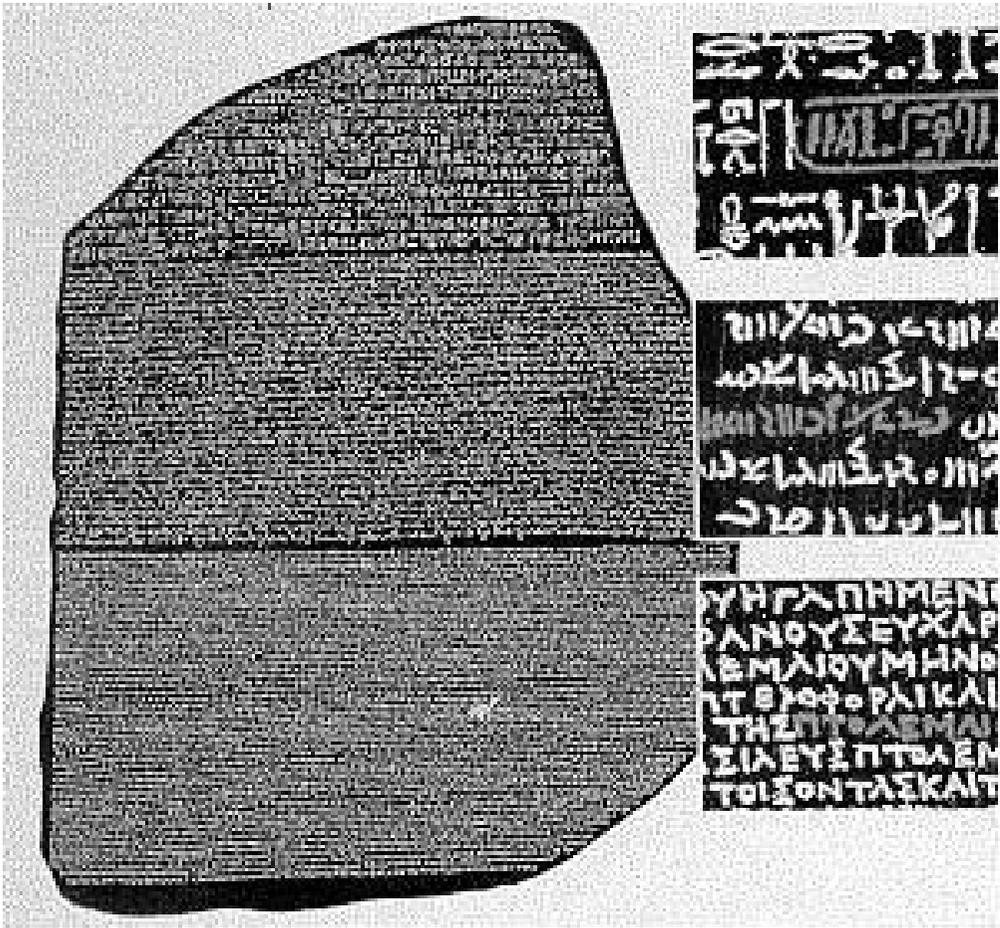




NUOVE PROSPETTIVE DI GESTIONE DELL'INSONNIA CRONICA

Prof. Liborio Parrino
Direttore UOC Neurologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Parma

La stele di Rosetta è una stele egizia che riporta un'iscrizione divisa in tre registri, per tre differenti grafie: geroglifici, demotico e greco antico.



Egizio (Geroglifici)

Demotico

(penultima fase della lingua egizia)

Greco antico

Jean-François Champollion
(1790-1832)



POLISONNOGRAFIA NOTTURNA



SONNO

VEGLIA

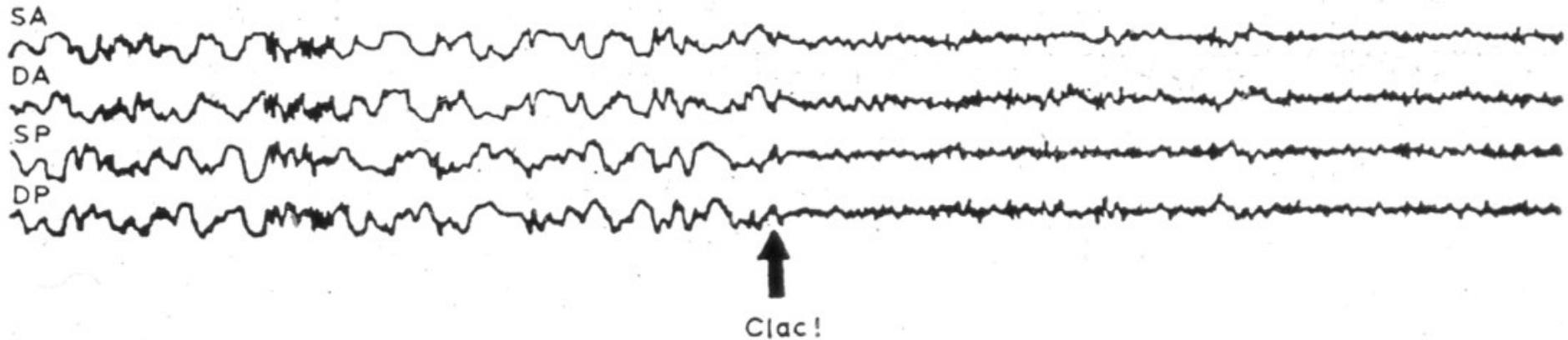
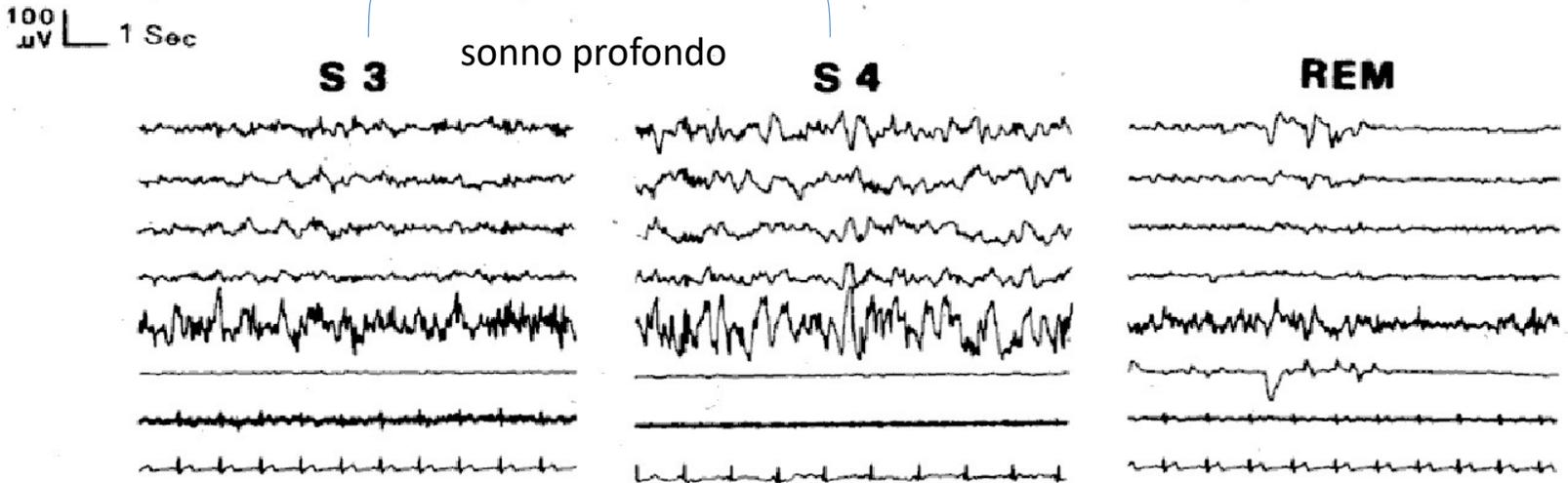
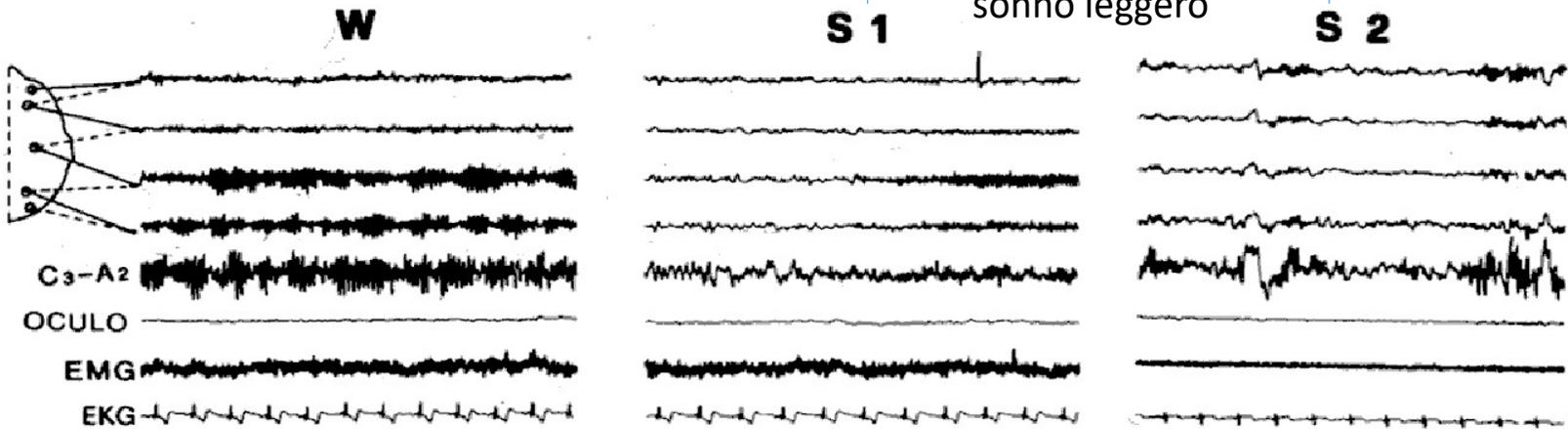
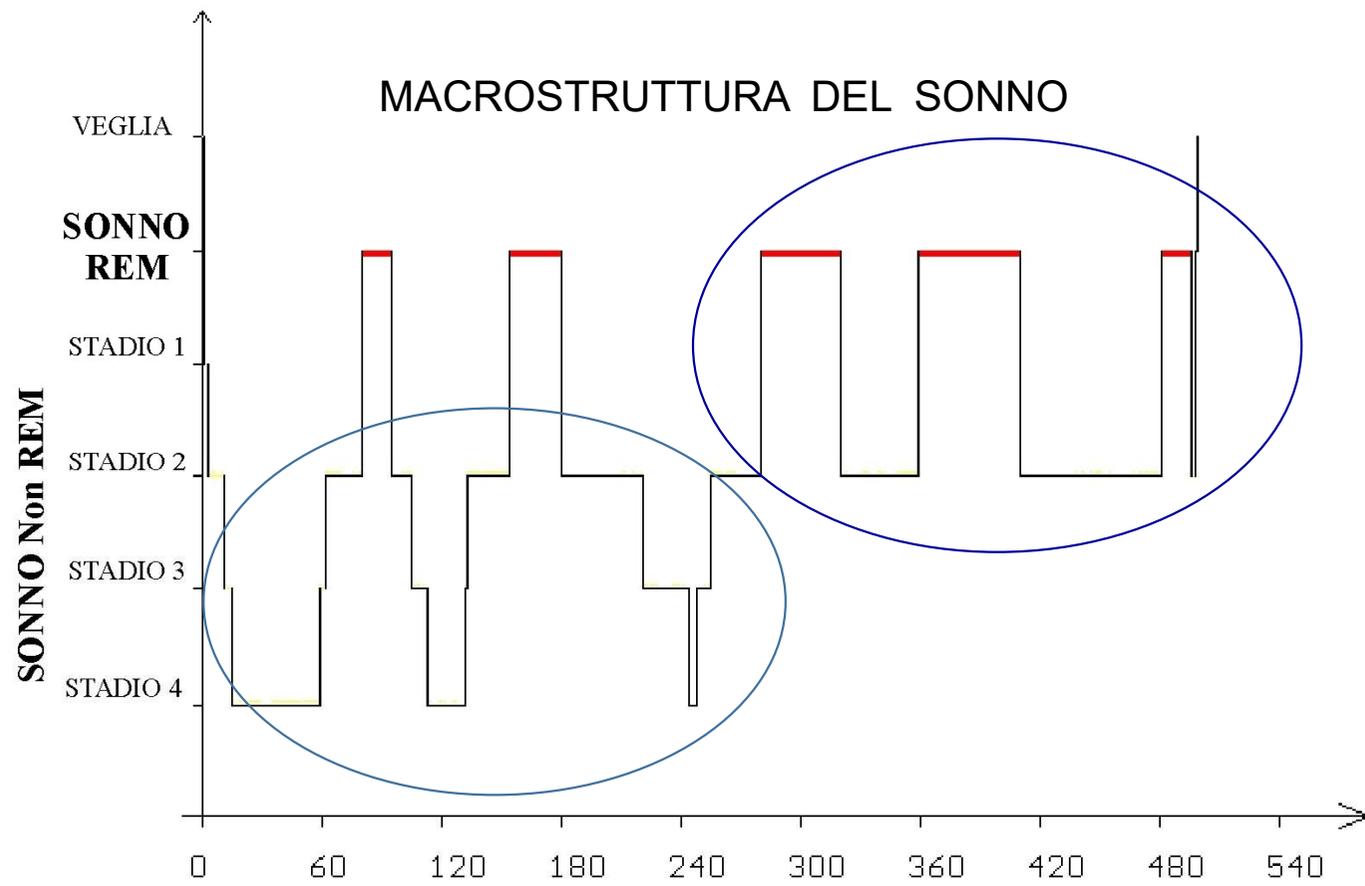


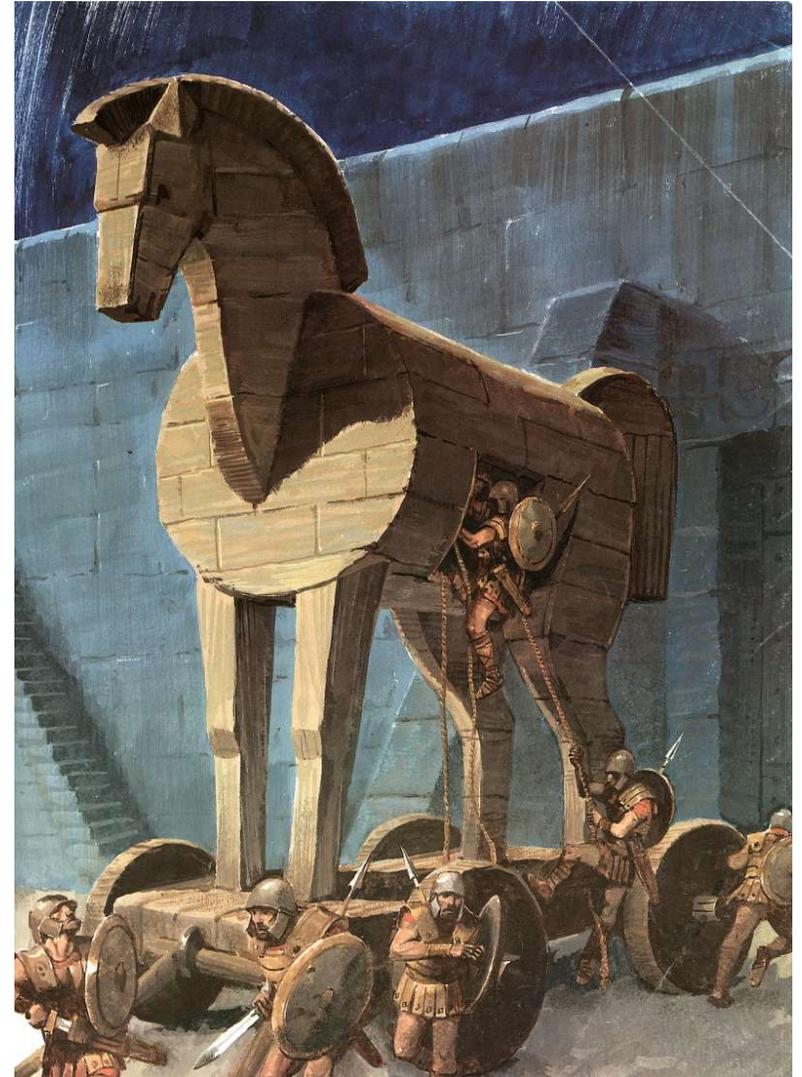
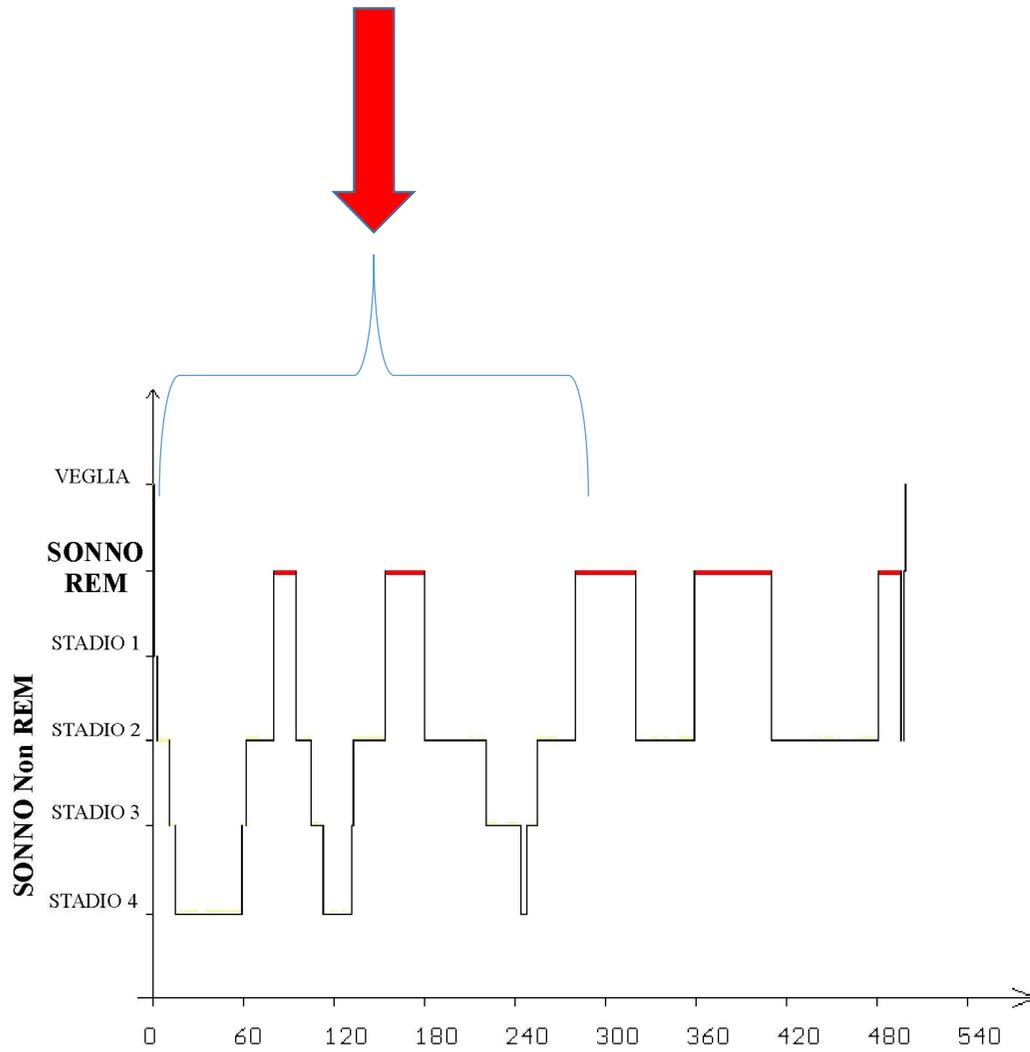
Fig. 8. Risveglio sensoriale del gatto, provocato da un battito di mani (in corrispondenza della freccia): derivazioni EEG nelle aree sinistra anteriore (SA), destra anteriore (DA), sinistra posteriore (SP) e destra posteriore (DP) della corteccia.

