



## CASO CLINICO

Paziente con insonnia  
cronica e comorbidità

Prof. Ferini Strambi

## Il paziente...

Giovanni, 52 anni, gestisce un negozio di ottica insieme ad un collega.

È sposato e ha una figlia che vive a Londra.

La moglie, 44 anni, impiegata comunale.

In casa assieme ai coniugi vive anche la madre di Giovanni, 79 anni...

## Il paziente...

Giovanni riferisce al proprio medico:

«Dottore da circa tre mesi non dormo bene: mi sveglio presto al mattino e non riesco più a riaddormentarmi. In realtà mi sono sempre svegliato presto, però ora questo problema mi sembra accentuato. Mi può dare qualche medicina per risolvere il problema?»

Nella scheda anamnestica di Giovanni, il medico ha pochi dati:

- **Ipertensione arteriosa** in terapia da 3 anni con amlodipina (non può assumere gli Ace-inibitori per insorgenza precoce di tosse).
- Controlli emato-chimici e cardiologici 2 anni prima, risultati tutti nella norma.

Giovanni è un po' sovrappeso: IMC= 29.9.

## Occorre definire le caratteristiche del disturbo del sonno:

«... di solito vado a letto presto... più o meno verso le dieci... in genere non faccio fatica a prendere sonno, nonostante abbia qualche problema di lavoro (il volume degli affari si è notevolmente ridotto in questo periodo); poi son preoccupato per mia figlia che vive da sola a Londra... ma in realtà non ci sono motivi di preoccupazione... al mattino mi sono sempre svegliato presto, un po' come mia madre... ma prima quando mi alzavo ero abbastanza in forma, ora invece sono uno straccio... Però è incredibile come verso il tardo pomeriggio, nonostante il lavoro, mi sento meglio... da un po' di tempo sopporto meno le persone, ... vorrei isolarmi... anche con mia moglie sono insofferente... mi sento giù di corda...»

## Altri dati per ricercare eventuali cause del disturbo del sonno di Giovanni

- Alimentazione disordinata, soprattutto negli ultimi mesi: Giovanni tende poi a mangiare e a bere un po' di più a cena «Un buon bicchiere di vino penso possa aiutarmi anche per dormire di più...».
- Durante il giorno almeno 4 caffè «Specialmente quando comincio a sentirmi un po' più giù e magari mi prende un po' di sonnolenza».
- Fuma 10-15 sigarette al giorno.

## E ancora...

- Russa abbastanza spesso e a volte si agita nel sonno (a detta della moglie).
- BMI 29.9.
- Circonferenza vita: 98 cm (Rischio: 94-102; Alto rischio >102).
- Circonferenza del collo: 43.5 cm.
- PA: 142/88.

**Potrebbe trattarsi di una insonnia associata a  
sindrome delle apnee morfeiche ostruttive (OSA) ?**

**L'insonnia associata a OSA è caratterizzata  
prevalentemente da:**

- A. Disturbo di inizio del sonno**
- B. Disturbo di mantenimento del sonno**
- C. Risveglio precoce mattutino**

## Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis

Ye Zhang <sup>a</sup>, Rong Ren <sup>a</sup>, Fei Lei <sup>a</sup>, Junying Zhou <sup>a</sup>, Jihui Zhang <sup>b</sup>, Yun-Kwok Wing <sup>b</sup>, Larry D. Sanford <sup>c, \*\*</sup>, Xiangdong Tang <sup>a, \*</sup>

Sleep Medicine Reviews 45 (2019) 1–17

Prevalence rates in OSA patients of :

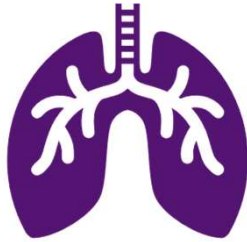
- insomnia : 38%
- difficulty falling asleep: 18%,
- difficulty maintaining sleep: 42%
- early morning awakening: 21%



# Quale strategia adottare in questo paziente ?

- A. Raccogliere più informazioni cliniche
- B. Iniziare subito un trattamento
- C. Fare uno studio poligrafico notturno (o eseguire un monitoraggio attigrafico)

