopo una registrazione polisonnografica di base, la somministrazione di zolpidem 10 mg (notti 2, 4, 6) e placebo (notti 3, 5, 7) è stata effettuata su base alternata attraverso un protocollo di 7 giorni di trattamento intermittente (modificata da *Parrino et al. 2008*).

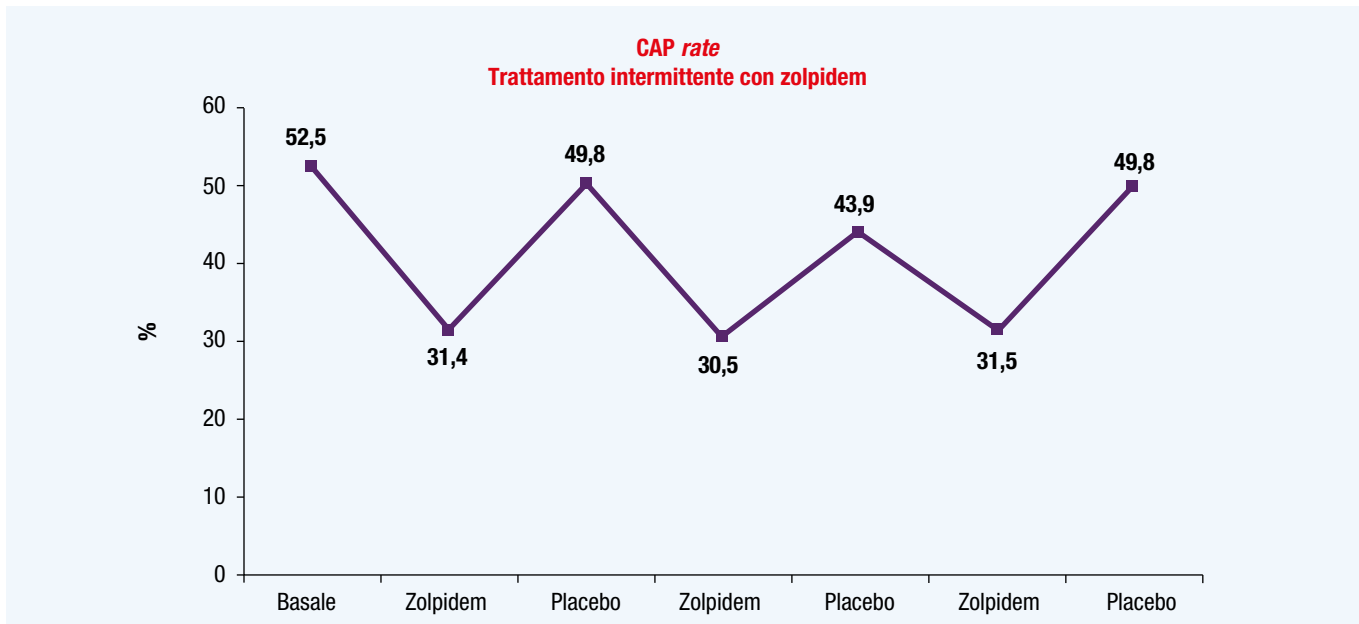


Figura 10. Sequenza di trattamento intermittente con zolpidem e placebo in pazienti con insonnia primaria di mantenimento. Valori percentuali di CAP espressi nelle notti del trattamento intermittente con zolpidem e placebo. Il valore più alto della velocità CAP e la peggiore qualità del sonno si verificano durante la notte con placebo. Le diminuzioni del tasso di CAP durante le notti zolpidem si riflettono nel costante miglioramento della qualità del sonno (Parrino et al. 2008).

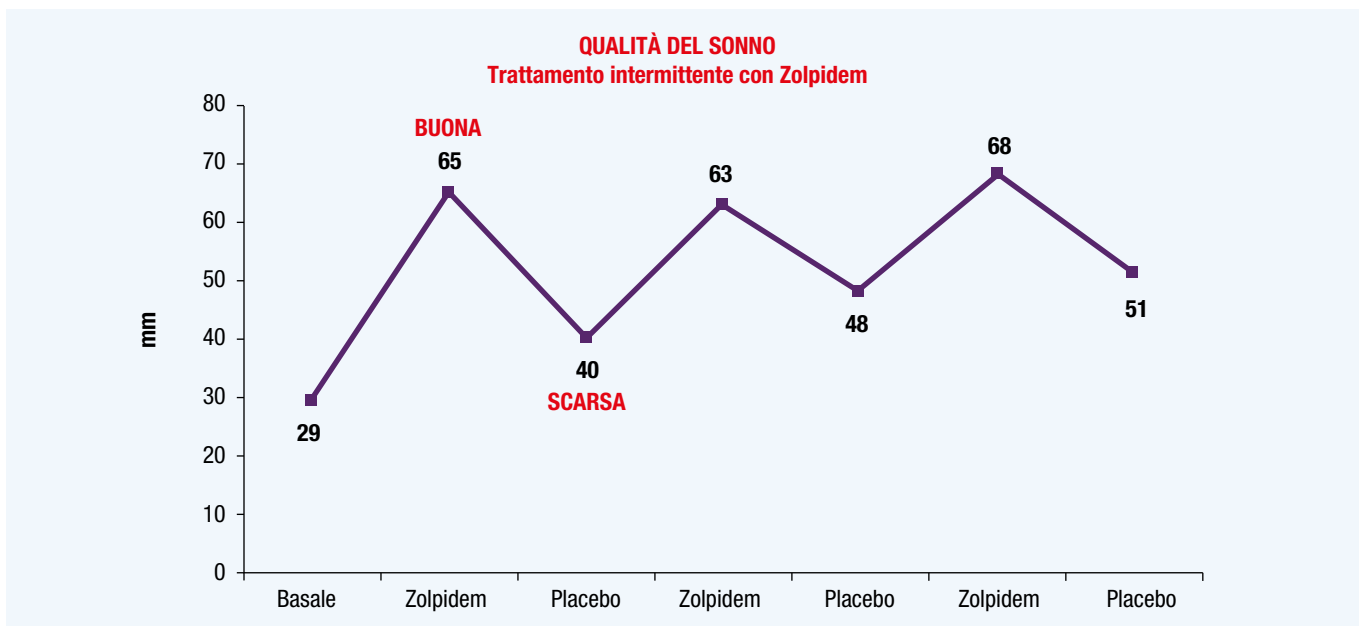


Figura 11. Valori espressi alla VAS in mm (valori più elevati corrispondono a una maggiore qualità del sonno) nella sequenza intermittente. Durante le notti con placebo, il tasso di CAP ritorna vicino al valore di base con una compromissione parallela della qualità del sonno (Parrino et al. 2008).