Sleep Stages



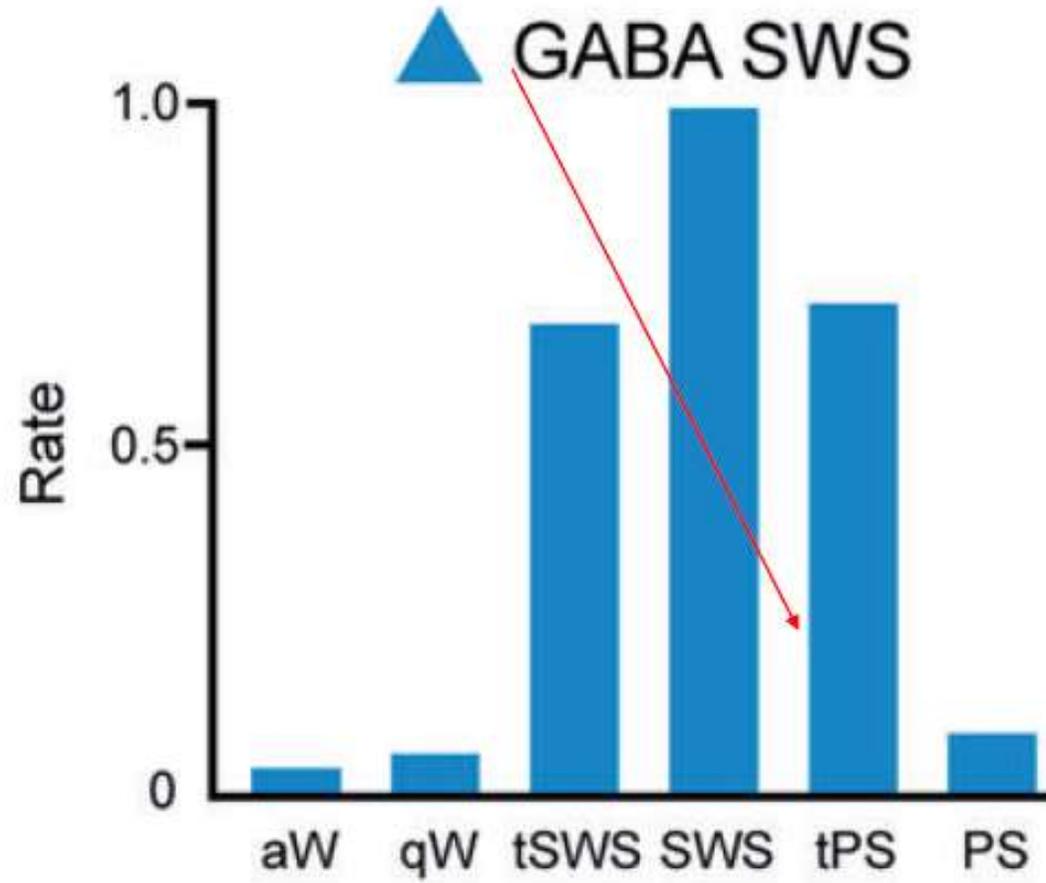
MACROSTRUTTURA DEL SONNO





CAVALLO DI TROIA

neurons recorded in the basal forebrain

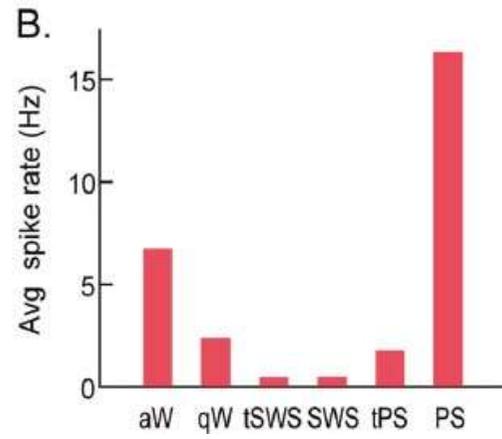
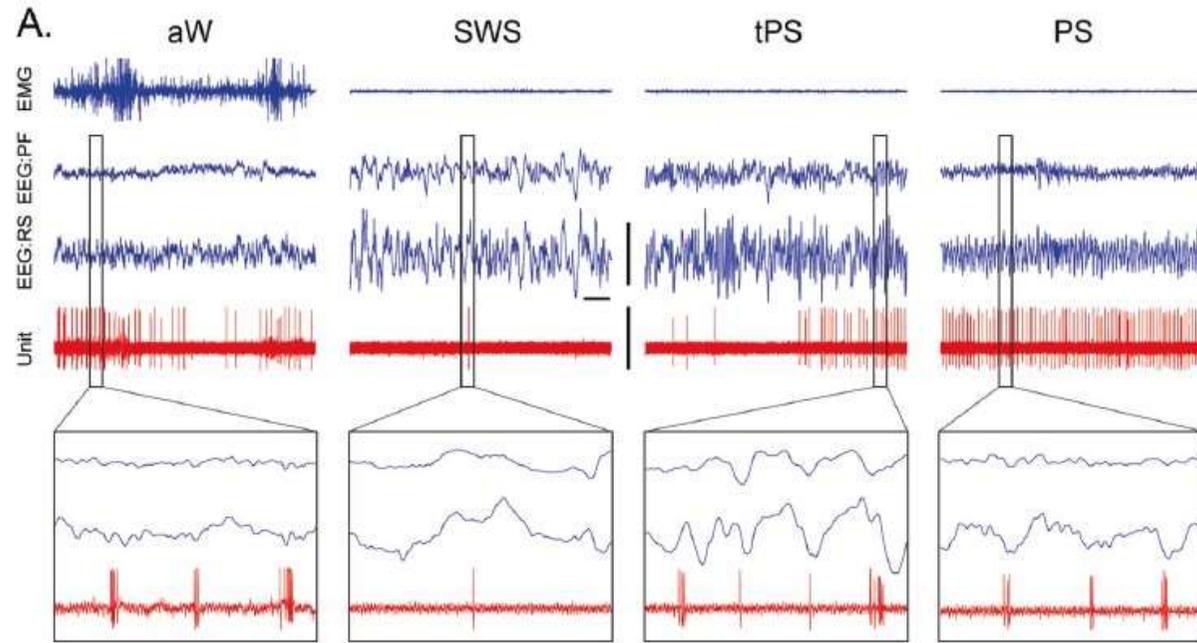


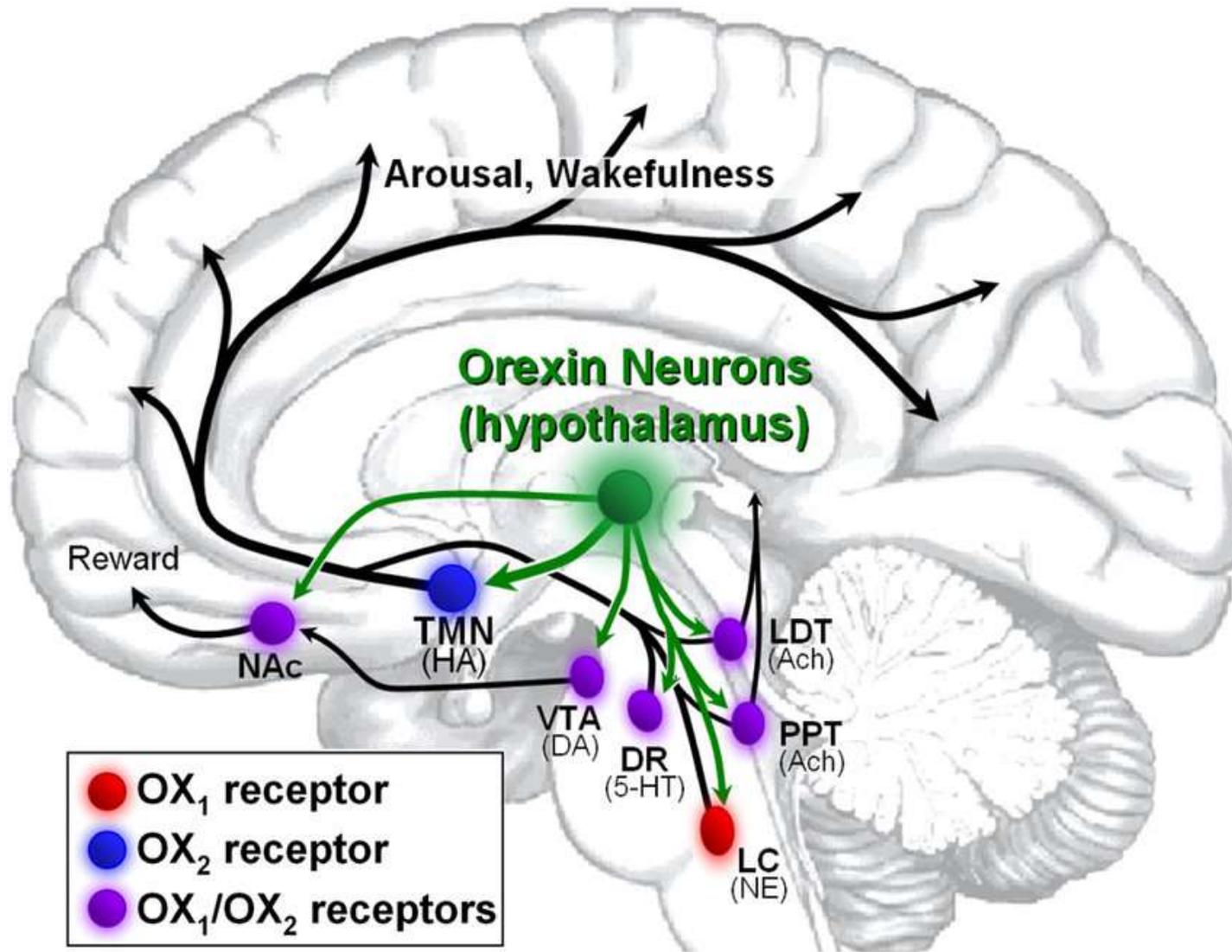
W: veglia

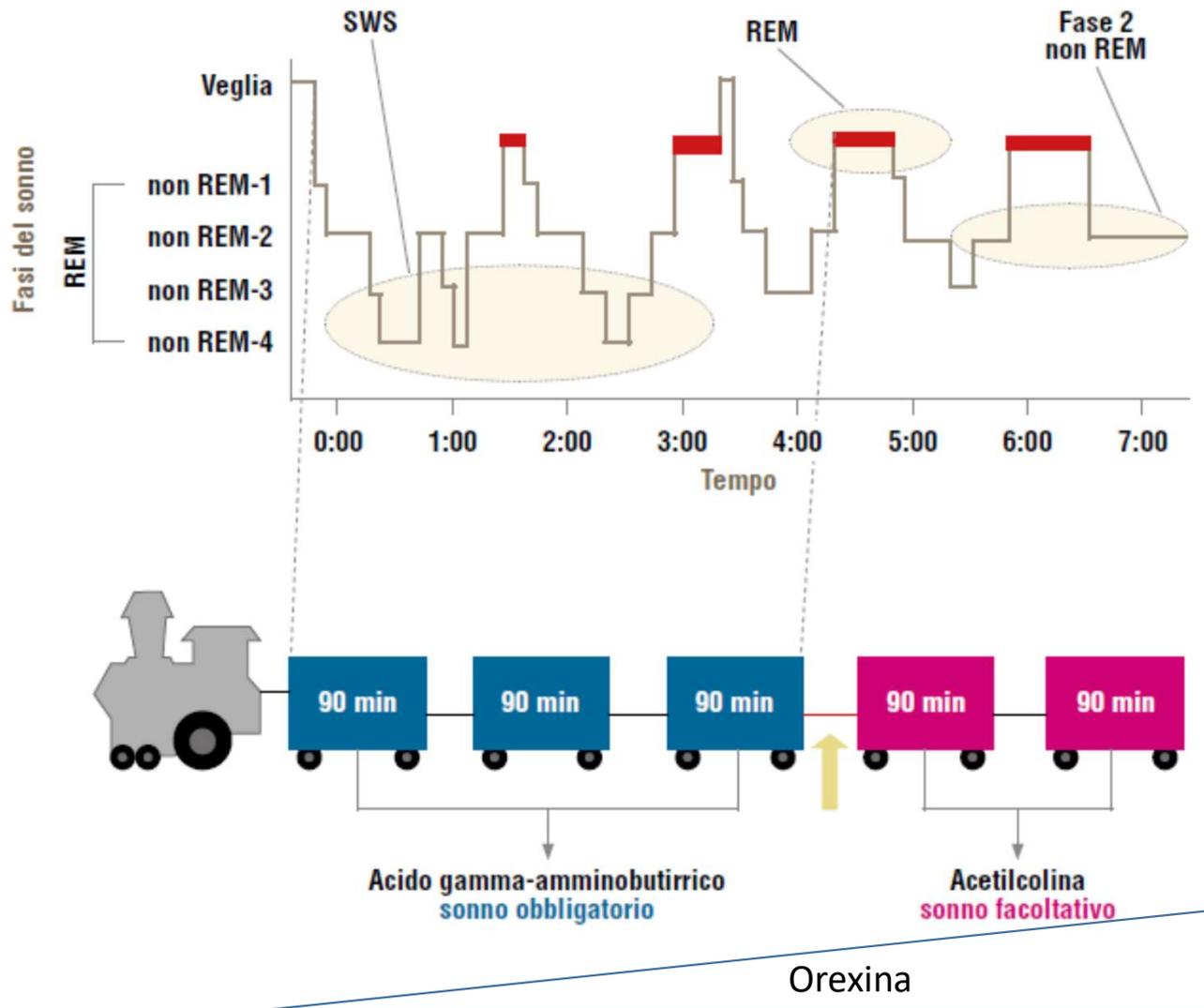
SWS: sonno profondo NREM

PS: stadio REM

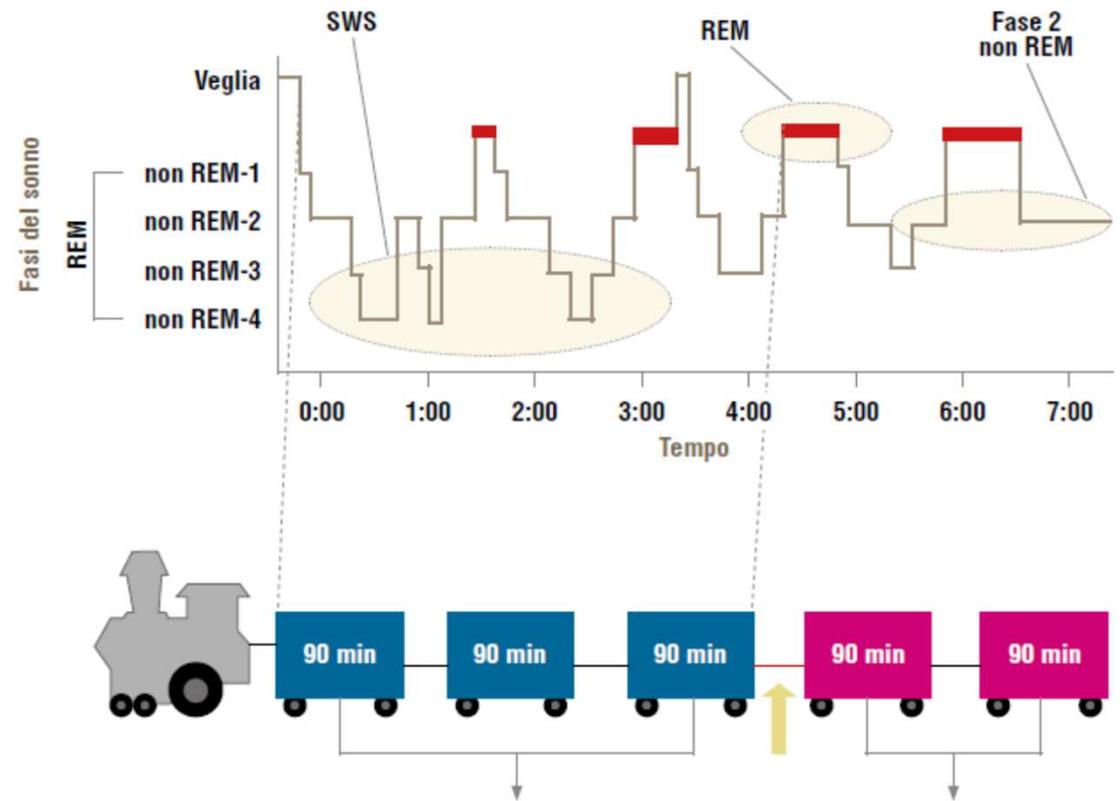
● ACh BF neuron: W/PS Max







IL SOFTWARE DEL SONNO E' COME IL PROGRAMMA DELLA LAVATRICE





Phenotypes of Insomnia

(objective polysomnographic measures)

- Difficulty initiating sleep (prolonged sleep latency)
- Sleep maintenance (first part vs. second part of the night)
- Early morning awakening (final prolonged wake bouts)
- Non restorative sleep (altered sleep microstructure)