# Nel prescrivere un farmaco, se c'è un sospetto di OSA, ricordare che:



- Flurazepam, triazolam, zolpidem possono ridurre i livelli di saturazione di ossigeno, pur non peggiorando l'indice di apnea-ipopnea in REM e in non-REM<sup>1</sup>
- Antipsicotici atipici, come quetiapina, possono indurre o aggravare le apnee nel sonno<sup>2</sup>

1. Mason M *et al.* *Cochrane Database Syst Rev* 2015;14:CD011090;

2. Linselle M *et al.* *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:359–66

## Dalla raccolta anamnestica emergono anche interessanti dati sulle terapie

Giovanni ha assunto saltuariamente lorazepam 1 mg, «pescandolo» dalla scatola di sua moglie «Non ho avuto alcun effetto e non riesco a capire come mai funziona così bene per mia moglie».

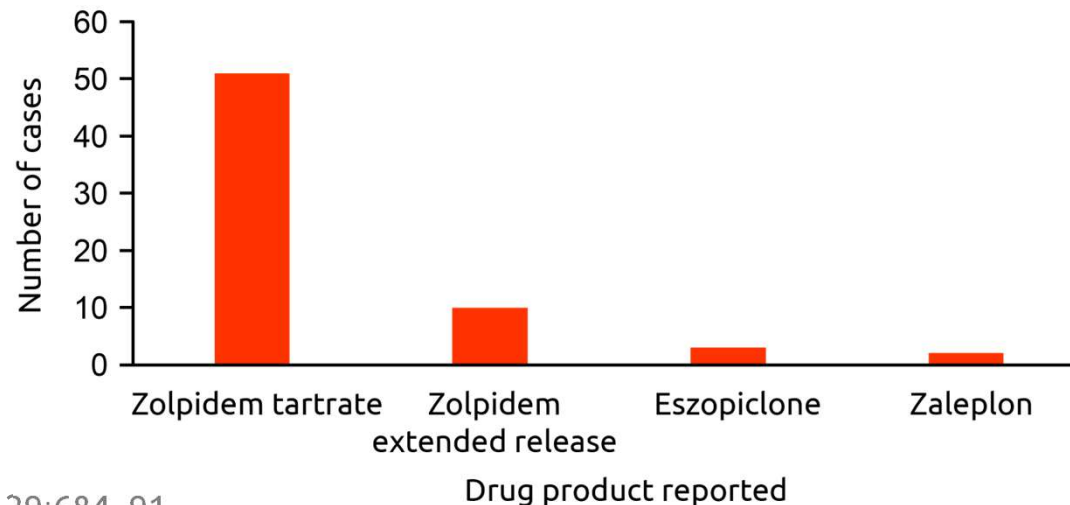
La scorsa settimana, quando è stato fuori per lavoro per due giorni, ha provato anche l'ipnotico del suo collega (zolpidem 10 mg), ma il suo sonno non è migliorato: «anzi il secondo giorno che ho assunto il farmaco, il mio collega mi ha riferito che ho avuto un episodio in cui mi sono seduto sul letto, ho pronunciato parole incomprensibili per 15-20 secondi e poi mi sono rimesso a dormire»

# Z drugs are associated with complex sleep behaviors

**Study design:** a retrospective analysis of SAEs was used to identify postmarketing cases of CSB resulting in serious injuries or death associated with Z drugs; cases were randomly sampled and summarized using descriptive statistics