In uno studio di Valente et al. (2013) in cui uno spostamento di fase di 2 ore del sonno era utilizzato come modello di insonnia transitoria in soggetti sani, gli effetti di zolpidem SD 5 e 10 mg sono stati confrontati con quelli di zolpidem IR 10 mg. Entrambe le dosi di zolpidem sublinguale hanno significativamente diminuito SL e LPS rispetto a zolpidem IR 10 mg. Inoltre, i soggetti trattati con zolpidem sublinguale 10 mg hanno riferito la percezione soggettiva di un'induzione di sonno più rapida. In un altro studio Staner et al. (2010) hanno confrontato gli effetti di zolpidem SD 10 mg sublinguale con quelli di zolpidem IR 10 mg in pazienti con una diagnosi di inson-

nia primaria cronica (37 maschi, 35,7 anni +/- 11 anni e 42 femmine, 45,5 anni +/- 9,5 anni). Zolpidem sublinguale ha ridotto significativamente SL, LPS e migliorato la SE. Altri parametri di mantenimento del sonno inclusi WASO e TST e la qualità soggettiva del sonno erano comparabili tra zolpidem IR e zolpidem SD.

Roth et al. (2008) hanno determinato l'efficacia e la sicurezza di zolpidem LD sublinguale 3,5 e 1,75 mg in pazienti con insonnia caratterizzata da risvegli notturni nel cuore della notte. I pazienti sono stati svegliati 4 ore dopo lo spegnimento delle luci, hanno assunto zolpidem LD sublinguale o placebo, tenuti svegli per 30 minuti, e poi lasciati dormire per ulteriori 4 ore. Rispetto al placebo, entrambe le dosi di zolpidem LD sublinguale hanno significativamente ridotto la LPS e aumentato il TST dopo il risveglio programmato. Anche SL e TST soggettivi erano migliorati con entrambe le dosi del farmaco ipnotico. Uno studio successivo è stato condotto su pazienti con una diagnosi di insonnia primaria cronica e una storia da

almeno 3 mesi di risvegli nel cuore della notte con una frequenza di 3 o più volte a settimana. Ai pazienti è stato somministrato zolpidem LD sublinguale 3,5 mg o placebo per 28 notti. L'agente ipnotico ha indotto riduzione significativa di SL.

L'aumento di TST si è mantenuto per solo 2 settimane di trattamento.

Nel corso dello studio non sono stati segnalati né l'insorgenza di insonnia rebound né un aumentato uso del farmaco.

Studi che confrontano zolpidem con BDZ

In un certo numero di studi clinici, zolpidem a rilascio immediato è stato confrontato con ipnotici BDZ. Questi hanno incluso BDZ a lunga (flurazepam), intermedia (flunitrazepam, temazepam) e breve durata d'azione (triazolam). Rispetto a flurazepam 30 mg, l'azione ipnotica di zolpidem 10 mg o 20 mg è risultata più efficace nei pazienti con insonnia cronica. Tuttavia, sono stati segnalati più eventi avversi con zolpidem 20 mg (*Fleming et al. 1995*). Zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg e placebo sono stati confrontati in soggetti giovani sani. In termini di valutazione soggettiva entrambi i farmaci sono stati efficaci nell'indurre il sonno. Tuttavia, al contrario di zolpidem, flunitrazepam aumentava la sensazione di son-

nolenza e di memoria alterata, compromettendo le prestazioni cognitive e le capacità psicomotorie (*Bensimon et al. 1990*). Sia zolpidem 10 mg che flunitrazepam 2 mg hanno ridotto la latenza dello stadio 2 in soggetti con insonnia lieve. Dopo somministrazione di zolpidem, WASO e percentuale di sonno REM erano ridotti, mentre N3 era migliorato durante le prime 2 ore di sonno. Al contrario, durante le prime 2 ore di sonno flunitrazepam aveva ridotto N1 e aumentato N2 e diminuito il sonno REM nei 3 periodi di registrazione di 2 ore. Il farmaco aveva diminuito anche l'attività delta massima.

In pazienti con insonnia primaria cronica sono stati confrontati gli effetti di zolpidem 10 mg, flunitrazepam 1 mg e placebo. Zolpidem non ha modificato significativamente i parametri del sonno, mentre flunitrazepam ha migliorato la continuità del sonno valutato dall'aumento di TST e SE. Flunitrazepam ha incrementato la quantità di N2 e diminuito N3 e sonno REM. Inoltre, flunitrazepam si è associato a riduzioni della capacità di attenzione e della

memoria rispetto a zolpidem e placebo, che sugli aspetti cognitivi non hanno mostrato differenze (*Dujardin et al. 1998*).

Zolpidem IR 20 mg è stato confrontato con flunitrazepam 2 mg per insonnia comorbida grave sintomatica

nei disturbi neuropsichiatrici. Rispetto al placebo, entrambi i farmaci ipnotici promuovono miglioramenti significativi nella SL, nella durata del sonno e nel numero di risvegli. Inoltre, né zolpidem né flunitrazepam hanno avuto alcun effetto sulla memoria anterograda o sulle performance motorie (*Frattola et al. 1990*).