Severity

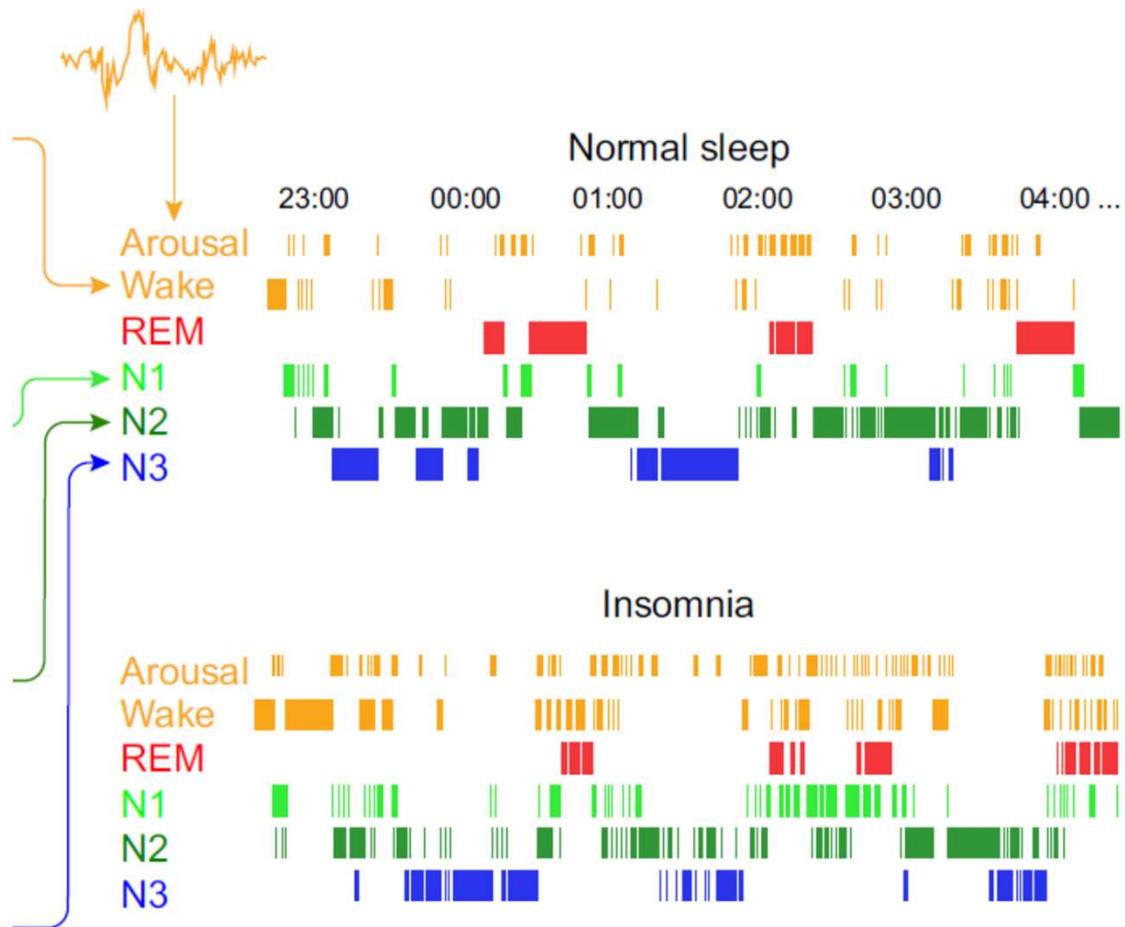
Less/more than 3 nights/week

Duration

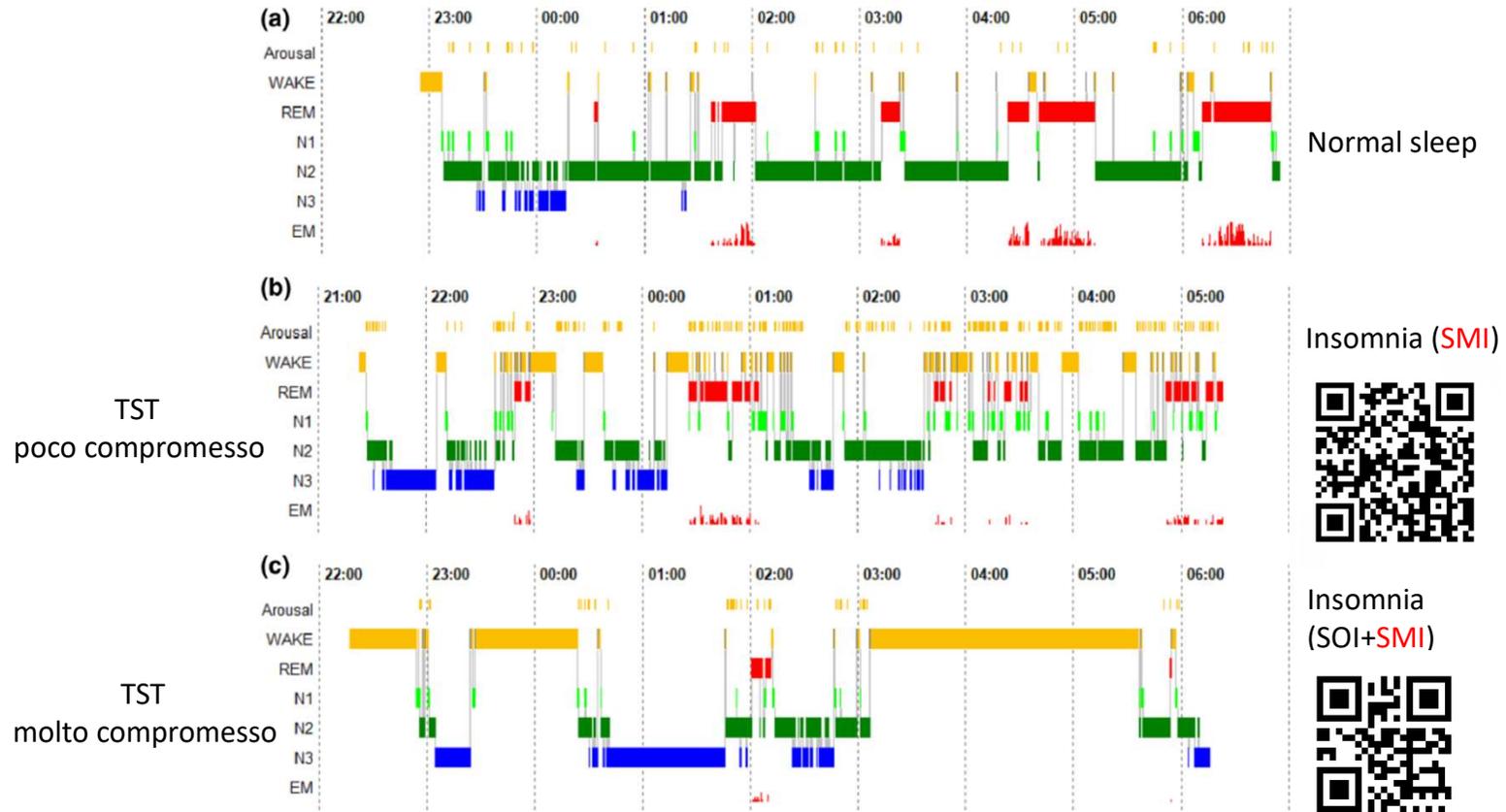
Acute or short-lasting: less than 3 months

Chronic: at least 3 months

Recurrent: 2 or more episodes/year



Riemann D et al. 2022



IPNOTICI GABA-ERGICI

Class/drug	Onset of action	Half-life (h)	Active metabolites
Anxiolytic BZDs			
Alprazolam	Rapid to intermediate	12–15	No
Clorazepate	Rapid	48	Yes
Diazepam	Rapid	20–50	Yes
Lorazepam	Intermediate	10–20	No
Prazepam	Slow	70	Yes
Hypnotic BZDs			
Brotizolam	Rapid	5	Yes
Flunitrazepam	Rapid	19–22	Yes
Flurazepam	Rapid	40–114	Yes
Lormetazepam	Rapid	12–20	No
Midazolam	Rapid	1–4	No
Temazepam	Intermediate to slow	9.5–12	No
Triazolam	Rapid	1.7–5	No
Hypnotic non-BZDs			
Zolpidem	Rapid	1.5–4.5	No
Zopiclone	Rapid	3–6	Yes
Zaleplon	Rapid	1	No

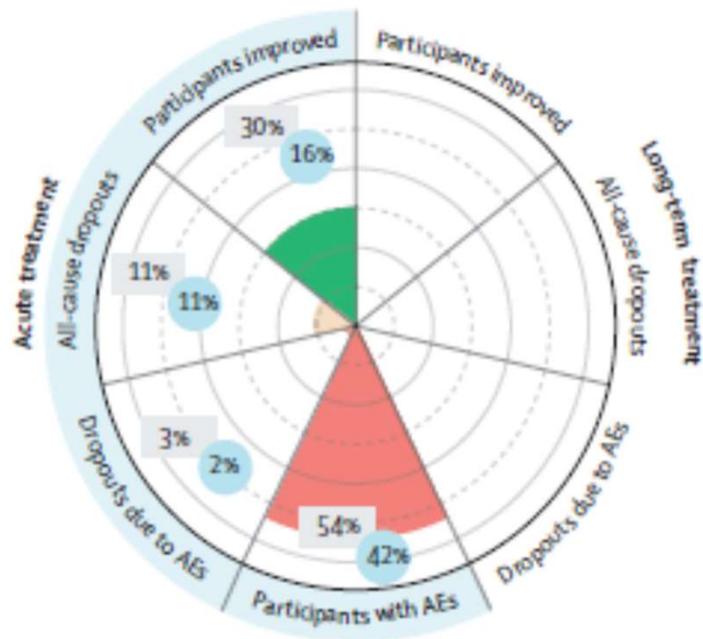
La "tabella del sonno": le giuste ore di riposo per ogni età

- **Neonati 0-3 mesi.** Sonno raccomandato dalle 14 alle 17 ore; appropriato 11-13 ore e fino a 18-19 ore; non raccomandato al di sotto delle 11 ore e al di sopra delle 19
- **Dai 4 agli 11 mesi.** Sonno raccomandato dalle 12 alle 15 ore; appropriato 10-11 ore o 16-18; non raccomandato meno di 10 ore e più di 18
- **1-2 anni.** Sonno raccomandato dalle 11 alle 14 ore; appropriato 9-10 ore e fino 15-16; non raccomandato meno di 9 ore o più di 16
- **3-5 anni.** Sonno raccomandato 10-13 ore; appropriato 8-9 ore fino a 14; non raccomandato meno di 8 ore e più di 14
- **6-13 anni.** Sonno raccomandato 9-11 ore; appropriato 7-8 ore fino a 12; non raccomandato meno di 7 ore e più di 12
- **14-17 anni.** Sonno raccomandato 8-10 ore; appropriato 7 ore fino a 11; non raccomandato meno di 7 ore e più di 11
- **18-25 anni.** Sonno raccomandato 7-9 ore; appropriato 6 fino a 10-11; non raccomandato meno di 6 ore e più di 11
- **26-64 anni.** Sonno raccomandato 7-9 ore; appropriato 6 fino a 10; non raccomandato meno di 6 ore e più di 10
- **65 anni e oltre.** Sonno raccomandato 7-8 ore; appropriato 5-6 ore fino a 9; non raccomandato meno di 5 ore e più di 9

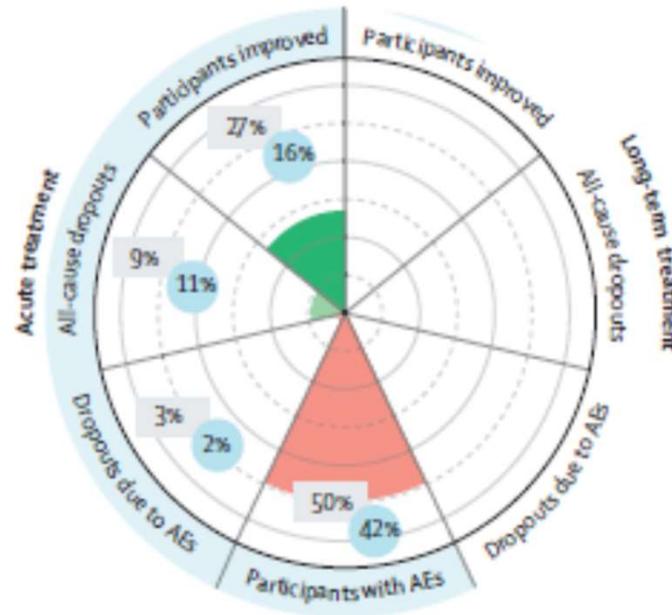
Insonnia cronica in paziente in tolleranza farmacologica

- Dottore, prendo la mia pillola per dormire (in genere una BDZ) prima di coricarmi, mi addormento verso le 22.30-23.00, ma immancabilmente tra le 3.00 e le 4.00 del mattino mi sveglio e non riesco piu' a riaddormentarmi (al massimo faccio un po' di dormiveglia) e rimango cosi' fino a quando mi alzo alle 7.00 per andare a lavorare.

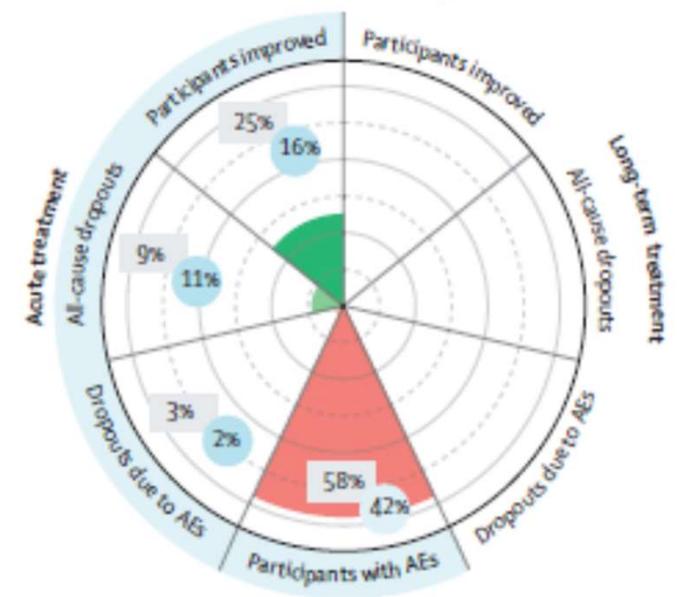
Short-acting benzodiazepines



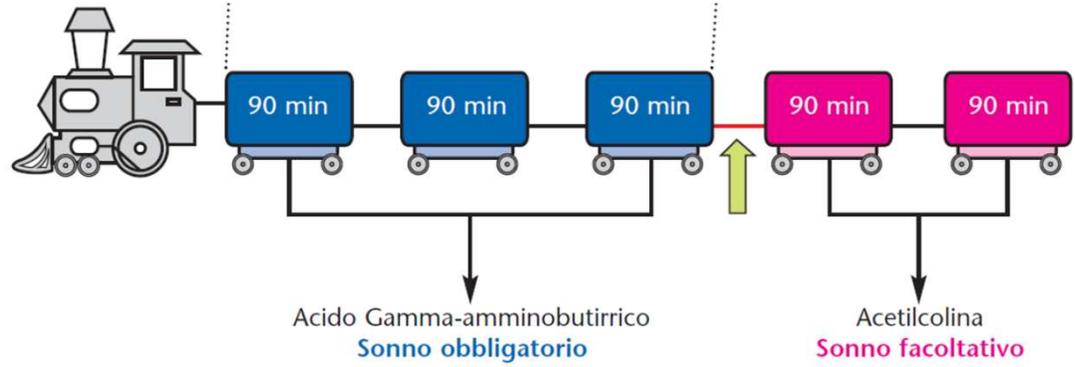
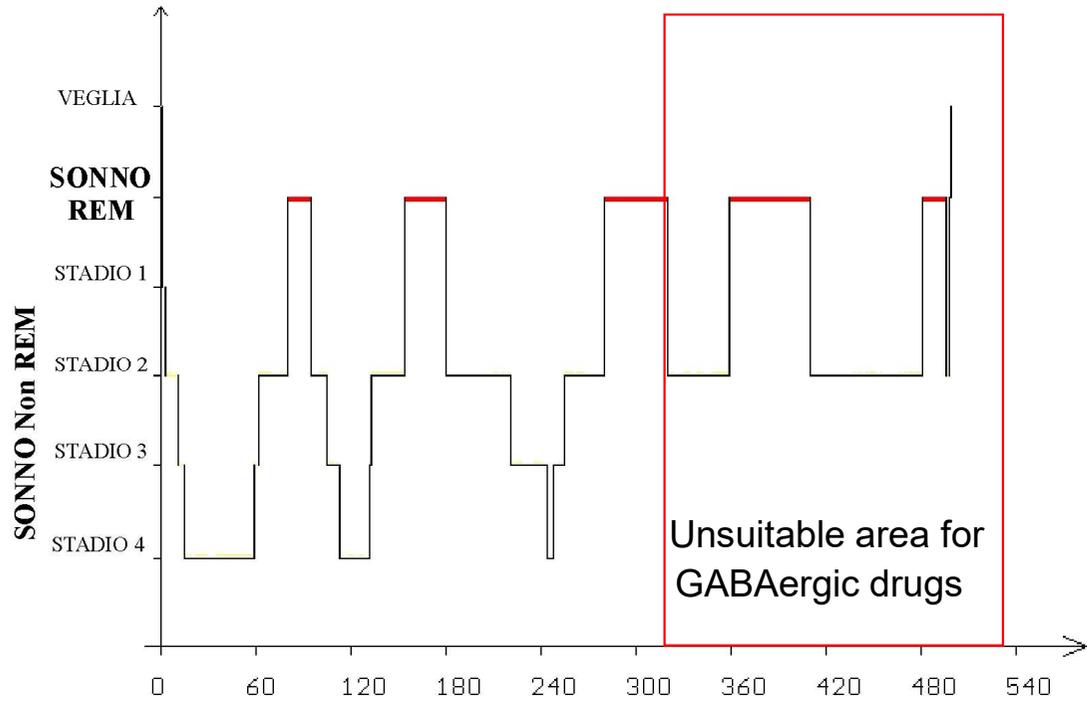
Intermediate-acting benzodiazepines