**Results:** of the 66 cases of CSB identified, 20 reported death and 46 reported serious injury after use of a Z drug

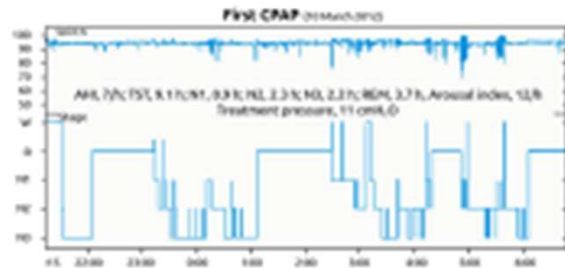
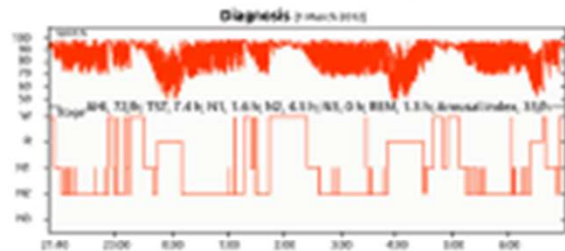
- The vast majority of CSB cases were associated with use of zolpidem tartrate



## Ulteriori considerazioni cliniche

Nel sospetto di sindrome delle apnee morfeiche, ulteriori sintomi da ricercare: nicturia, xerostomia mattutina, cefalea mattutina...E c'è la mancata risposta a farmaci sedativi-ipnotici...

### Persistent insomnia despite long-term nightly use of sleeping pills – case study



- **Patient:** a 57-year-old woman who had persistent insomnia despite taking sleeping pills for more than 10 years
- **Examination:** polysomnography and measurement of SpO<sub>2</sub>% showed that the patient was experiencing multiple obstructive apneas and hypopnea during sleep
- **Treatment:** after CPAP treatment, an improvement in several objective sleep parameters was observed.

Li Y *et al.* *J Clin Sleep Med* 2013;9:834-6

## Ulteriori considerazioni cliniche

La riferita resistenza a farmaci come lorazepam o zolpidem che generalmente hanno un effetto sull'insonnia potrebbe indicare un sospetto di «sindrome delle gambe senza riposo o movimenti periodici agli arti nel sonno»

O potrebbe essere una sindrome da fase del sonno anticipata, peggiorata negli ultimi tempi...?

## Viene eseguita una polisonnografia notturna

Giovanni ha un tempo totale di sonno di 318 minuti.

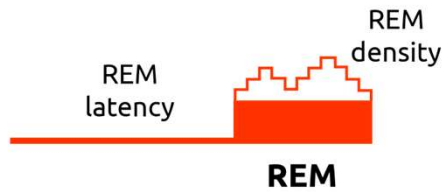
La struttura del sonno evidenzia una percentuale di sonno REM molto elevata (37%) ed una latenza di sonno REM marcatamente ridotta (14 minuti).

Solo occasionali apnee (AHI= 8.3).

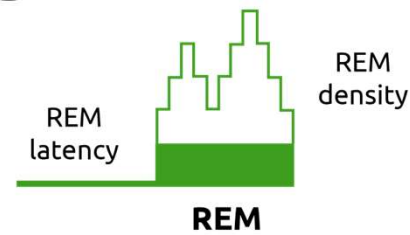
Normale indice dei movimenti periodici agli arti inferiori (PLM= 4.2).