Zolpidem 10 mg è stato confrontato con temazepam per il trattamento dell'insonnia cronica in pazienti non anziani. Entrambi i farmaci sono risultati efficaci nell'aumentare il TST e ridurre il tempo di addormentamento e il numero di risvegli notturni (*Voshaar et al. 2004*). I due farmaci sono stati testati anche in pazienti anziani con insonnia cronica. In questo gruppo di trattamento zolpidem 5 mg è stato confrontato con temazepam 15 mg. I due farmaci sono risultati simili in termini di efficacia e profili di sicurezza e migliori del placebo nel periodo di test di 28 giorni. L'efficacia di entrambi i farmaci attivi non è diminuita nel tempo (*Leppik et al. 1997*).

Nel confronto con triazolam 0,25 mg, zolpidem 10 mg ha aumentato N3 e ridotto WASO e stadio 1. Al contra-

Entrambe le dosi di zolpidem sublinguale hanno significativamente diminuito SL e LPS rispetto a zolpidem IR 10 mg.



rio, triazolam ha incrementato N2 in soggetti con sonno normale. Il sonno REM è stato allungato da triazolam durante il periodo di sospensione, suggerendo un possibile effetto rebound del farmaco (Kanno et al. 2000).

In un modello di insonnia situazionale acuta, zolpidem 10 mg, lorazepam 1 mg e triazolam 0,25 mg sono stati confrontati in soggetti normali sottoposti a condizioni ambientali disturbate (perturbazione acustica prodotta da rumore bianco continuo a 55 dB).

Durante le notti disturbate, il TST è risultato più alto nelle notti con zolpidem con valori di CAP rate significativamente attenuati da zolpidem rispetto a lorazepam (Parrino et al. 1997).

Zolpidem 10 mg è stato confrontato anche con triazolam 0,25 mg o 0,5 mg. Entrambi i farmaci hanno mostrato un'efficacia significativa rispetto al placebo nei cattivi dormitori e nei pazienti con insonnia primaria cronica. Nel primo gruppo SL, TST, SE e numero di risvegli hanno mostrato un miglioramento. Zolpidem ha aumentato N3, mentre riduzioni del sonno a onde lente sono state osservate dopo somministrazione di triazolam (Silvestri et al. 1996).

In pazienti con insonnia primaria cronica sia zolpidem 10 mg sia triazolam 0,5 mg hanno incrementato il TST. Nel gruppo zolpidem l'aumento del TST si è associato con un numero maggiore di cicli di sonno. Inoltre, zolpidem ha allungato il tempo di veglia, mentre la latenza del sonno REM era aumentata da triazolam (Monti et al. 1994). Sintomi marcati di insonnia rebound sono stati osservati nel gruppo triazolam quando il trattamento attivo è stato interrotto.

In pazienti con insonnia comorbida, zolpidem 20 mg e triazolam 0,5 mg sono stati confrontati mostrando livelli di efficacia ed effetti avversi simili durante un periodo di somministrazione (Pagot et al. 1993). Gli effetti di zolpidem 5 mg e triazolam 0,125 mg sono stati testati in pazienti anziani con insonnia cronica con risultati simili per entrambi i farmaci (Scharf et al. 1991). Al contrario, nello studio di Ochs et al. (1992) zolpidem 5 mg era più efficace di triazolam 0,125 mg in pazienti anziani con insonnia a lungo termine.

Questi risultati indicano che nei cattivi dormitori e nei pazienti con insonnia primaria e comorbida, zolpidem e BDZ sono simili per efficacia, mentre rispetto a zolpidem le BDZ sono più spesso associate a eventi avversi.

Studi che confrontano zolpidem IR con zopiclone ed eszopiclone

In uno studio cross-over di 3 notti di trattamento in soggetti giovani sani, zolpidem 10 mg e zopiclone 7,5 mg hanno aumentato significativamente N3. Zopiclone aveva inoltre allungato il tempo di N2 e ridotto N1 e WASO. Rispetto alle condizioni basali, i punteggi soggettivi hanno mostrato che i pazienti che assumevano zolpidem IR e zopiclone non mostravano differenze significative in termini di umore o stato fisico al mattino seguente (Nakajima et al. 2000).

Zolpidem 10 mg e zopiclone 7,5 mg sono stati testati in 479 pazienti con insonnia primaria cronica. La sperimentazione clinica è stata condotta in doppio cieco per un periodo di 2 settimane. Rispetto al placebo, sia zolpidem sia zopiclone erano essenzialmente identici nel migliorare i risultati del sonno. Tuttavia, zopiclone ha prodotto insonnia rebound ed eventi avversi correlati al farmaco in un numero maggiore di pazienti rispetto a zolpidem (Tsuji, 2001).

Eszopiclone, l'isomero S dello zopiclone racemico, e zolpidem sono stati confrontati rispetto al placebo in termini di efficacia in pazienti con insonnia primaria. Zolpidem 10 mg ed eszopiclone 2,5 e 3 mg sono risultati più efficaci del placebo per le misure oggettive di SL e TST. Eszopiclone ha ridotto significativamente WASO, mentre i vari parametri del sonno e la valutazione soggettiva del giorno successivo, comprese la sonnolenza mattutina, l'attenzione e la capacità di funzionamento diurna, non sono risultati significativamente diversi (Erman, 2005).

Zolpidem 10 mg e zopiclone 7,5 mg sono stati confrontati sui parametri macro- e microstrutturali in condizioni normali e perturbate (ambiente rumoroso) in soggetti di mezza età con sonno normale. Nei

Zolpidem ha aumentato N3, mentre riduzioni del sonno a onde lente sono state osservate dopo somministrazione di triazolam.

Questi risultati indicano che nei cattivi dormitori e nei pazienti con insonnia primaria e comorbida, zolpidem e BDZ sono simili per efficacia, mentre rispetto a zolpidem le BDZ sono più spesso associate a eventi avversi.

soggetti trattati con placebo la perturbazione acustica ha prodotto un'insonnia situazionale. Come indicato dal significativo calo di WASO, zolpidem e zopiclone hanno ridotto la frammentazione del sonno. Inoltre, zolpidem ha determinato valori significativamente più bassi di CAP rate, con una maggiore stabilità del sonno (Parrino et al. 1997).