Long-acting benzodiazepines



De Crescenzo et al. Lancet 2022; 400: 170-84

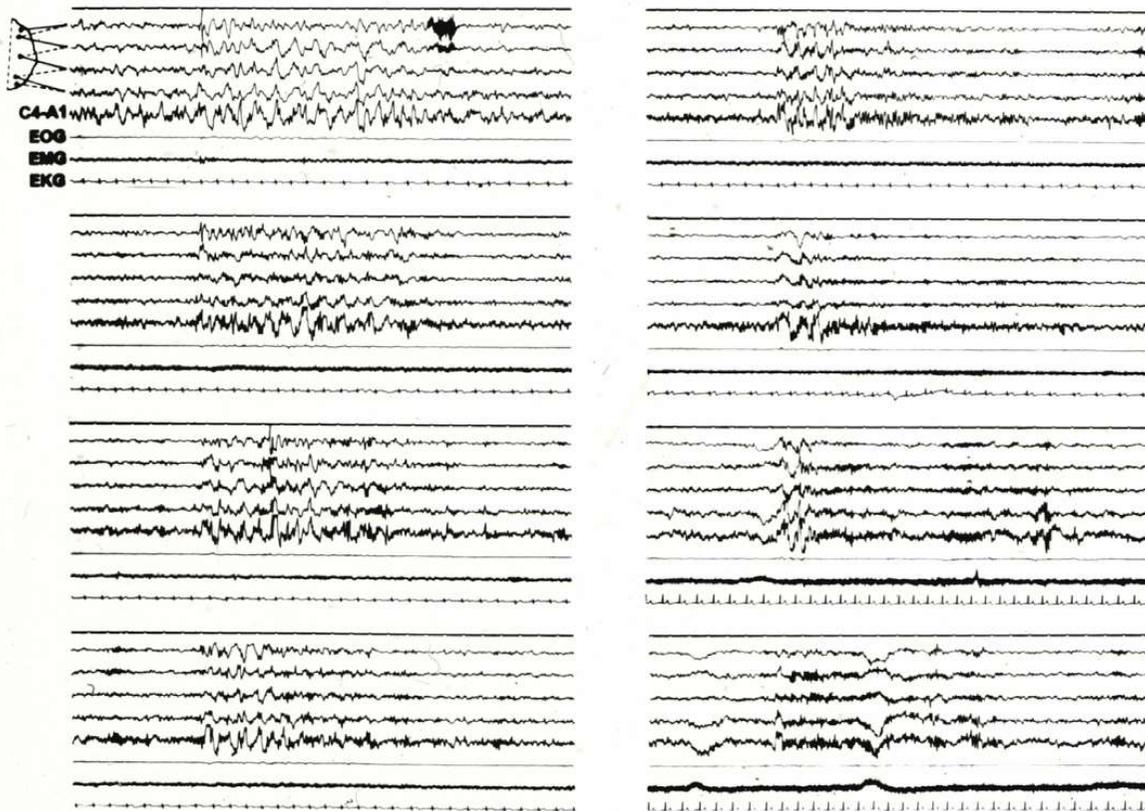


IPNOTICI NON-GABA

- Trazodone
 - Amitriptilina
 - Mirtazapina
 - Mianserina
-
- Evitare venlafaxina, paroxetina, sertralina (attivanti)
-
- Agonisti recettori melatonina
 - Melatonina
-
- Anti-istaminici
 - Antagonisti recettori orexina

CONTA NON SOLO LA QUANTITA' DI SONNO MA ANCHE LA SUA QUALITA'

MICRO-RISVEGLI



100 μ V | 1 sec

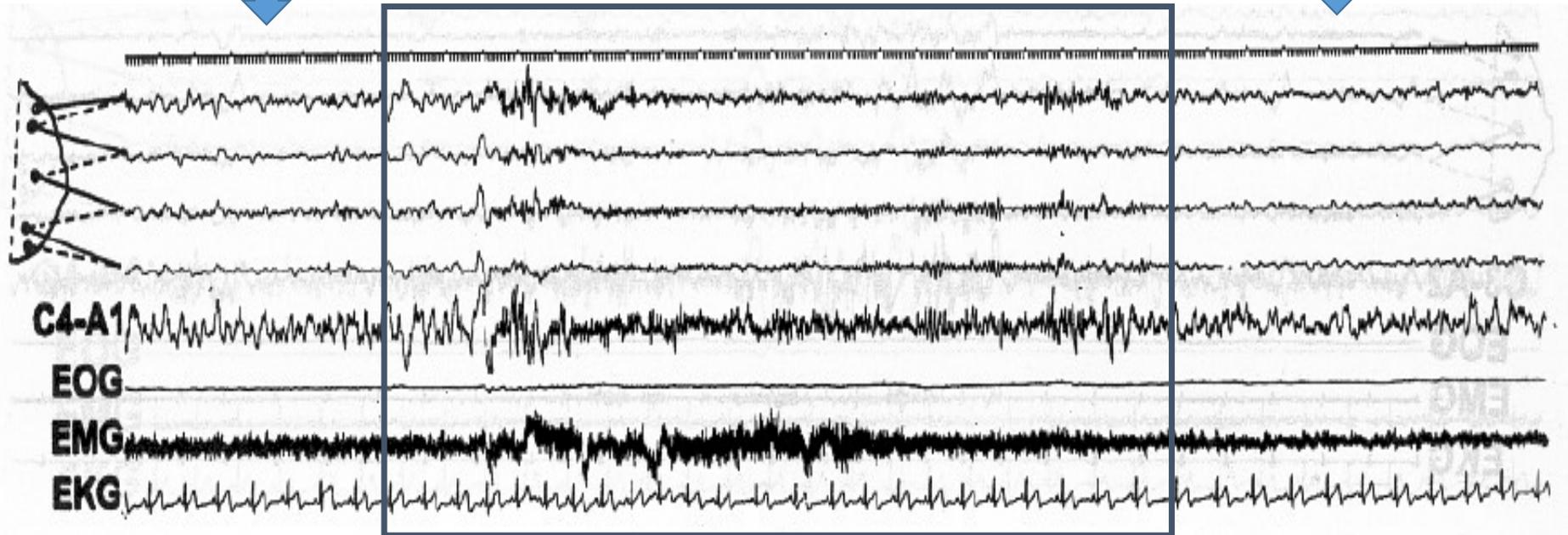
SDCP

SONNO



MICRO-RISVEGLIO

SONNO



C4-A1

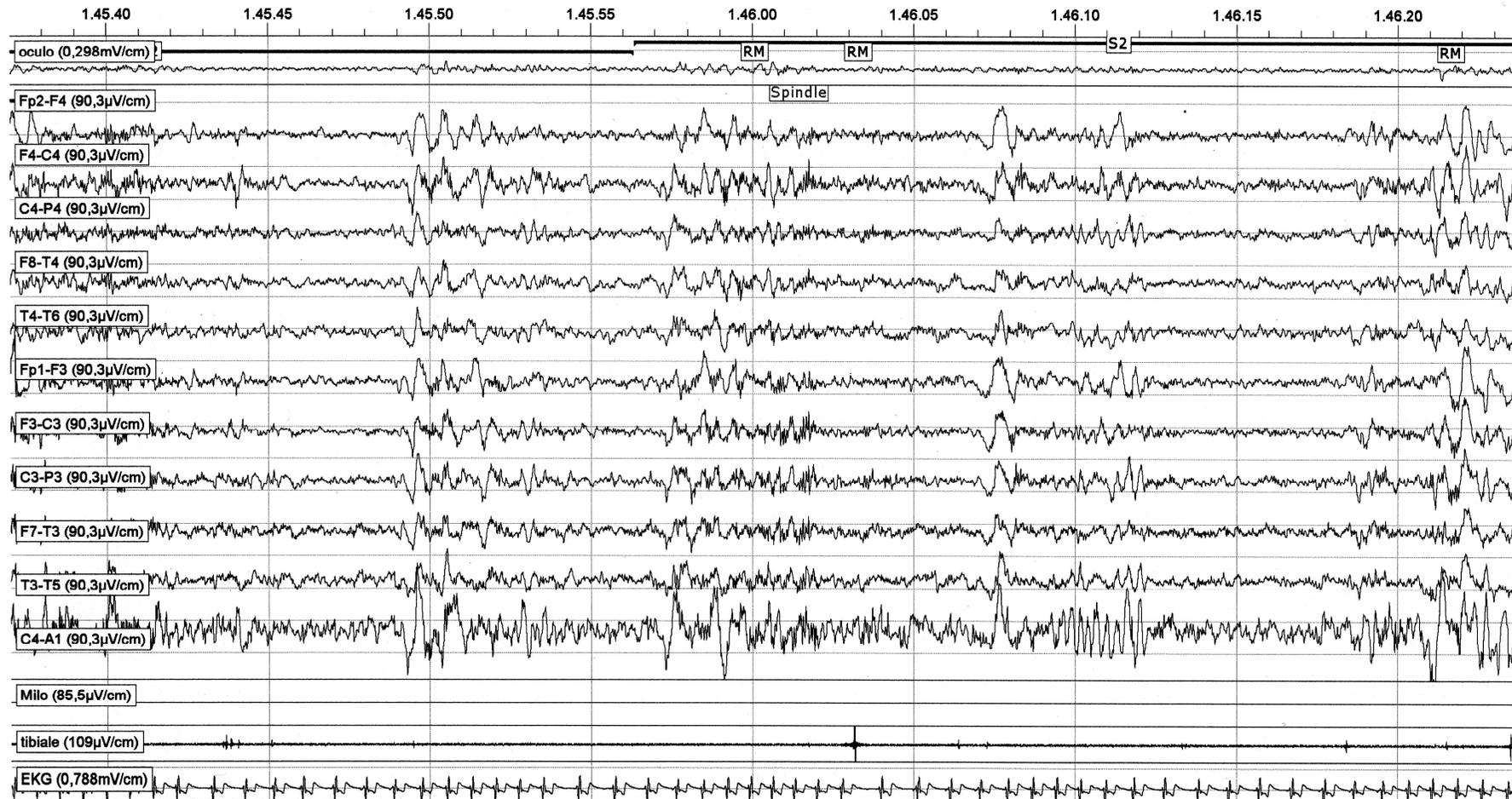
EOG

EMG

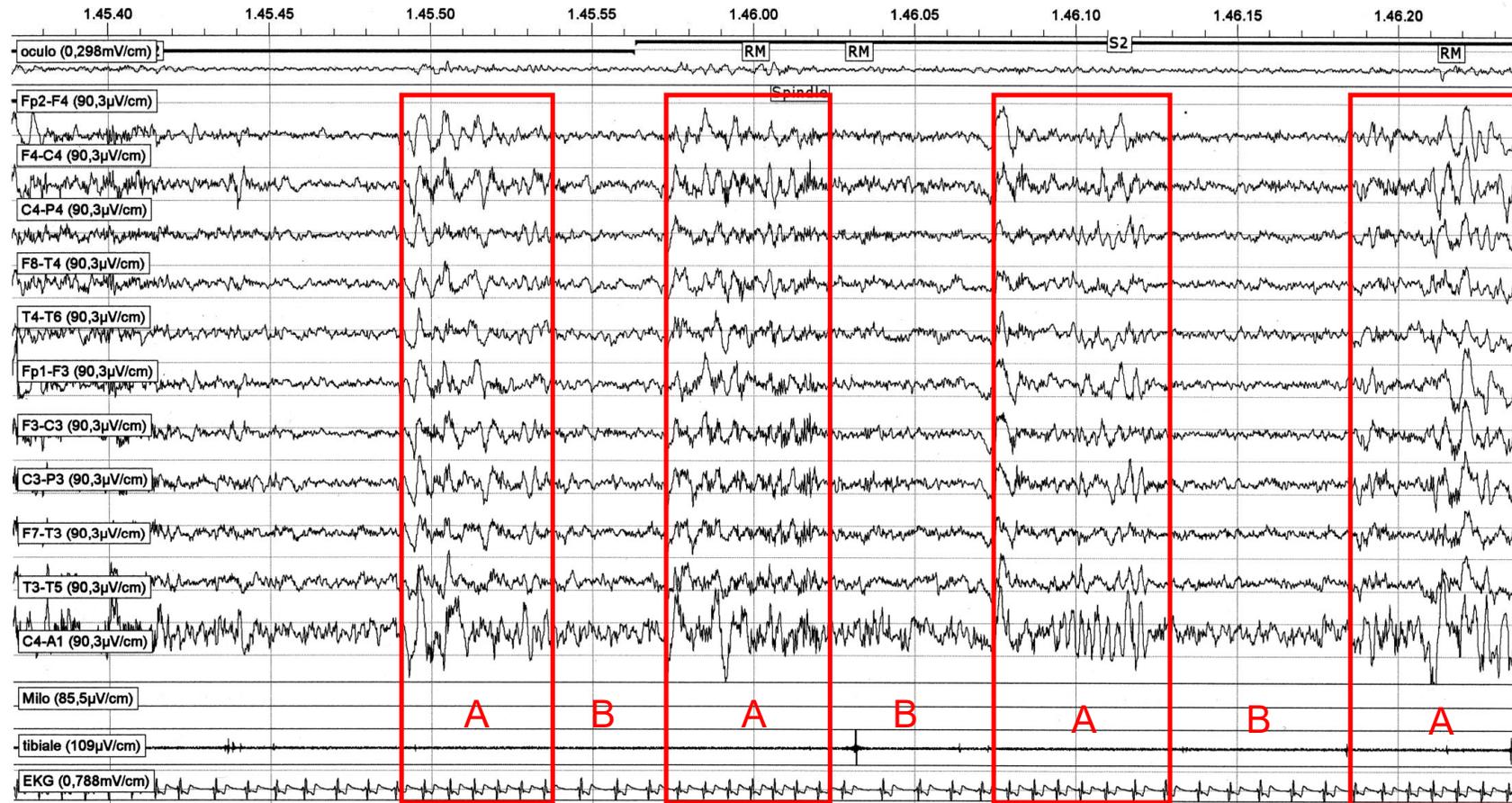
EKG

100 μ V | 1 sec

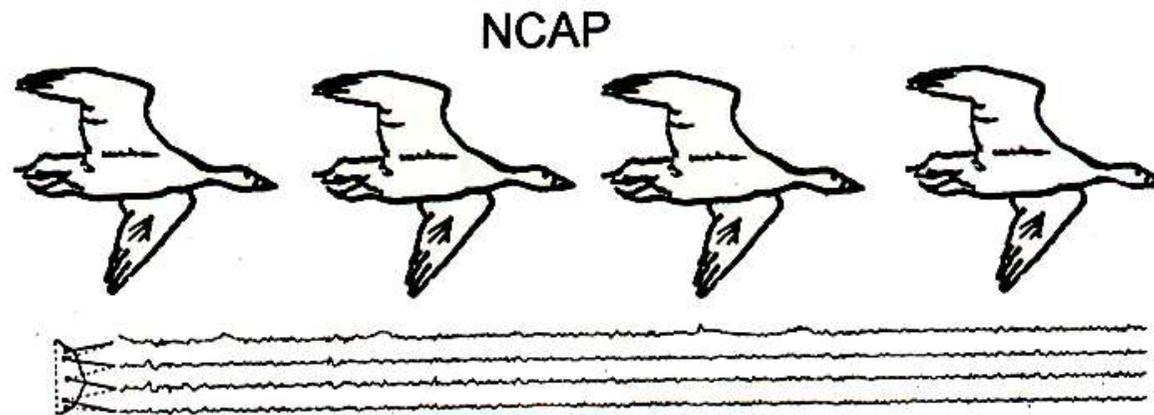
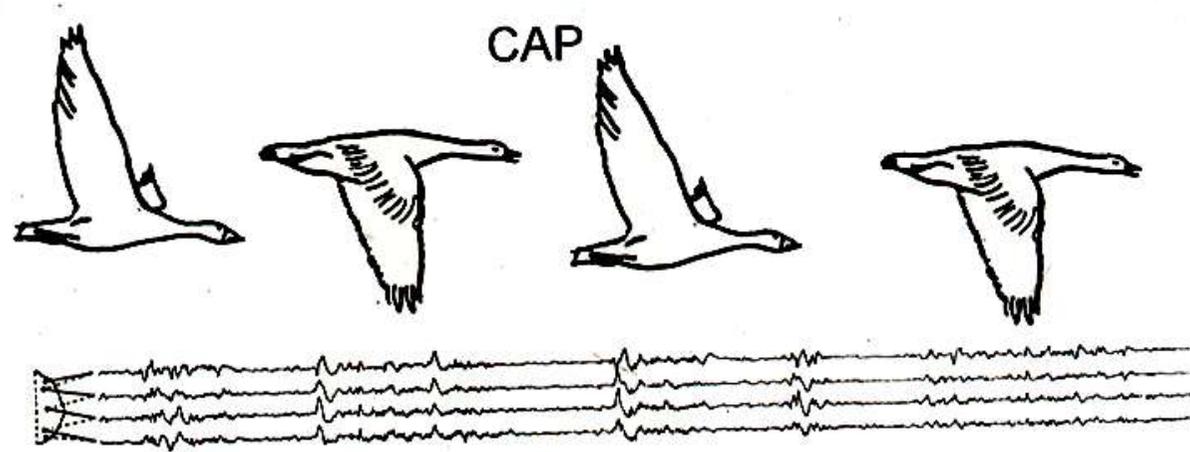
MICRO-RISVEGLI PERIODICI



CYCLIC ALTERNATING PATTERN (CAP)