# REM sleep dysregulation and depression

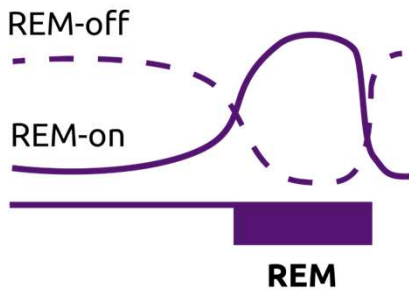
**A** Healthy participants



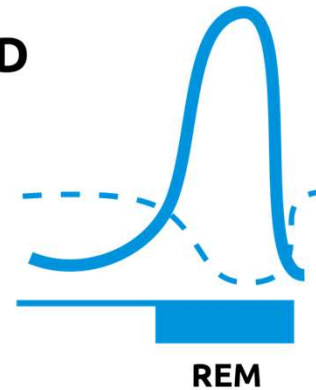
**B** Patients with depression



**C**



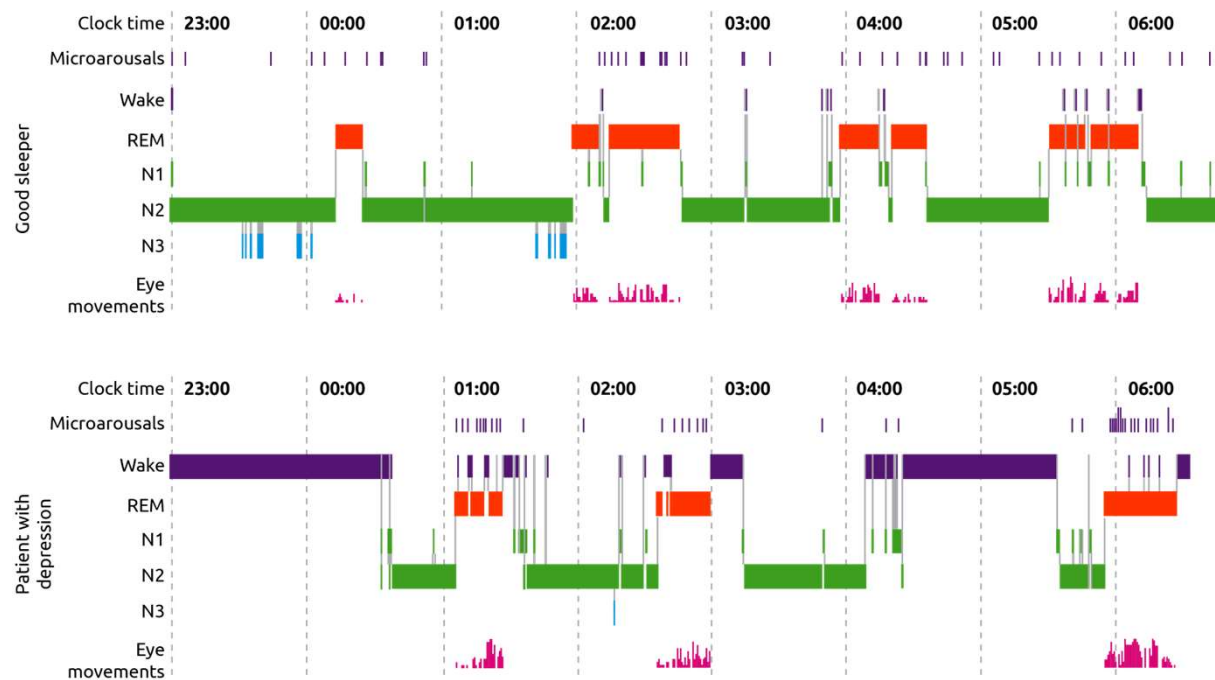
**D**



- Sleep disturbances are typical for most patients with depression
- Depression is associated with altered sleep architecture and disturbed REM sleep
- Shortened REM latency and increased REM sleep duration are both associated with depression



# Sleep, insomnia, and depression



- Sleep in depression is characterized by:
  - prolonged sleep onset and sleep maintenance problems
  - a decrement of SWS
  - disinhibition of REM sleep, which includes shortening of REM latency, prolongation of the first REM period, and increase of REM density

# Sleep, insomnia, and depression

- Insomnia often persists despite successful antidepressant treatment, with **92% of patients** no longer meeting depressive criteria showing residual sleep disturbance
- Residual insomnia also increases the risk of a **relapse into depression**
- Absence of insomnia after successful antidepressant treatment is a predictor for the **restoration of a normal level of functioning**

## Considerazioni terapeutiche

Sicuramente va iniziata una terapia antidepressiva associata ad un farmaco ipnotico.

Quale antidepressivo potrebbe essere consigliato ?