Impiego di zolpidem nel trattamento di altre malattie neurologiche

Zolpidem può essere utile, seppure con effetti transitori, nel trattamento di alcune patologie neurologiche correlate a disturbi del movimento e dello stato di coscienza. La ricerca bibliografica condotta su 67 studi, in cui zolpidem era stato utilizzato in disturbi neurologici diversi dall'insonnia su un totale di 551 pazienti, ha mostrato una percentuale di risposta superiore al 18% per i pazienti con disturbi del movimento quale la malattia di Parkinson o la distonia. Il tasso di risposta nei disturbi della coscienza era invece compreso tra il 5% e il 7%. Il farmaco non solo aveva migliorato lo stato di minima coscienza, ma ha anche permesso ad alcuni di recuperare parzialmente l'eloquio dopo molti anni. Tuttavia, gli effetti erano transitori mantenendosi in media da 1 a 4 ore, ma potevano essere prolungati da ulteriori somministrazioni (Bomalaski et al. 2017).

Resta da comprendere, data l'efficacia transitoria ma significativa in una varietà di condizioni neurologiche diverse dall'insonnia, se zolpidem possa contribuire a ripristinare il corretto equilibrio nei circuiti cerebrali danneggiati.

Sicurezza e tollerabilità

La somministrazione di zolpidem può provocare diversi eventi avversi che includono cefalea, sonnolenza, vertigini, nausea, diarrea e mialgie. In genere si tratta di disturbi che si verificano con una frequenza moderata. Sono stati osservati anche insonnia rebound ed effetto hangover (sbornia) durante il giorno successivo, ma questi sintomi sono solitamente di breve durata. Pazienti con determinate condizioni cliniche devono essere monitorati attentamente quando assumono zolpidem, in particolare soggetti con insufficienza epatica o renale, quelli con disturbi respiratori [in particolare, sindrome

delle apnee ostruttive nel sonno e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)], donne in gravidanza o in casi di uso concomitante di agenti depressivi del SNC (Monti e Monti, 2006).

Nell'insonnia primaria in adulti non anziani l'assunzione di zolpidem per 12 mesi non si è accompagnata a un aumento posologico (Roehrs et al. 2011). Tuttavia, zolpidem ha un potenziale d'abuso e dipendenza nei pazienti con una storia di abuso di farmaci o droghe. In pazienti in cura con zolpidem sono stati descritti comportamenti bizzarri durante il sonno (sonnambulismo, sonniloquio, agitazione, mangiare, guidare, fare shopping) spesso con amnesia completa per l'episodio (Dolder e Nelson, 2008). Quando viene assunto immediatamente prima di coricarsi e dopo 8 ore di sonno continuo, zolpidem 10 mg non influenza le prestazioni di guida (Vermeeren et al. 2014). Tuttavia, quando zolpidem 10 mg a rilascio immediato viene assunto nel cuore della notte, o a dosaggi più elevati di quelli raccomandati (20 mg, 4 ore prima della guida), le prestazioni del test di guida risultano significativamente compromesse (Verster et al. 2002). A questo proposito, un numero crescente di incidenti stradali è stato correlato all'uso improprio di zolpidem IR (Verster et al. 2007). Vermeeren et al. (2014) hanno studiato l'effetto di una singola dose di zolpidem LD 3,5 mg somministrato in soggetti sani nel cuore della notte. Un rischio minimo di compromissione della guida è stato osservato quando il farmaco è stato somministrato 4 ore prima della prestazione al volante.

Zolpidem LD è generalmente ben tollerato con un profilo simile a quello di zolpidem orale IR. In pazienti insonni, i più comuni effetti indesiderati sono la sonnolenza e la disgeusia dopo una singola dose del farmaco.

Insonnia rebound

Quando somministrato alle dosi raccomandate, zolpidem IR produce insonnia rebound di lieve entità. Tuttavia, in pazienti anziani possono verificarsi disturbi del sonno nella prima notte post-trattamento se vengono assunti livelli superiori della dose raccomandata di 5 mg per questa fascia d'età (Holm e Goa, 2000; Lader, 1997).

Non è stato dimostrato che zolpidem 10 mg, utilizzato a breve o lungo termine, produca tolleranza.

Tolleranza

Non è stato dimostrato che zolpidem 10 mg, utilizzato a breve o lungo termine, produca tolleranza

(Schlich *et al.* 1991; Maarek *et al.* 1992; Scharf *et al.* 1994a, 1994b). Inoltre, il potenziale di tolleranza con zolpidem 10 mg, assunto al bisogno, è molto basso (Perlis *et al.* 2004; Walsh *et al.* 2000).

Effetti sulla memoria

Uno degli effetti collaterali indesiderati degli ipnotici BDZ è la loro tendenza a compromettere la memoria a breve termine. In studi controllati condotti su soggetti adulti, misure oggettive di valutazione della memoria non hanno mostrato evidenze consistenti di compromissione mnemonica in pazienti che assumevano zolpidem IR 10 mg (Monti e Monti, 2006). Tuttavia, va ricordato che tutti i farmaci ipnotici hanno un effetto amnesizzante soprattutto sui risvegli notturni più brevi.

Sintomi di astinenza, abuso e dipendenza

Al momento sono disponibili solo prove limitate sulla comparsa di sintomi di astinenza dopo la brusca sospensione di zolpidem. Alcuni studi hanno dimostrato, tuttavia, che l'interruzione del farmaco può produrre stanchezza, nausea, vomito, arrossamento, sensazione di testa leggera, crampi allo stomaco e disturbi addominali, attacchi di panico e nervosismo (Monti *et al.* 2008). In pazienti predisposti, il potenziale abuso di zolpidem IR 40 mg è paragonabile a quello di diazepam 20 mg. Ciononostante, dipendenza e abuso di zolpidem sono rari e sono stati descritti principalmente in abusatori di farmaci o sostanze, con o senza un disturbo psichiatrico associato (Hajak *et al.* 2003).