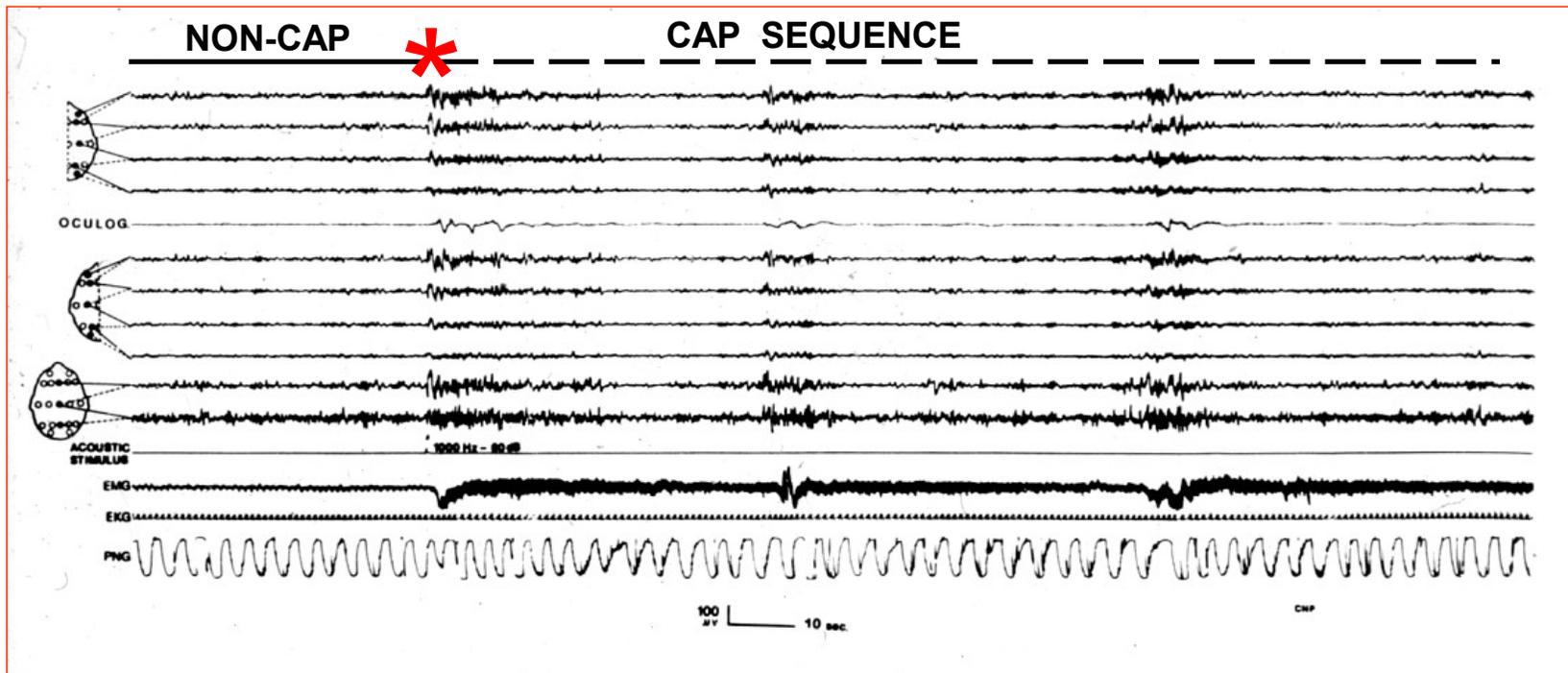


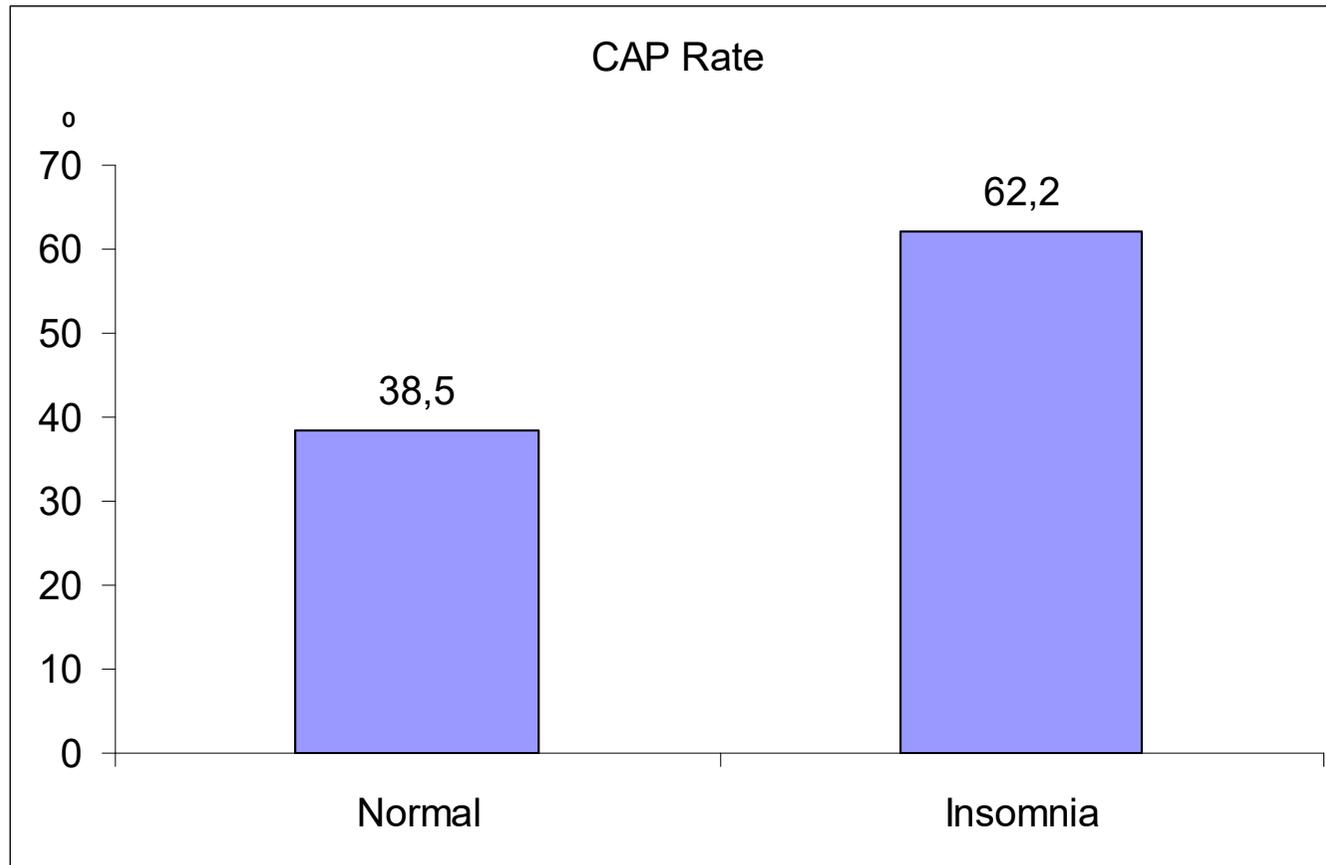
SONNO INSTABILE (CAP)



SONNO STABILE (NON-CAP)

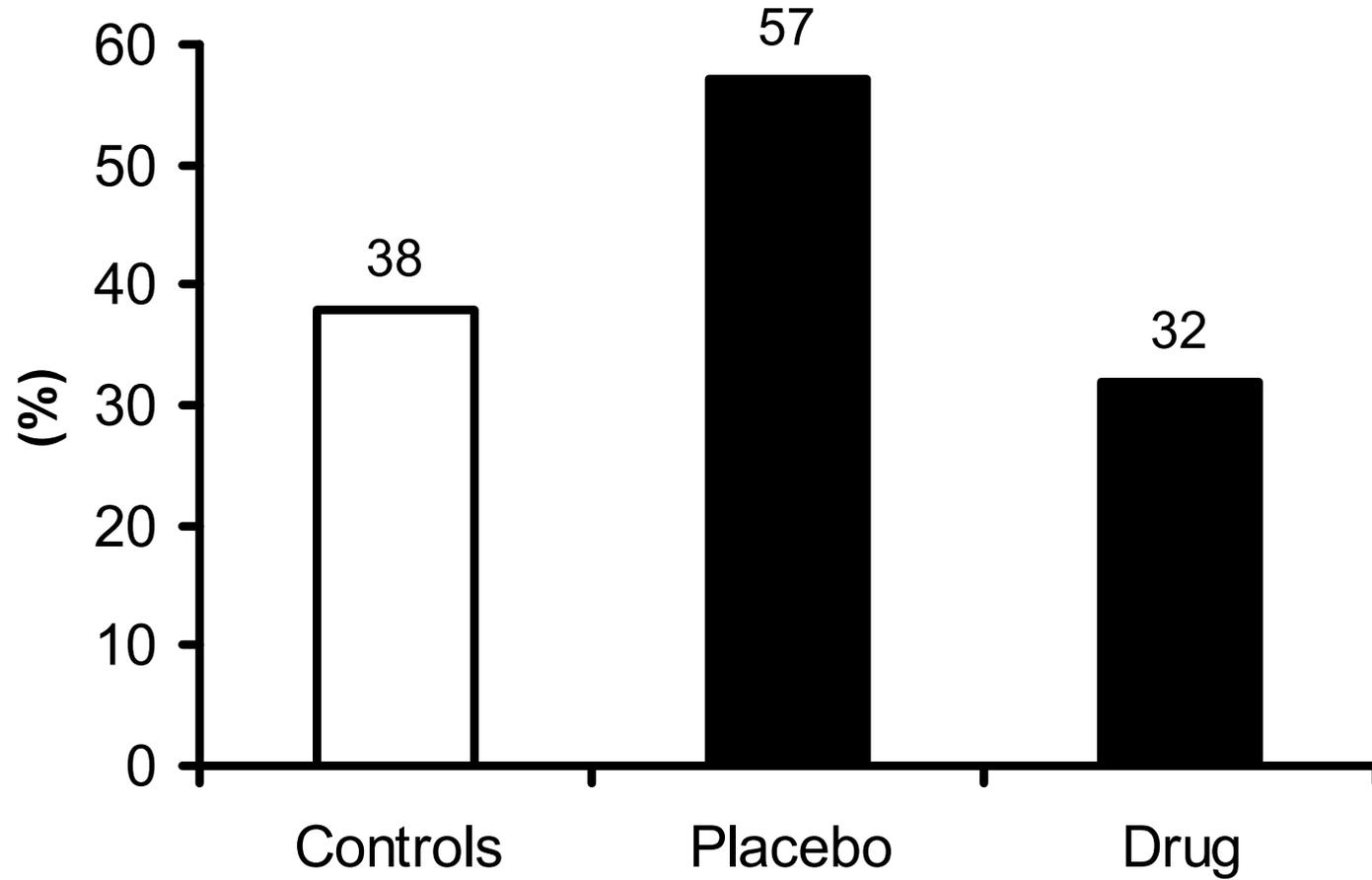
NOISE-EVOKED CAP SEQUENCE IN STAGE 2 SLEEP

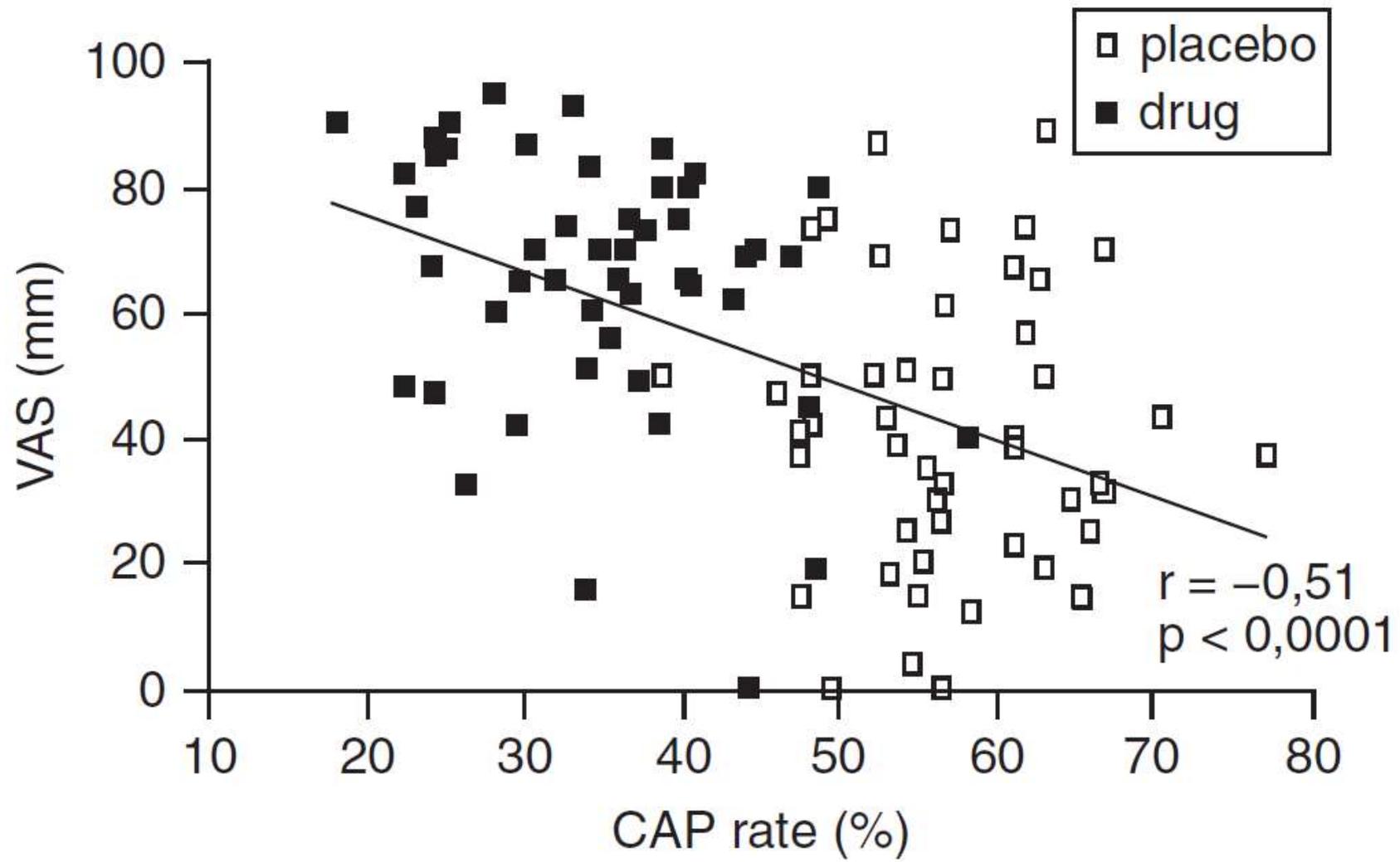




In untreated disturbed sleep, CAP rate is **increased** compared to normal controls

CAP RATE IN PRIMARY INSOMNIA





Durata (Efficienza del Sonno)

Gradazione microrisvegli
(modulazione autonoma)

Profondità (Stadio N3)

MARKERS
QUALITA'
DEL SONNO

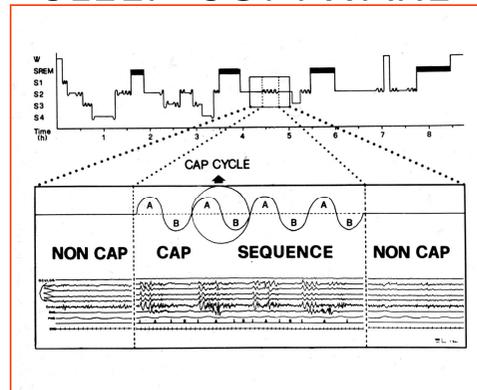
Stabilità (CAP)

Continuità (Risvegli coscienti)





SLEEP SOFTWARE



European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia

DIETER RIEMANN¹ , CHIARA BAGLIONI¹, CLAUDIO BASSETTI²,
BJØRN BJORVATN³ , LEJA DOLENC GROSELJ⁴, JASON G. ELLIS⁵,
COLIN A. ESPIE⁶, DIEGO GARCIA-BORREGUERO⁷, MICHAELA GJERSTAD⁸,
MARTA GONÇALVES⁹, ELISABETH HERTENSTEIN¹,
MARKUS JANSSON-FRÖJMARK¹⁰, POUL J. JENNUM¹¹, DAMIEN LEGER¹²,
CHRISTOPH NISSEN^{1,2,13}, LIBORIO PARRINO¹⁴ , TIINA PAUNIO¹⁵,
DIRK PEVERNAGIE¹⁶, JOHAN VERBRAECKEN¹⁷, HANS-GÜNTER WEEß¹⁸,
ADAM WICHNIAK¹⁹, IRINA ZAVALKO²⁰, ERNA S. ARNARDOTTIR^{21,†},
OANA-CLAUDIA DELEANU^{22,†}, BARBARA STRAZISAR^{23,†}, MARIELLE
ZOETMULDER^{24,†} and KAI SPIEGELHALDER¹

Treatment

In the presence of co-morbidities, clinical judgement should decide whether insomnia or the co-morbid condition is treated first, or whether both are treated at the same time. *CBT-I*

CBT-I is recommended as first-line treatment for chronic insomnia in adults of any age (strong recommendation, high-quality evidence).

Pharmacological interventions

A pharmacological intervention can be offered if CBT-I is not effective or not available.

BZ and BZRA

- BZ and BZRA are effective in the short-term treatment of insomnia (≤ 4 weeks; high-quality evidence).
- The newer BZRA are equally effective as BZ (moderate-quality evidence).
- BZ/BZRA with shorter half-lives may have less side-effects concerning sedation in the morning (moderate-quality evidence).
- Long-term treatment of insomnia with BZ or BZRA is not generally recommended because of a lack of evidence and possible side-effects/risks (strong recommendation, low-quality evidence). In patients using medication on a daily basis, reduction to intermittent dosing is strongly recommended (strong recommendation, low-quality evidence).

Sedating antidepressants

- Sedating antidepressants are effective in the short-term treatment of insomnia; contraindications have to be carefully considered (moderate-quality evidence). Long-term treatment of insomnia with sedating antidepressants is not generally recommended because of a lack of evidence and possible side-effects/risks (strong recommendation, low-quality evidence).

Treatment

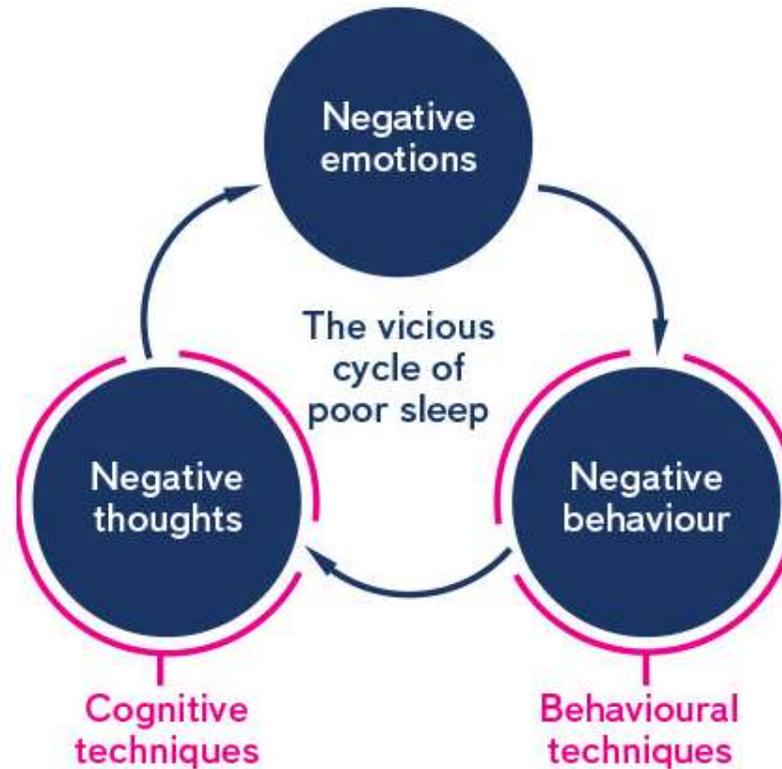
In the presence of co-morbidities, clinical judgement should decide whether insomnia or the co-morbid condition is treated first, or whether both are treated at the same time. *CBT-I*

CBT-I is recommended as first-line treatment for chronic insomnia in adults of any age (strong recommendation, high-quality evidence).