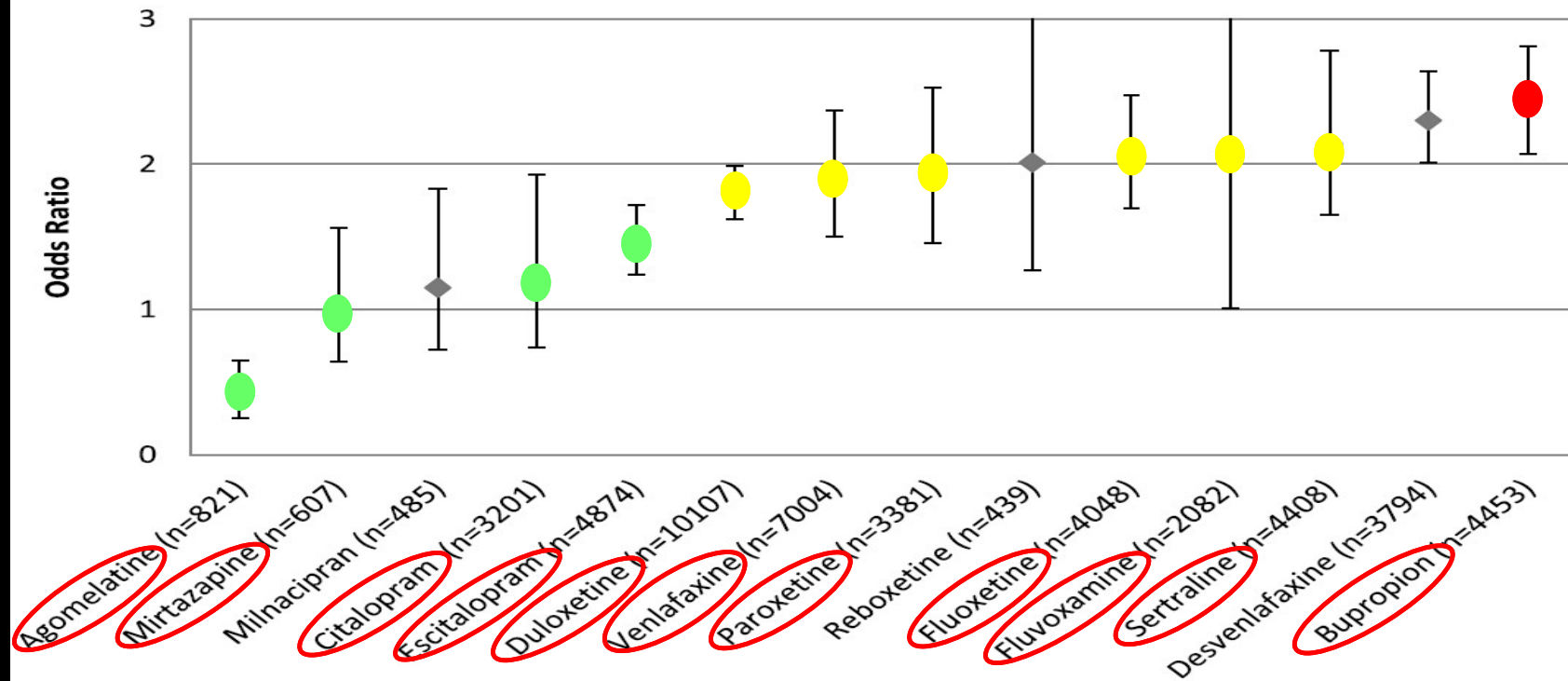
- a. Paroxetina
- b. Sertralina
- c. Venlafaxina
- d. Mirtazapina

# Insomnia and Somnolence Associated With Second-Generation Antidepressants During the Treatment of Major Depression

## A Meta-Analysis

Siegfried Alberti, MD,\* Alberto Chiesa, MD,\*† Costanza Andrisano, MD,\* and Alessandro Serretti, MD, PhD\*