Precauzioni nell'impiego di BDZ e Z-drugs

Sebbene il mercato dei farmaci per l'insonnia continui a essere dominato da BZD e Z-drugs, le due categorie di farmaci possono presentare effetti problematici nel trattamento a breve termine e, soprattutto, nel lungo termine.

Le BZD possono determinare sonnolenza residua al risveglio del giorno successivo all'assunzione, deterioramento cognitivo o della memoria, rapido sviluppo di tolleranza, insonnia rebound dopo brusca interruzione, incidenti stradali o cadute e rischio sostanziale di abuso e dipendenza (Foy et al. 1995; Hemmelgarn et al. 1997; Thomas, 1998; Soldatos et al. 1999; Ashton, 2005). Molte persone a cui sono state prescritte BZD diventano utenti cronici.

Come le BDZ, gli Z-drugs possono alterare le prestazioni psicomotorie (guida di autoveicoli), produrre dipendenza (Lugoboni et al. 2014) e compromettere le performance cognitive, la memoria e l'equilibrio (Mets et al. 2011).

Questi potenziali effetti hanno indotto i medici a prescrivere altri farmaci alternativi, percepiti come meno dannosi o meno soggetti a fenomeni di dipendenza.

Negli Stati Uniti, i farmaci antidepressivi sedativi sono comunemente prescritti per l'insonnia. In uno studio condotto su adulti americani, il 3% di 32.328 soggetti ha assunto un farmaco per dormire nel mese precedente: di questi il 38% ha ricevuto uno Z-drug, il 31% trazodone, il 17% una BZD,

l'11% quetiapina, il 5% doxepina (Bertisch et al. 2014).

Warning pubblicato il 30 maggio 2014 dalla Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

Zolpidem è utilizzato per trattare l'insonnia. L'assunzione di zolpidem si associa a un rischio di compromissione della capacità di guida il giorno successivo. Per ridurre questo rischio, occorre consigliare ai pazienti di:

- assumere 10 mg di zolpidem prima di coricarsi e non riprenderlo la stessa notte;
- non guidare, usare macchinari o lavorare in altezza fino ad almeno 8 ore dopo aver assunto zolpidem;
- non associare zolpidem con alcol, droghe illecite o altri inibitori del SNC;
- non guidare, usare macchinari o lavorare in altezza se sono ancora sonnolenti dopo aver assunto zolpidem.

I soggetti con insufficienza epatica e gli anziani non devono assumere più di 5 mg di zolpidem a notte.

La dose massima consigliata di zolpidem è di 10 mg. In alcune circostanze, il medico può prescrivere una dose più bassa.

Se è in programma un intervento chirurgico, il paziente dovrà informare il medico o il dentista che sta assumendo zolpidem prima che vengano somministrati anestetici.

European Guideline for the diagnosis and treatment of insomnia

Riemann D et al. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700

- La procedura diagnostica per l'insonnia e le sue comorbilità dovrebbe includere un colloquio clinico consistente in una storia del sonno (abitudini del sonno, ambiente del sonno, orari di lavoro, fattori circadiani), uso di questionari del sonno e diari del sonno, domande su salute somatica e mentale, esame fisico e misure addizionali, se indicato (esami del sangue, elettrocardiogramma, elettroencefalogramma, raccomandazione forte, evidenza da moderata a elevata qualità).



Conclusioni

Sebbene con debole evidenza, nelle linee guida dell'*American Academy of Sleep Medicine* (Sateia MJ et al. 2017) viene suggerito ai clinici che, rispetto all'astensione da qualunque farmaco, **l'impiego di zolpidem sia raccomandato nel trattamento dell'insonnia iniziale e di mantenimento**. Poiché nelle stesse linee guida debolezze analoghe vengono riportate per tutti gli altri trattamenti, gli autori suggeriscono che i parametri della microstruttura di sonno siano più adeguati e sensibili rispetto alle misure di SL, TST e WASO convenzionalmente utilizzate per quantificare l'effetto dei farmaci sulla qualità del sonno.

Il sonno è un processo attivo regolato da un potente algoritmo che guida il processo alternato degli stadi NREM e REM durante la notte. La macrostruttura ipnica si basa sulla concentrazione del sonno a onde lente (stadio N3) nella prima parte della notte e sul predominio del sonno REM e N2 nella seconda metà, un equilibrio modulato dal processo omeostatico e dai sistemi REM-off e REM-on. Tuttavia, il sonno non è una funzione rigida. Il cervello addormentato controlla e pesa tutte le informazioni filtrate attraverso le vie talamo-corticali conservando o modificando adeguatamente i suoi stati interni. L'architettura di una notte di sonno emerge dall'equilibrio dinamico tra i vincoli del programma del sonno e le operazioni compensatorie che il cervello realizza per trasformare gli eventi perturbanti negli elementi di base dell'organizzazione ipnica. Il CAP è uno dei principali componenti adattivi del sonno NREM che garantisce plasticità agli stadi e partecipa alle proprietà ristorative del riposo notturno.

La qualità del sonno si basa, infatti, su 4 pilastri fondamentali (Parrino et al. 2004):

- **durata** (tempo totale di sonno);
- **intensità** (quantità di sonno profondo);
- **continuità** (numero di risvegli notturni);

- **stabilità** (parametri del CAP).

L'insonnia è l'esperienza di un sonno insufficiente o di scarsa qualità descritta da uno o più indicatori: difficoltà a iniziare, difficoltà a mantenere il sonno, risveglio precoce mattutino, sonno poco ristoratore. Questi sintomi si accompagnano a manifestazioni diurne, come astenia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e irritabilità, che compromettono notevolmente la qualità della vita e possono avere importanti ripercussioni sullo stato di salute dei soggetti che ne soffrono, influenzando anche l'andamento di malattie concomitanti. L'insonnia diventa così non più un disturbo del sonno quanto una patologia che investe tutte le 24 ore.

Il disturbo si verifica anche quando esistono adeguate condizioni per dormire.

Secondo il DSM-5, il disturbo di insonnia si manifesta come una condizione indipendente o in comorbilità con un altro disturbo mentale (es. disturbo depressivo maggiore), una condizione medica (es. dolore) o un altro disturbo del sonno (es. un disturbo correlato alla respirazione).

L'insonnia si associa a numerosi effetti negativi sulla salute, sulla qualità della vita e sullo stato funzionale dell'individuo.

Con l'insonnia cronica aumentano i tassi di assenteismo dal lavoro e gli incidenti professionali e sugli autoveicoli. Molti studi confermano che un'insonnia persistente rappresenta un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di patologie psichiatriche, in particolare disturbi dell'umore.

Questa condizione è anche associata a un aumentato rischio di alcolismo, di ricaduta depressiva e di rischio cardiovascolare. In particolare, l'insonnia con un tempo di sonno ridotto rappresenta un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, diabete e aumento del BMI.

- **L'insonnia è caratterizzata da difficoltà a iniziare e/o a mantenere il sonno ovvero dalla sensazione di un sonno non ristoratore.**
- **L'insonnia è una condizione estremamente comune che impatta sulla salute, sulla qualità della vita, sulle prestazioni lavorative e sul consumo delle risorse sanitarie.**
- **Secondo il DSM-5, l'insonnia non è più il sintomo di una patologia psichiatrica o internistica, ma è considerata una malattia del sonno.**
- **In base alla durata del disturbo, l'insonnia è definita cronica, episodica o ricorrente.**
- **La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia è raccomandata come trattamento di prima linea per l'insonnia cronica negli adulti di qualsiasi età.**
- **Nella terapia farmacologica dell'insonnia a breve termine e nelle forme caratterizzate da difficoltà di addormentamento o risvegli nella prima parte della notte, zolpidem è attualmente l'agente *gold-standard*.**
- **È sempre preferibile utilizzare la formulazione in compresse degli ipnotici.**
- **Lo sviluppo di una formulazione sublinguale di zolpidem offre un nuovo metodo di somministrazione del farmaco.**
- **Studi clinici hanno dimostrato la bioequivalenza tra zolpidem sublinguale e zolpidem in somministrazione orale.**
- **Nel confronto tra le due formulazioni, zolpidem sublinguale accorcia di circa il 30% il tempo di addormentamento.**



Lecture consigliate

- Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 249-55
- Atack JR. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 601-18
- Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 197-245
- Ator NA, McCann UD. New insights into the GABAA receptor. *CNS Spectr* 2005; 10: 20
- Bensimon G, Foret J, Warot D, et al. Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 463-9
- Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelmann JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep* 2014; 37: 343-9
- Biggio G, Concas A, Corda MG, Serra M. Enhancement of GABAergic transmission by zolpidem, an imidazopyridine with preferential affinity for type I benzodiazepine receptors. *Eur J Pharmacol* 1989; 161: 173-80
- Biondi F, Casadei GL. Results of a multicenter trial with the hypnotic zolpidem in 1152 insomniac patients. *Curr Ther Res* 1994; 55: 262-74
- Bomalaski MN, Claflin ES, Townsend W, Peterson MD. Zolpidem for the treatment of neurologic disorders: a systematic review. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1130-9
- Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 1998; 21: 351-7
- Browman CP, Cartwright RD. The first-night effect on sleep and dreams. *Biol Psychiatry* 1980; 15: 809-12
- Cluydts R, Peeters K, de Bouyalski I, Lavoisy J. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res* 1998; 26: 13-24
- Cricelli F, Mazzoleni F, Samani F, et al. Documento congiunto SIMG-AIMS - Guida pratica per la gestione dell'insonnia. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2010; 2: 71-9
- Dashti-Khavidaki S, Chamani N, Khalili H, et al. Comparing effects of clonazepam and zolpidem on sleep quality of patients on maintenance hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5: 404-9
- Depoortere H, Decobert M, Riou-Merle F. Pharmacology profile of zolpidem: an imidazopyridine hypnotic agent. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (Eds). *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. New York: Raven Press 1998, pp. 81-96
- De Roeck JMJ, Cluydts RJG. A polysomnographic study of short-term treatment with zolpidem in chronic psychophysiological insomnia. In: Kurtz D, Monti JM (Eds). *Stilnox, Proceedings of the 1st Imidazopyridine Symposium*. Chester: Adis International, 1991, pp. 34-42
- Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 333-40
- Dolder CR, Nelson MH. Hypnotic-induced complex behaviors: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2008; 22: 1021-36
- DSM-5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington, 2013
- Dujardin K, Guieu JD, Leconte-Lambert C, et al. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions. A study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 14-8
- Ekrich AR. Segmented sleep in preindustrial societies. *Sleep* 2016; 39: 715-6
- Erman M, Erwin CW, Gengo FM, et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 169-76