### Insomnia rates

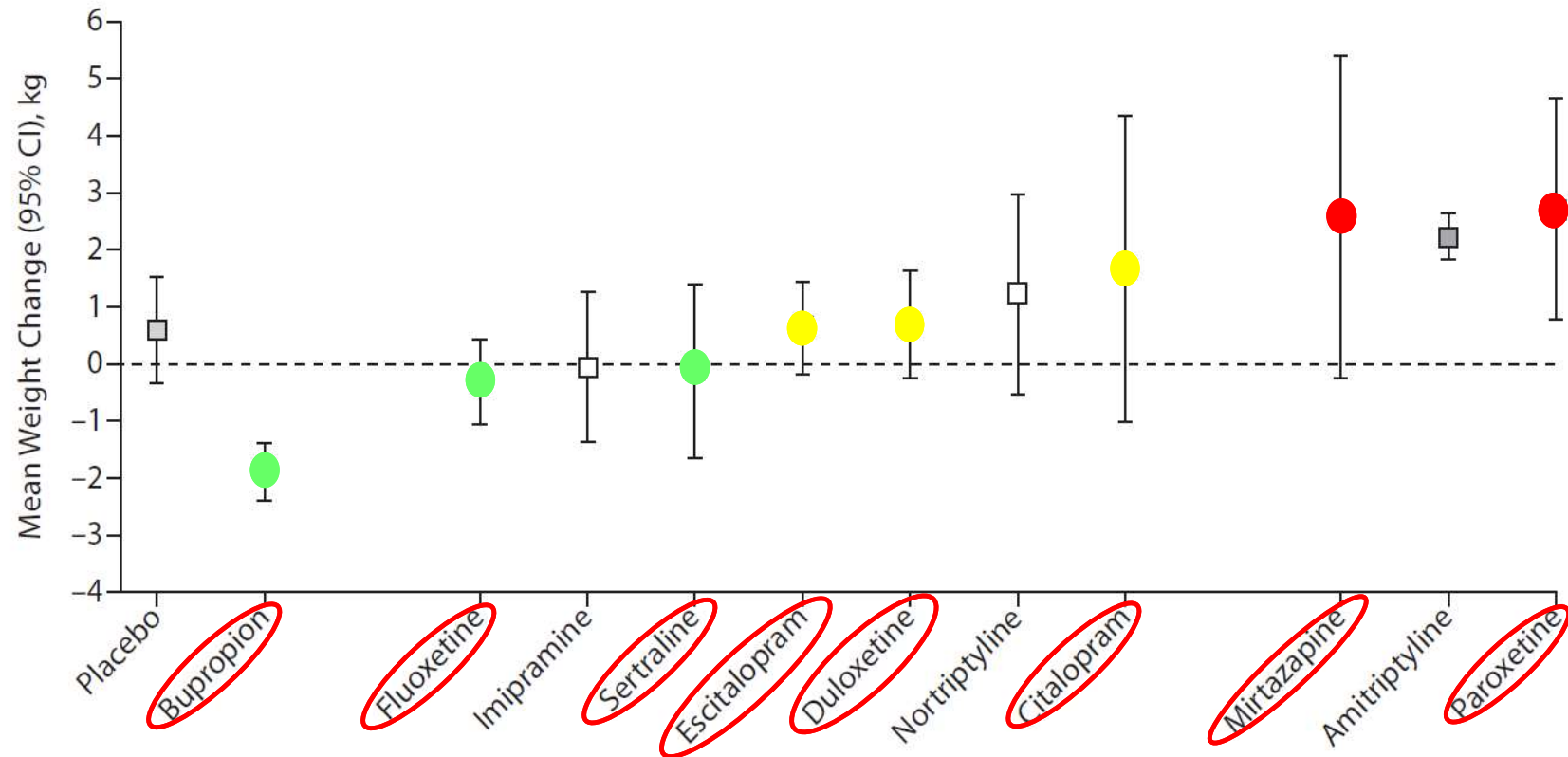


# Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis

*J Clin Psychiatry* 2010;71(10):1259–1272

Alessandro Serretti, MD, PhD, and Laura Mandelli, PsyD

Figure 3. Weight Change During Maintenance Treatment With Different Antidepressants<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Filled squares indicate a significant effect.

# PK and PD interaction between daridorexant and citalopram

**Study design:** a single-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 trial with two nested-crossover parts (N = 23), which aimed to assess the potential PK and PD interactions between daridorexant (50 mg) and citalopram (20 mg)

**Results:** the PK or PD characteristics of daridorexant were **not affected by co-administration of citalopram** (single dose or at steady state)