- Erman MK. Therapeutic options in the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl. 9): 18-23
- Fava M, Asnis GM, Shrivastava RK, et al. Improved insomnia and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depression and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 914-28
- Fleming J, Moldofsky H, Walsh JK, et al. Comparison of the residual effects and efficacy of short-term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 303-13
- Foy A, O'Connell D, Henry D, et al. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M99-106
- Fraisse J, Garrigou-Gadenne D, Thénot JP. Pharmacokinetic and metabolic profiles of zolpidem. In: Freeman H, Puech AJ, Roth T (Eds). *Zolpidem: An Update of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Place in the Management of Insomnia*. Paris: Elsevier 1996, pp. 45-57
- Frattola L, Maggioni M, Cesana B, Priore P. Double-blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 371-6
- Hajak G, Cluydts R, Allain H, et al. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative? *Eur Psychiatry* 2003; 18: 201-8
- Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 2004; 13: 1-23
- Halász P, Bódizs R, Parrino L, Terzano M. Two features of sleep slow waves: homeostatic and reactive aspects – from long term to instant sleep homeostasis. *Sleep Med* 2014; 15: 1184-95
- Harvey SC. Hypnotics and sedatives, In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Sixth edition. New York: MacMillan 1980, pp. 339-76
- Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997; 278: 27-31
- Herrmann WM, Dubicki S, Wober W. Zolpidem: a four week pilot polysomnographic study in patients with chronic sleep disturbances. In: Sauvagnet JP, Langer SZ, Morselli PL (Eds). *Imidazopyridines in Sleep Disorders: A Novel Experimental and Therapeutic Approach*. New York: Raven Press 1988, pp. 261-78
- Holm KJ, Goa KL. Zolpidem - an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000; 59: 865-89
- ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders). American Association of Sleep Medicine, Dartmouth, Illinois, 2014
- Jamieson AO, Zammit GK, Rosenberg RS, et al. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag. *Sleep Med* 2001; 2: 423-30
- Joffe H, Partridge A, Giobbie-Hurder A, et al. Augmentation of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010; 17: 908-16
- Kanno O, Sasaki T, Watanabe H, et al. Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on nocturnal sleep and sleep latency in the morning: a cross-over study in healthy young volunteers. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 897-910
- Koshorek G, Roehrs T, Sicklesteel J, et al. Dose effects of zolpidem on transient insomnia. *Sleep Res* 1988; 17: 47
- Kryger MH, Steljes D, Pouliot Z, et al. Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem. *Sleep* 1991; 14: 399-407
- Lader M. Rebound and withdrawal with benzodiazepine and nonbenzodiazepine hypnotic medication. In: Pandi-Perumal SR, Monti JM (Eds). *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel: Birkhäuser 1997, pp. 225-34
- Lahmeyer H, Wilcox CS, Kann J. Subjective efficacy of zolpidem in outpatients with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 134-44
- Langer SZ, Faure-Halley C, Seeburg, P, et al. The selectivity of zolpidem and alpidem for the [alpha]1-subunit of the GABAA receptor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 232-4
- Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997; 40: 230-8
- Lorzio A, Terzano MG, Parrino L, et al. Zolpidem: a double-blind comparison of the hypnotic activity and safety of a 10-mg versus 20-mg dose. *Curr Ther Res* 1990; 47: 889-98
- Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, et al. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2014; 142: 105-9
- Maarek L, Cramer P, Attali P, et al. The safety and efficacy of zolpidem in insomniac patients: a long-term open study in general practice. *J Int Med Res* 1992; 20: 162-70

- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Zolpidem: risk of drowsiness and reduced driving ability. Taking zolpidem is associated with a risk of impaired driving ability the next day. 30 May 2014
- Mets MA, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, et al. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *Sleep* 2011; 34: 1327-34
- Möhler H. Physiology and pharmacology of the GABA system: Focus on GABA receptors. In: Monti JM, Pandi-Perumal SR, Möhler H (Eds). *GABA and Sleep – Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Basel: Springer 2010, pp. 3-23
- Monti JM. Effects of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 461-6
- Monti JM, Alvariño F, Monti D. Conventional and power spectrum analysis of the effects of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia. *Sleep* 2000; 23: 1075-84
- Monti JM, Attali P, Monti D, et al. Zolpidem and rebound insomnia – a double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 166-75
- Monti JM, Monti D. Overview of currently available benzodiazepine and nonbenzodiazepine hypnotics. In: Pandi-Perumal SR, Monti JM (Eds). *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel: Birkhäuser Verlag 2006, pp. 207-23
- Monti JM, Monti D, Estévez F, Giusti M. Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration and after its withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 255-63
- Monti JM, Pandi-Perumal SR, Langer SZ. Zolpidem: its use in the treatment of sleep disorders. In: Pandi-Perumal SR, Verster JC, Monti JM, et al (Eds). *Sleep Disorders – Diagnosis and Therapeutics*. London: Informa 2008, pp. 295-323
- Monti JM, Spence DW, Buttoo K, Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian J Psychiatr* 2017; 25: 79-90
- Morgan PJ, Chapados R, Chung FF, et al. Evaluation of zolpidem, triazolam, and placebo as hypnotic drugs the night before surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 97-102
- Nakajima T, Sasaki T, Nakagome K, et al. Comparison of the effects of zolpidem and zopiclone on nocturnal sleep and sleep latency in the morning: a cross-over study in healthy young volunteers. *Life Sci* 2000; 67: 81-90
- Niddam R, Dubois A, Scatton B, et al. Autoradiographic localization of [3H]zolpidem binding sites in the rat CNS: comparison with the distribution of [3H]flunitrazepam binding sites. *J Neurochem* 1987; 49: 890-9
- Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1601-12
- Ochs R, Fillingim J, Cutler N, et al. The effect of zolpidem in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep Res* 1992; 21: 68
- Ozone M, Yagi T, Itoh H, et al. Effects of zolpidem on cyclic alternating pattern, an objective marker of sleep instability, in Japanese patients with psychophysiological insomnia: a randomized crossover comparative study with placebo. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 106-14
- Pagot R, Cramer P, L'Heritier C, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of zolpidem 20 mg and triazolam 0.5 mg in anxious or depressed insomniac patients. *Curr Ther Res* 1993; 53: 88-97
- Parrino L, Boselli M, Buccino GP, et al. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 314-23
- Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, et al. Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern (CAP). *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 253-63
- Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, et al. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 439-50
- Parrino L, Ferrillo F, Smerieri A, et al. Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. *Brain Res Bull* 2004; 63: 377-83
- Parrino L, Milioli G, Melpignano A, et al. The cyclic alternating pattern and the brain-body-coupling during sleep. *Epileptologie* 2016; 33: 150-60
- Parrino L, Smerieri A, Giglia F, et al. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 40-50
- Parrino L, Smerieri A, Rossi M, Terzano MG. Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep. *Sleep* 2001; 24: 881-5
- Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, et al. Effects of prolonged wakefulness on cyclic alternating pattern (CAP) during sleep recovery at different circadian phases. *J Sleep Res* 1993; 2: 91-5



- Parrino L, Terzano MG. Arousals and sleep instability: effects of zolpidem on the cyclic alternating pattern (CAP). In: Freeman H, Puech AJ, Roth T (Eds.). Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia. Paris: Elsevier 1996, pp. 99-115
- Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1128-37
- Quadri S, Drake C, Hudge DW. Improvement of idiopathic central sleep apnea with zolpidem. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 122-9
- Renger JJ, Dunn SL, Motzel SL, et al. Sub-chronic administration of zolpidem affects modifications to rat sleep architecture. *Brain Res* 2004; 1010: 45-54
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700
- Roehrs TA, Randall S, Harris E, et al. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep* 2011; 34: 207-12
- Roth T, Hull SG, Lankford DA, et al. Low-dose sublingual zolpidem tartrate is associated with dose-related improvement in sleep onset and duration in insomnia characterized by middle-of-the-night (MOTN) awakenings. *Sleep* 2008; 31: 1277-84
- Roth T, Krystal A, Steinberg FJ, et al. Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study. *Sleep* 2013; 36: 189-96
- Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep* 1995; 18: 246-51
- Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 18-23
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307-49
- Scharf M, Mendels J, Thorpy M, et al. Safety of long-term zolpidem treatment in patients with insomnia. *Curr Ther Res* 1994b; 55: 1100-11
- Scharf M, Vogel G, Kaffeman M, et al. Dose response of zolpidem in elderly patients with chronic insomnia. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 682S
- Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 192-9
- Schlich D, L'Heritier C, Coquelin JP, et al. Long-term treatment of insomnia with zolpidem: a multicentre general practitioner study of 107 patients. *J Int Med Res* 1991; 19: 271-9
- Silvestri R, Ferrillo F, Murri L, et al. Rebound insomnia after abrupt discontinuation of hypnotic treatment: double-blind randomized comparison of zolpidem versus triazolam. *Hum Psychopharmacol* 1996; 11: 225-33
- Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 287-303
- Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10: 541-53
- Staner L, Eriksson M, Cornette F, et al. Sublingual zolpidem is more effective than oral zolpidem in initiating early onset of sleep in the post-nap model of transient insomnia: a polysomnographic study. *Sleep Med* 2009; 10: 616-20
- Staner C, Joly F, Jacquot N, et al. Sublingual zolpidem in early onset of sleep compared to oral zolpidem: polysomnographic study in patients with primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1423-31
- Terzano MG, Mancina D, Salati MR, et al. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985; 8: 137-45
- Terzano MG, Parrino L. Functional relationship between micro- and macrostructure of sleep. In: Terzano MG, Halasz P, Declerck AC (Eds). Phasic events and dynamic organization of sleep. New York: Raven Press 1991, pp.101-19
- Terzano MG, Parrino L. Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. *Sleep* 1992; 15: 64-70
- Terzano MG, Parrino L. Clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiol Behav* 1993; 54: 807-13
- Terzano MG, Parrino L. Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). Review Article. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 101-23
- Terzano MG, Parrino L, Boselli M, et al. Sensitivity of cyclic alternating pattern to prolonged pharmacotherapy: a 5-week study evaluating zolpidem in insomniac patients. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 447-54
- Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, et al. The cyclic alternating pattern rate: a sleep variable sensitive to environmental

- modifications. A controlled study utilizing white noise and zolpidem. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (Eds). *Imidazopyridines in Sleep Disorders: A Novel Experimental and Therapeutic Approach*. New York: Raven Press 1988, pp. 219-30
- Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, et al. Modifications of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 29-38
- Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001; 2: 537-53
- Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, et al. CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1715-23
- Thénot J, Hermann P, Durand A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of zolpidem in various animal species and in humans. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (Eds). *Imidazopyridines in Sleep Disorders: A Novel Experimental and Therapeutic Approach*. New York: Raven Press 1988, pp. 139-53
- Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998; 44: 799-808
- Tsutsui S; Zolpidem Study Group. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. *J Int Med Res* 2001; 29: 163-77
- Valente KD, Hasan R, Tavares SM, Gattaz WF. Low doses of sublingual zolpidem are more effective than oral zolpidem to anticipate sleep onset in healthy volunteers. *Sleep Med* 2013; 14: 20-3
- Van de Straat V, Bracke P. How well does Europe sleep? A cross-national study of sleep problems in European older adults. *Int J Public Health* 2015; 60: 643-50
- Vermeeren A, Vuurman EF, Leufkens TR, et al. Residual effects of low-dose sublingual zolpidem on highway driving performance the morning after middle-of-the-night use. *Sleep* 2014; 37: 489-96
- Verster JC, Volkerts ER, Olivier B, et al. Zolpidem and traffic safety: the importance of treatment compliance. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 220-6
- Verster JC, Volkerts ER, Schreuder AH, et al. Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 576-83
- Vijayan RS, Bhattacharyya D, Ghoshal N. Deciphering the binding mode of Zolpidem to GABA(A) α_1 receptor - insights from molecular dynamics simulation. *J Mol Model* 2012; 18: 1345-54
- Vogel G, Thurmond A, MacIntosh M, et al. The effects of zolpidem on transient insomnia. *Sleep Res* 1988; 17: 67
- Voshaar RC, van Balkom AJ, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 301-6
- Walsh JK, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000; 23: 1087-96
- Walsh JK, Schweitzer PK, Sugerman JL, Muehlbach MJ. Transient insomnia associated with a 3-hour phase advance of sleep time and treatment with zolpidem. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 184-9
- Webb WB, Campbell SS. The first night effect revisited with age as a variable. *Waking Sleeping* 1979; 3: 319-24
- Wheatley D. Zolpidem: a new imidazopyridine hypnotic. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 124-7
- Yetish G, Kaplan H, Gurven M, et al. Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Curr Biol* 2015; 25: 2862-8