Pharmacological interventions

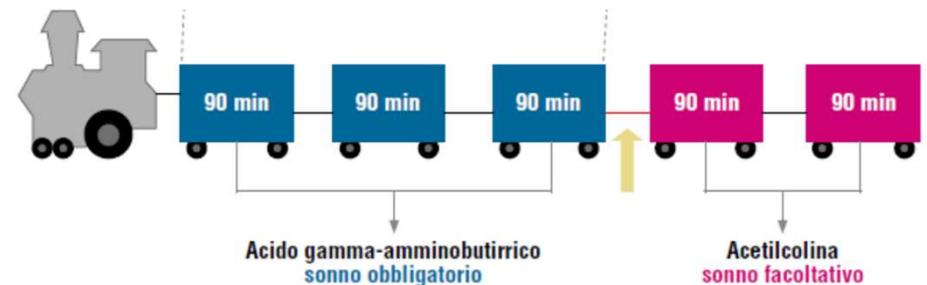
A pharmacological intervention can be offered if CBT-I is not effective or not available.

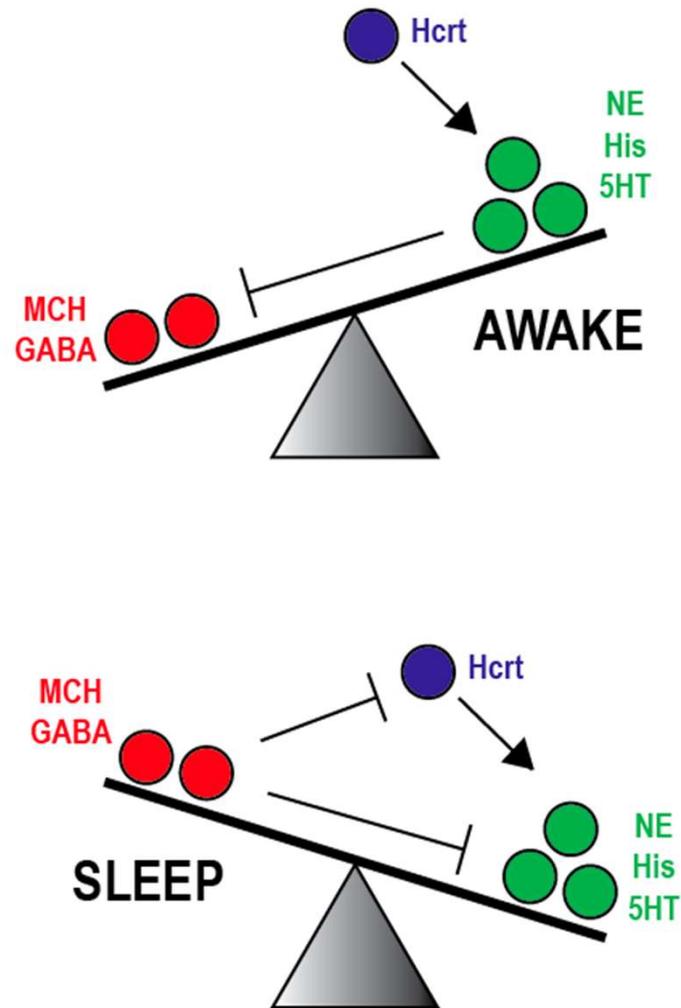
PLACEBO ARM OF THE PROTOCOL



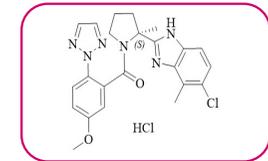
Fitoterapia

- Phytotherapy is one of the most used of the complimentary alternative medicines (CAM) treatments for insomnia.
- Plants or substances of vegetable origin have been used for therapeutic purposes to treat a wide range of sleep disorders, and include ashwagandha, hops, lemon balm, German chamomile, valerian and passionflower.
- Empirical evidence indicates that many of these plants may be helpful in managing insomnia by reducing the latency of falling asleep and extending the duration of sleep.
- **Many herbs (including valerian, ashwagandha and passionflower extract) act on the GABA system.**
- Rigorous studies conducted on some CAMs often provide therapeutic results comparable to those of placebo.

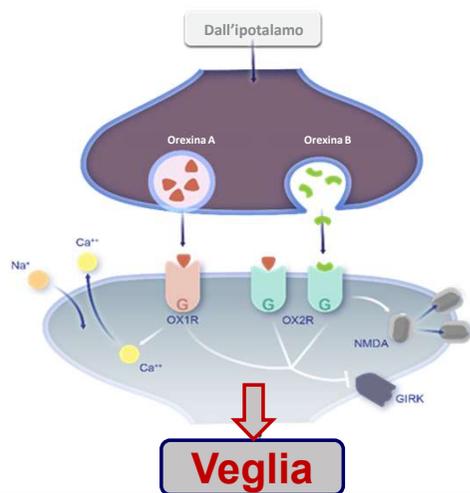




Daridorexant agisce in maniera selettiva sui recettori dell'orexina 1 e 2 con elevata affinità

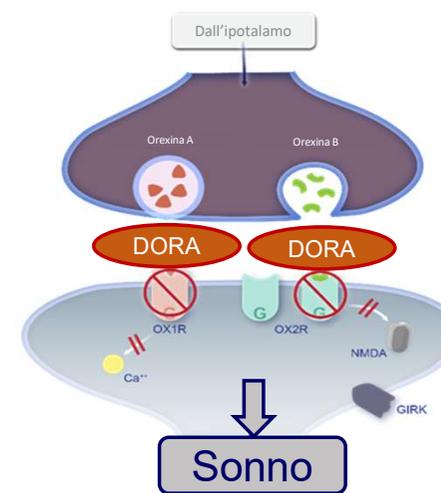


Le orexine A e B hanno come bersaglio i recettori ORX 1 e ORX 2^{1,2}



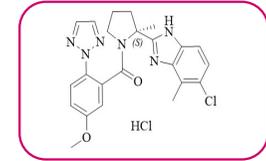
e stimolano il sistema di arousal

I doppi antagonisti del recettore dell'orexina agiscono su entrambi i recettori dell'orexina^{1,2}



bloccano l'attività postsinaptica dell'orexina e riducono il segnale di veglia³⁻⁵

Daridorexant agisce in maniera selettiva sui recettori dell'orexina 1 e 2 con elevata affinità



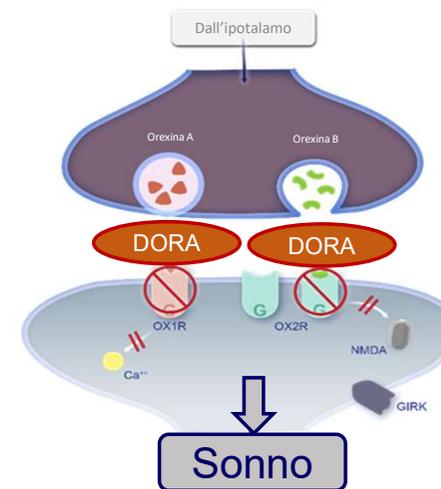
riduce il segnale iperattivo di veglia e l'iperarousal patologico



per consentire il **sonno naturale**

Daridorexant

I doppi antagonisti del recettore dell'orexina agiscono su entrambi i recettori dell'orexina^{1,2}



bloccano l'attività postsinaptica dell'orexina e riducono il segnale di veglia³⁻⁵

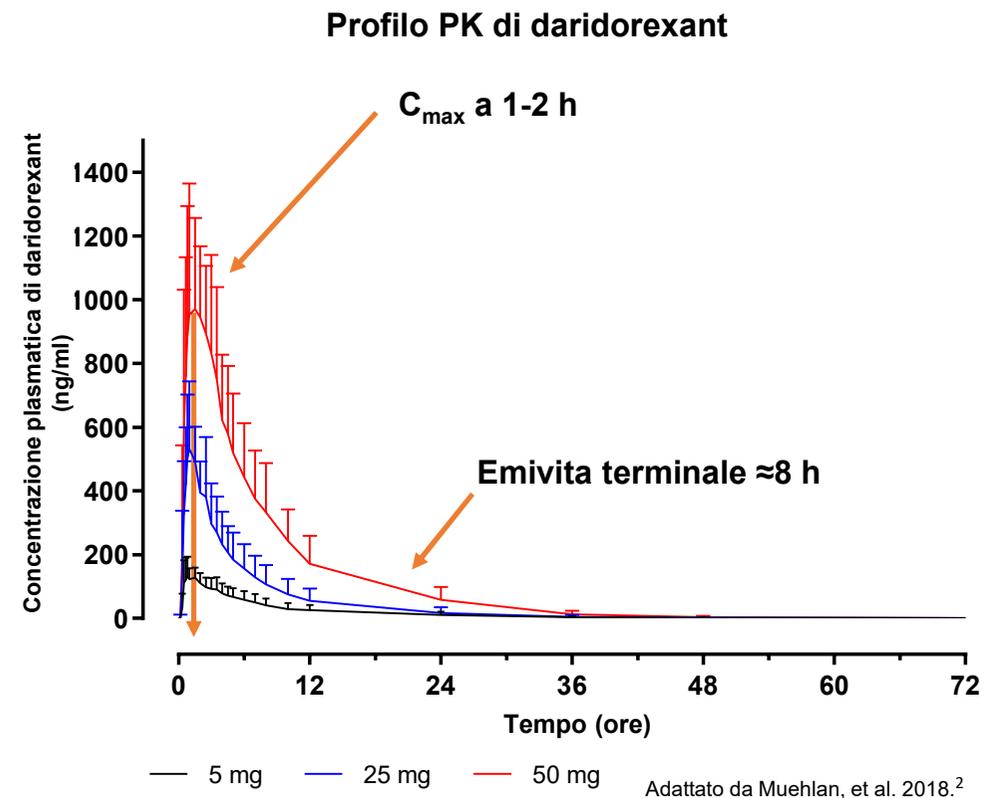
Il profilo PK di daridorexant è adeguato alle esigenze del sonno

Assorbimento rapido per una rapida insorgenza del sonno

- C_{max} raggiunto 1-2 ore dopo la somministrazione

Rapido declino delle concentrazioni plasmatiche² che consente il mantenimento del sonno senza effetti residui al mattino successivo

Emivita terminale ≈ 8 h spiegando l'assenza di accumulo dopo somministrazione giornaliera ripetuta



Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3

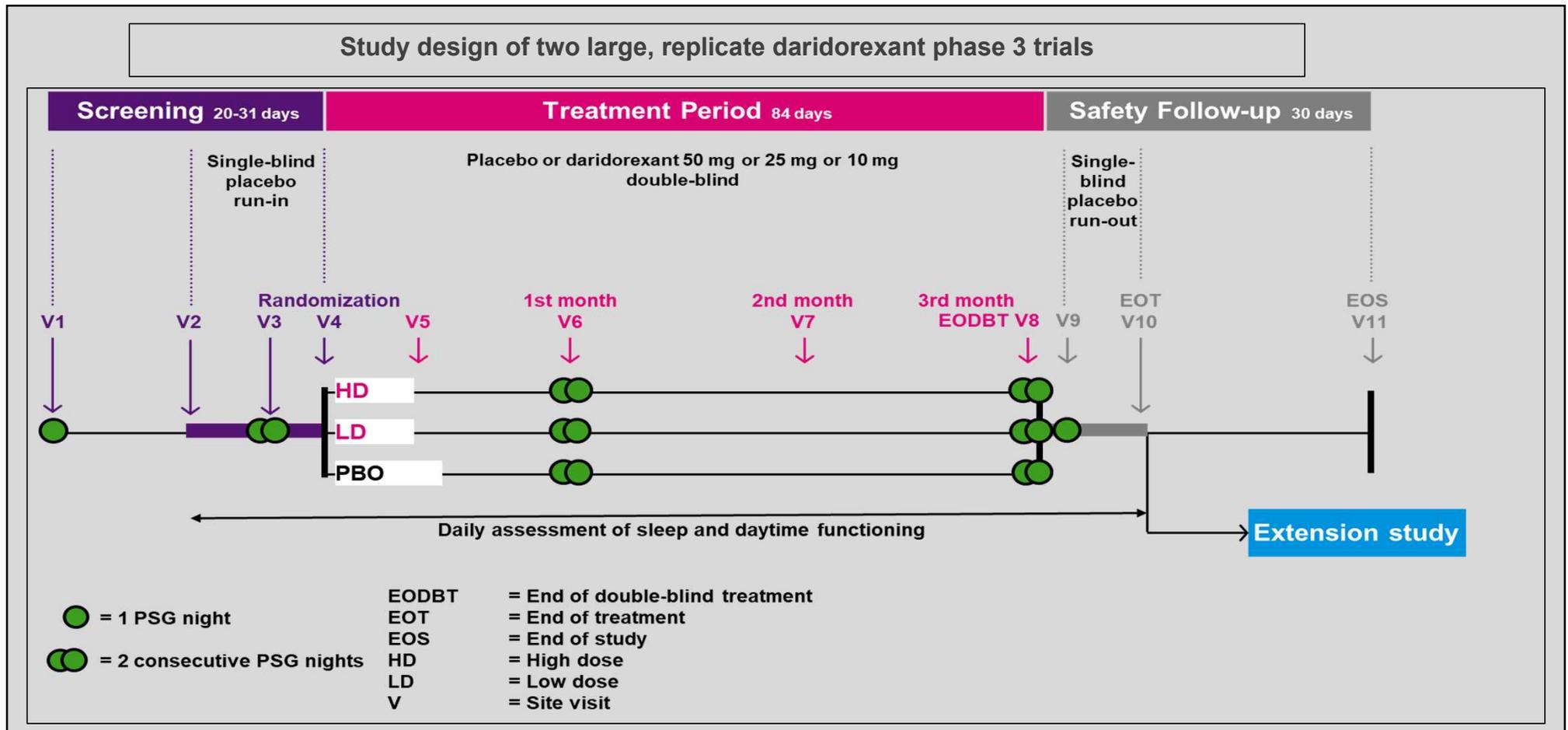
Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T; investigators. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurology* 2022;21(2):125–139

- **Due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di fase 3**
- 156 siti
- 17 Paesi
- Randomizzazione in doppio cieco(1:1:1)
- Daridorexant 50 mg, 25 mg o placebo (studio 1)
- Daridorexant 25 mg, 10 mg o placebo (studio 2)
- Assunzione di farmaci ogni sera per 3 mesi
- Studio di estensione

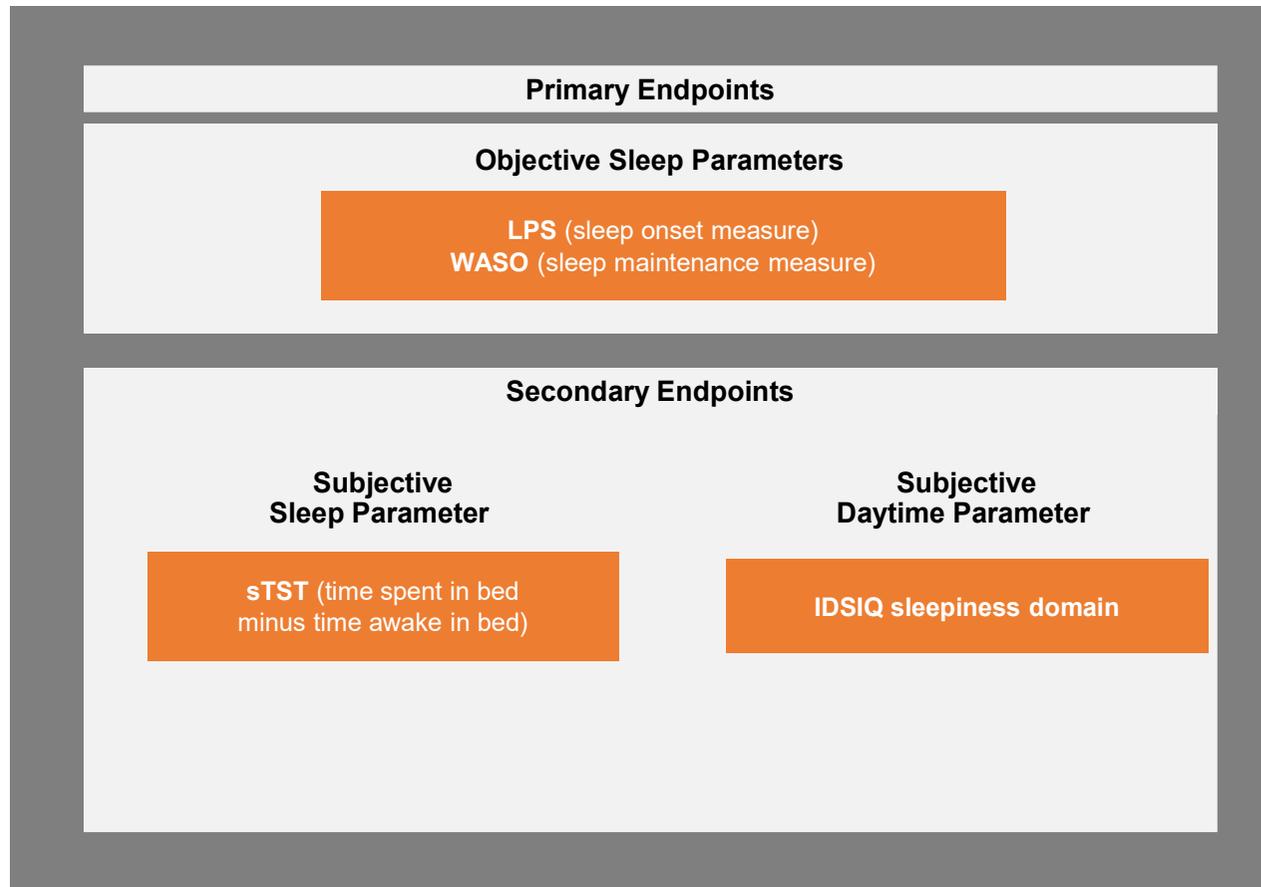
1.854 pazienti
con disturbo da insonnia
per ~11 anni
~5,5 ore di sonno/notte
età ≥18 anni

Placebo, n=618
Daridorexant 10 mg, n=307
Daridorexant 25 mg, n=619
Daridorexant 50 mg, n=310

Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3



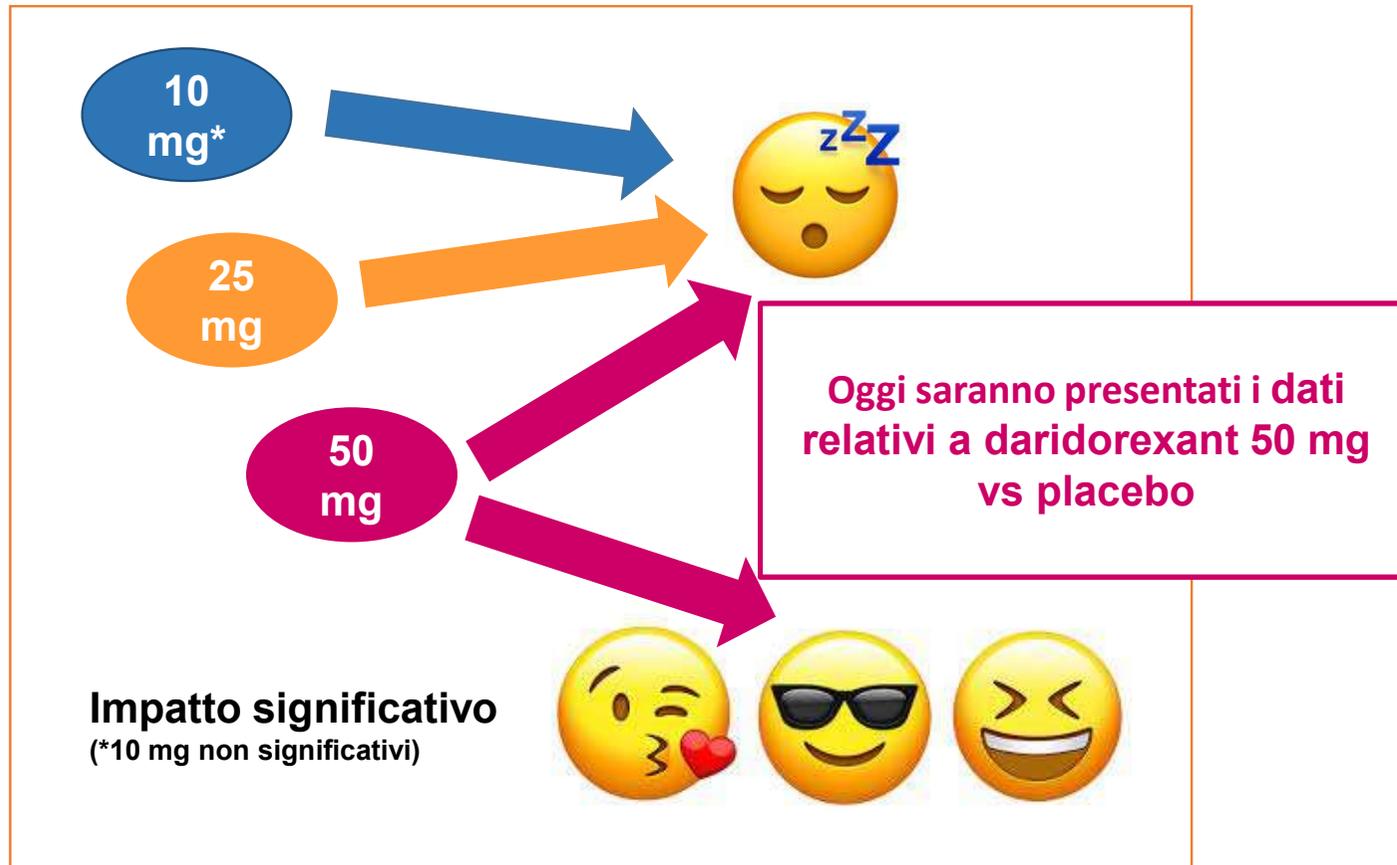
Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3



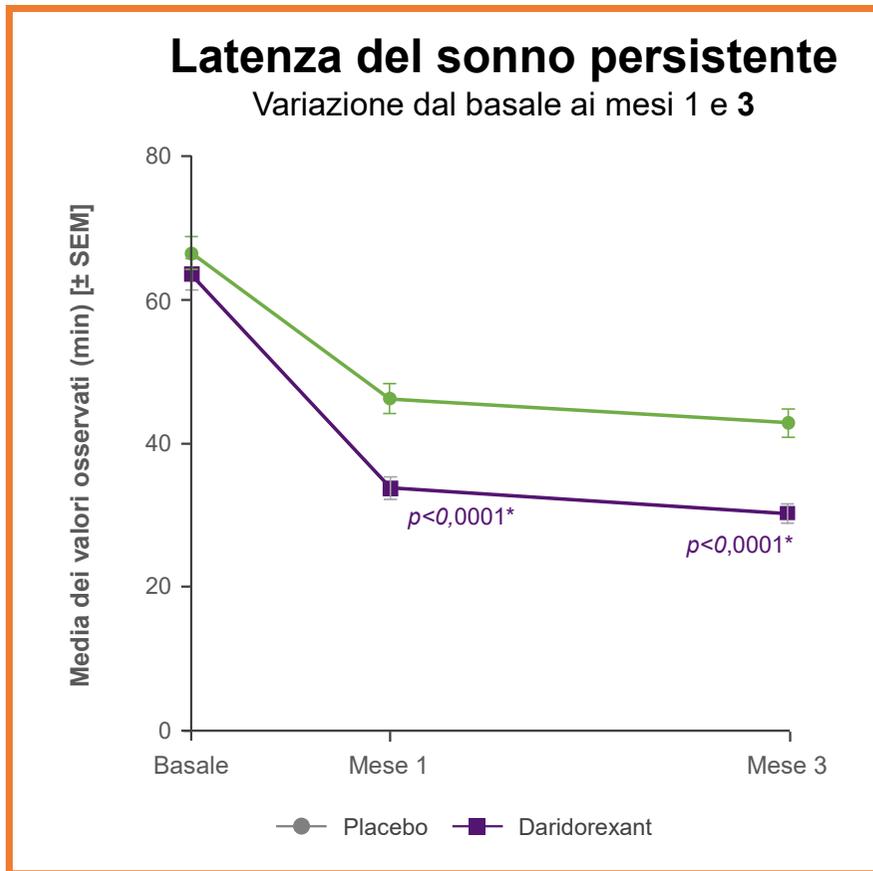
CHRONIC INSOMNIA DISORDER

The degree of sleep disturbance required to assign a chronic insomnia disorder diagnosis is somewhat arbitrary in that it relies primarily on individuals' subjective sleep complaints. Moreover, the degree of sleep disturbance required to connote clinical significance varies across age groups. Nonetheless, sleep onset latencies and periods of **wakefulness after sleep onset > 20 minutes** generally connote clinically significant sleep disturbances in children and young adults. In middle and older aged adults, onset latencies and periods of **wakefulness during sleep > 30 minutes** typically connote clinical significance. Complaints of early morning awakening are less well defined, but typically entail the termination of sleep at least 30 minutes before the desired rising time and a concomitant reduced total sleep time compared with the usual premorbid sleep pattern. **Sleep less than 6.30 hours**.

Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3

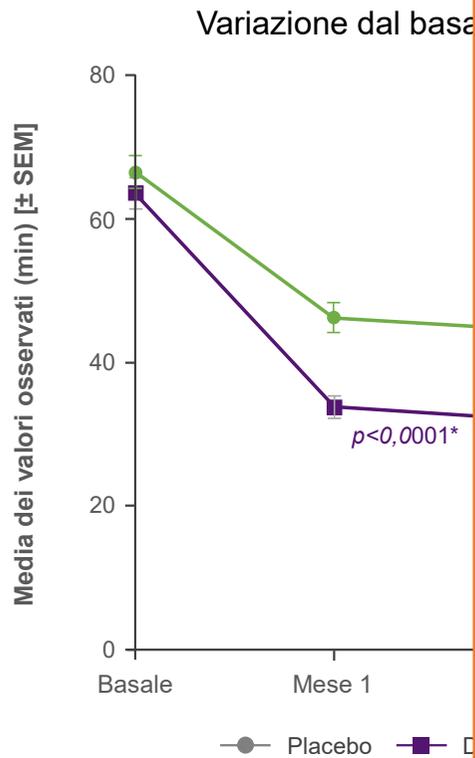


Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

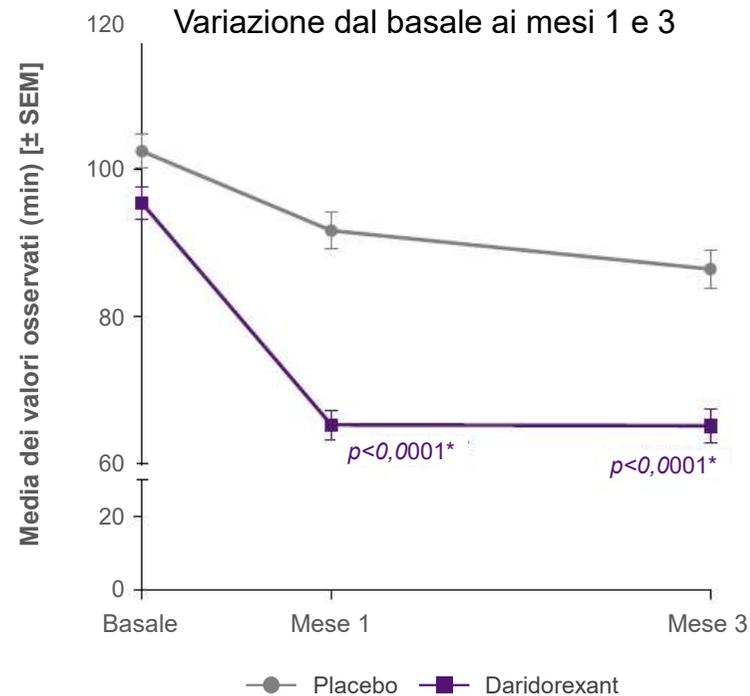


Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

Latenza del sonno persistente



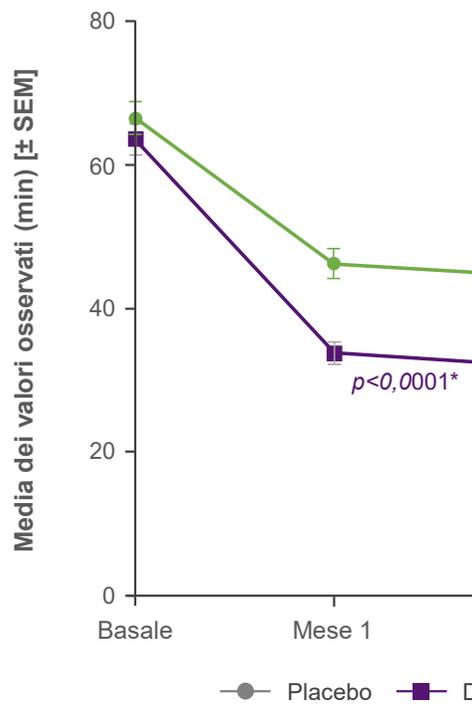
Veglia dopo l'addormentamento



Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

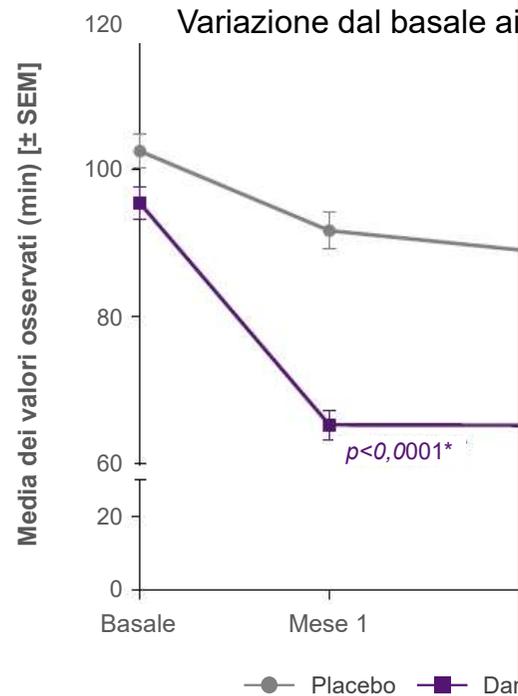
Latenza del sonno persistente

Variazione dal basale



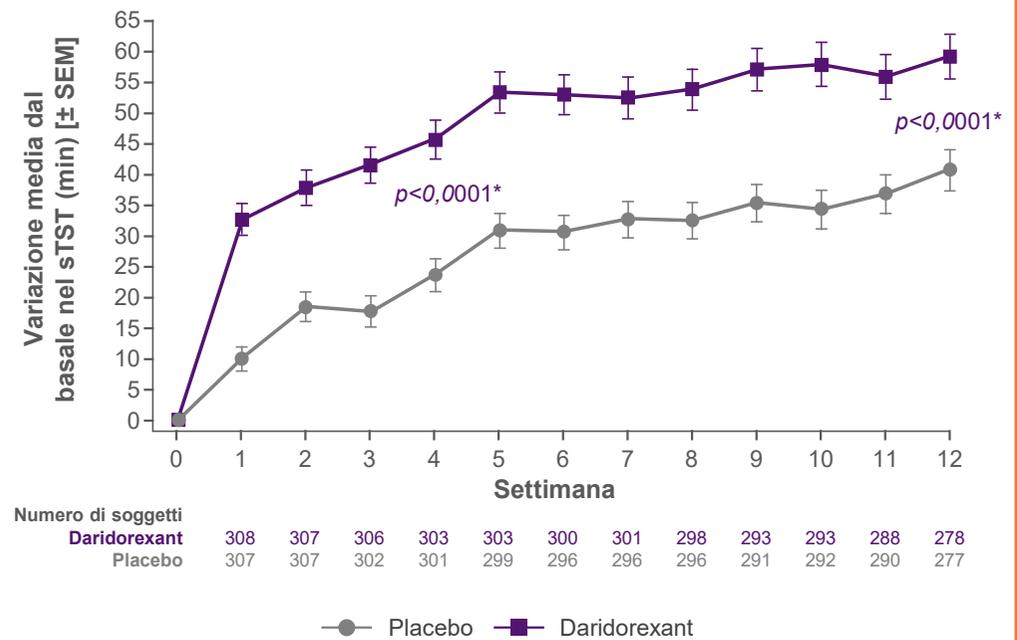
Veglia dopo l'addormentamento

Variazione dal basale ai



Tempo totale di sonno soggettivo

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



Numero di soggetti		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Daridorexant		308	307	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	
Placebo		307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	

Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

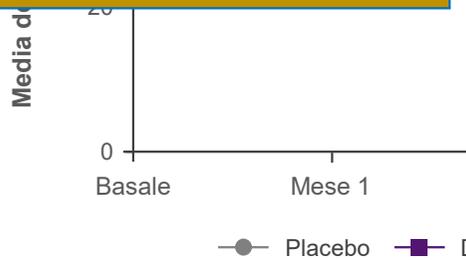
Latenza del sonno persistente

Variazione dal basale

Mese 3
Riduzione
in minuti

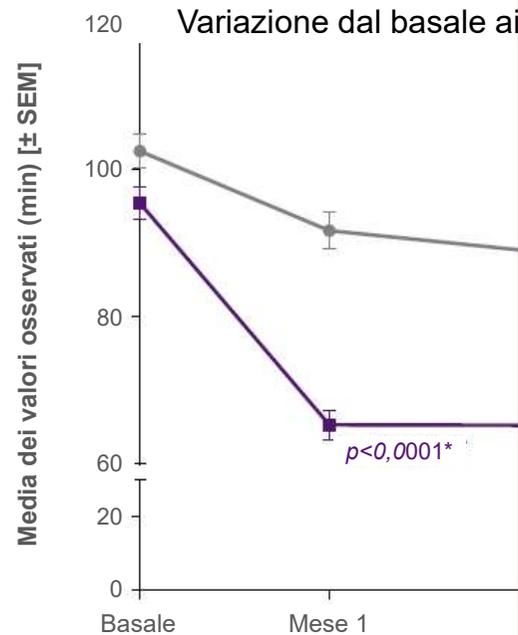
-23,1 (da -26,5 a -19,8)

-34,8 (da -38,1 a -31,5)



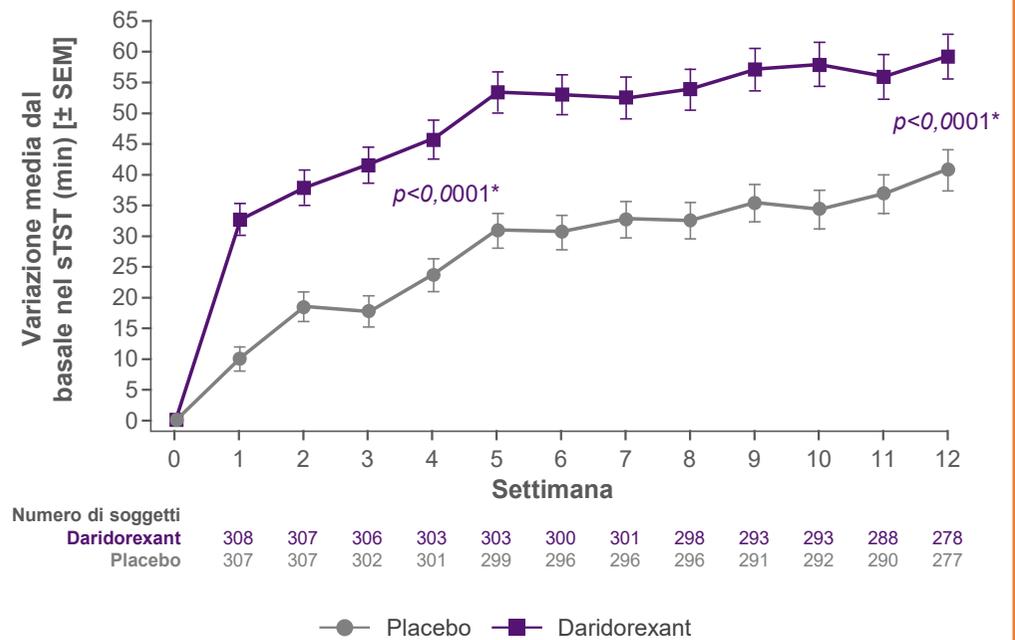
Veglia dopo l'addormentamento

Variazione dal basale ai



Tempo totale di sonno soggettivo

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3

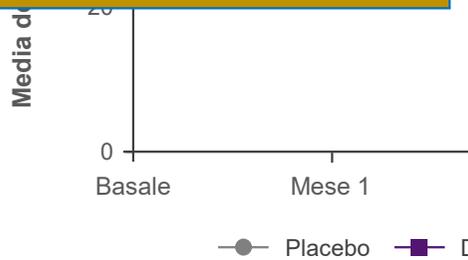


Numero di soggetti		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Daridorexant		308	307	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	
Placebo		307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	

Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

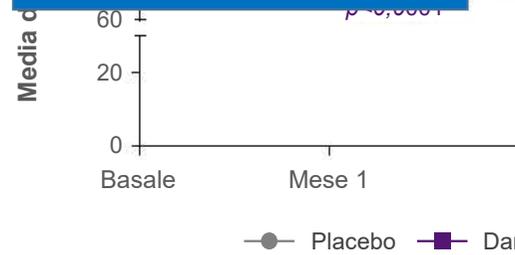
Latenza del sonno persistente

Variazione dal basale



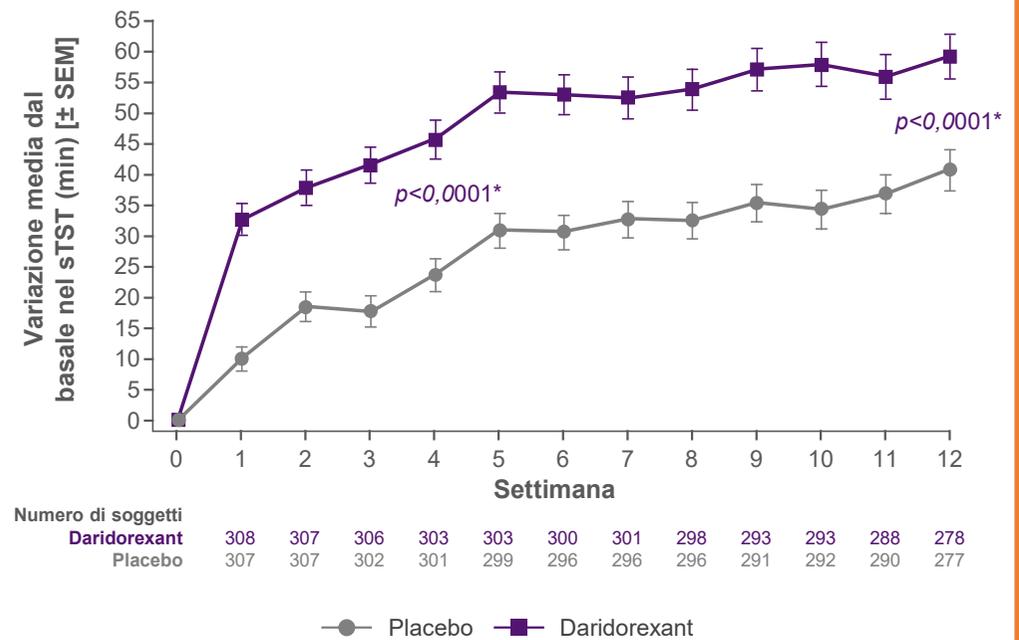
Veglia dopo l'addormentamento

dopo l'addormentamento e ai



Tempo totale di sonno soggettivo

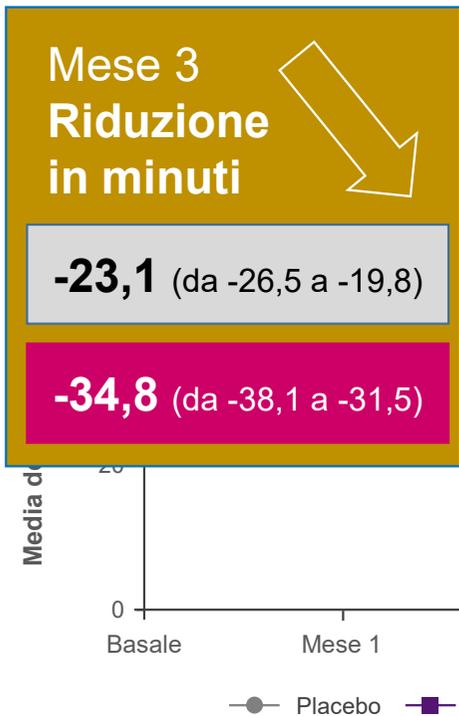
Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



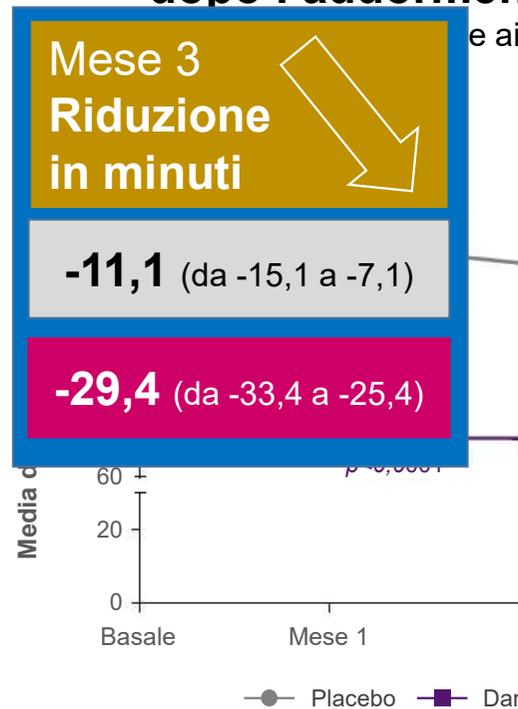
Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

Latenza del sonno persistente

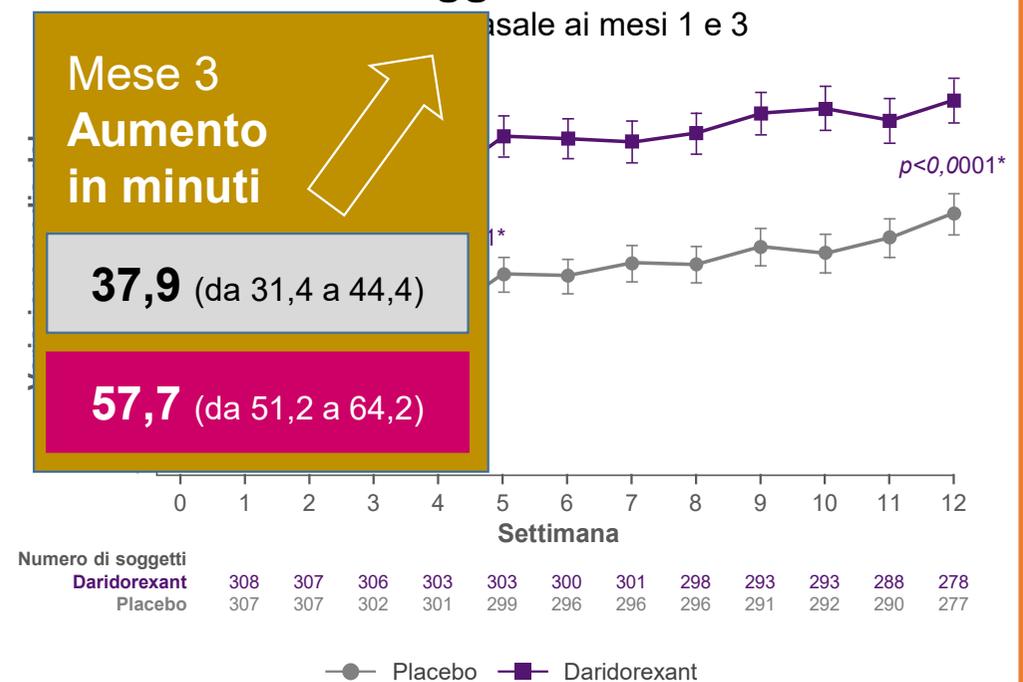
Variazione dal basale



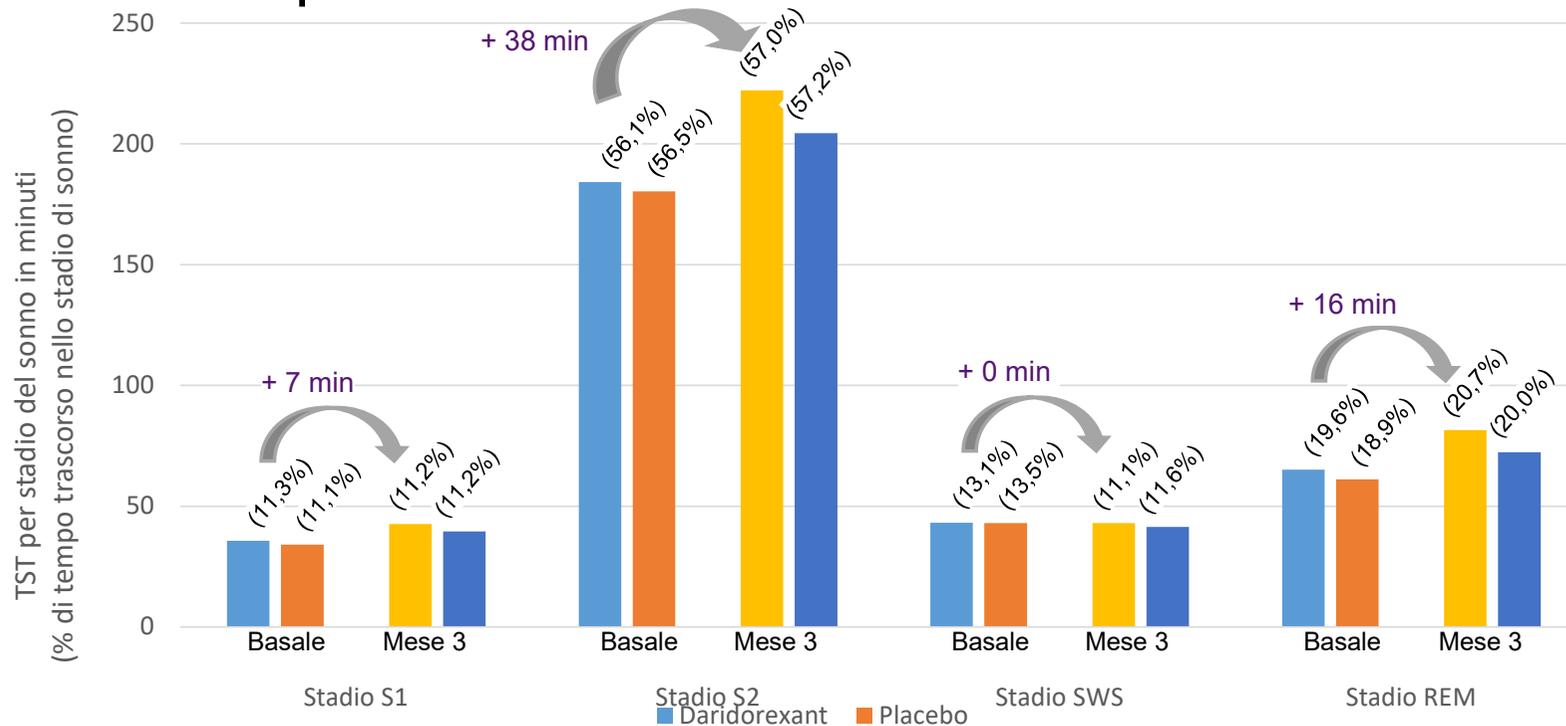
Veglia dopo l'addormentamento



Tempo totale di sonno soggettivo



La conservazione dell'architettura del sonno con daridorexant può contribuire a migliorare la valutazione soggettiva della qualità del sonno



Il TST è migliorato significativamente dal basale al mese 3 per **daridorexant 50 mg** (variazione dal basale: **61,7 min**), rispetto a **placebo** (variazione dal basale: **38,3 min**; $p < 0,0001$)

↪ Aumento del TST assoluto in minuti per stadio del sonno per daridorexant 50 mg

- **Daridorexant 50 mg non ha alterato la proporzione di tempo trascorso in ciascuna fase del sonno**
 - L'aumento osservato del TST non è stato associato a cambiamenti rilevanti rispetto al basale nella percentuale di tempo trascorso in ciascuno stadio del sonno durante la notte nei pazienti trattati con daridorexant 50 mg
- Questa preservazione dell'architettura del sonno può essere alla base della percezione di una migliore qualità del sonno da parte dei pazienti

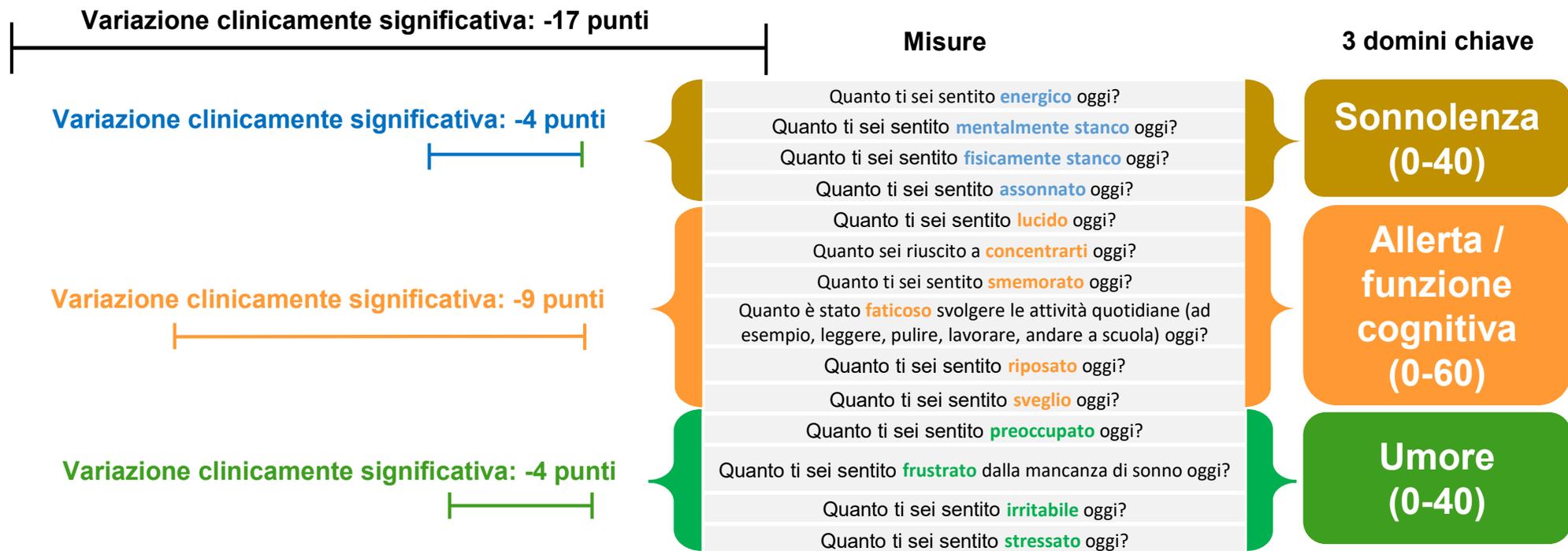
- **Over the whole night:**

- **Daridorexant increased the time spent in N1, N2 and REM sleep.**
- **No increase was observed in N3 across all treatment groups.**
- The percentages of TST spent in each sleep stage was similar between all treatment groups.

- **Quarter of the nights:**

- The time spent in N2 sleep increased in all quarters of the nights and was higher on daridorexant.
- **The time spent in N3 sleep increased in the first quarter of the night and decreased in the other quarters.**
- REM sleep increased in all quarters of the nights and was highest in the first quarter of the night.

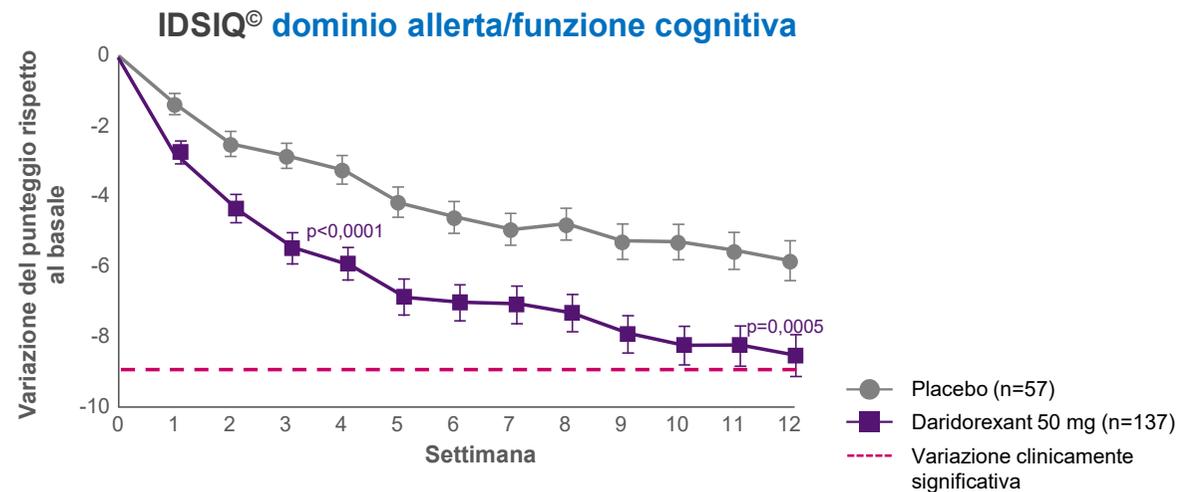
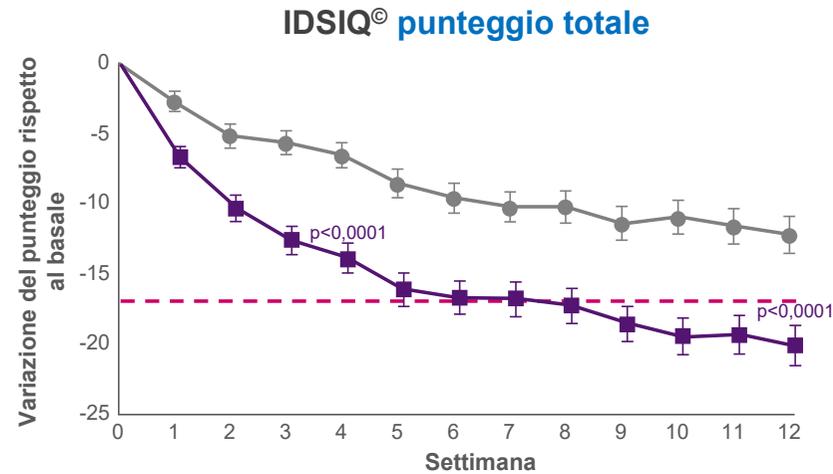
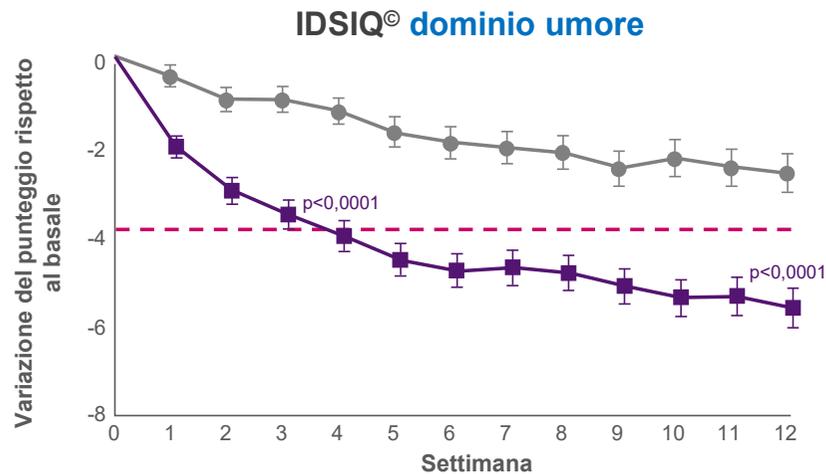
L'Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ[®] *†) è utilizzato per valutare molteplici aspetti del funzionamento diurno nell'insonnia secondo le linee guida FDA



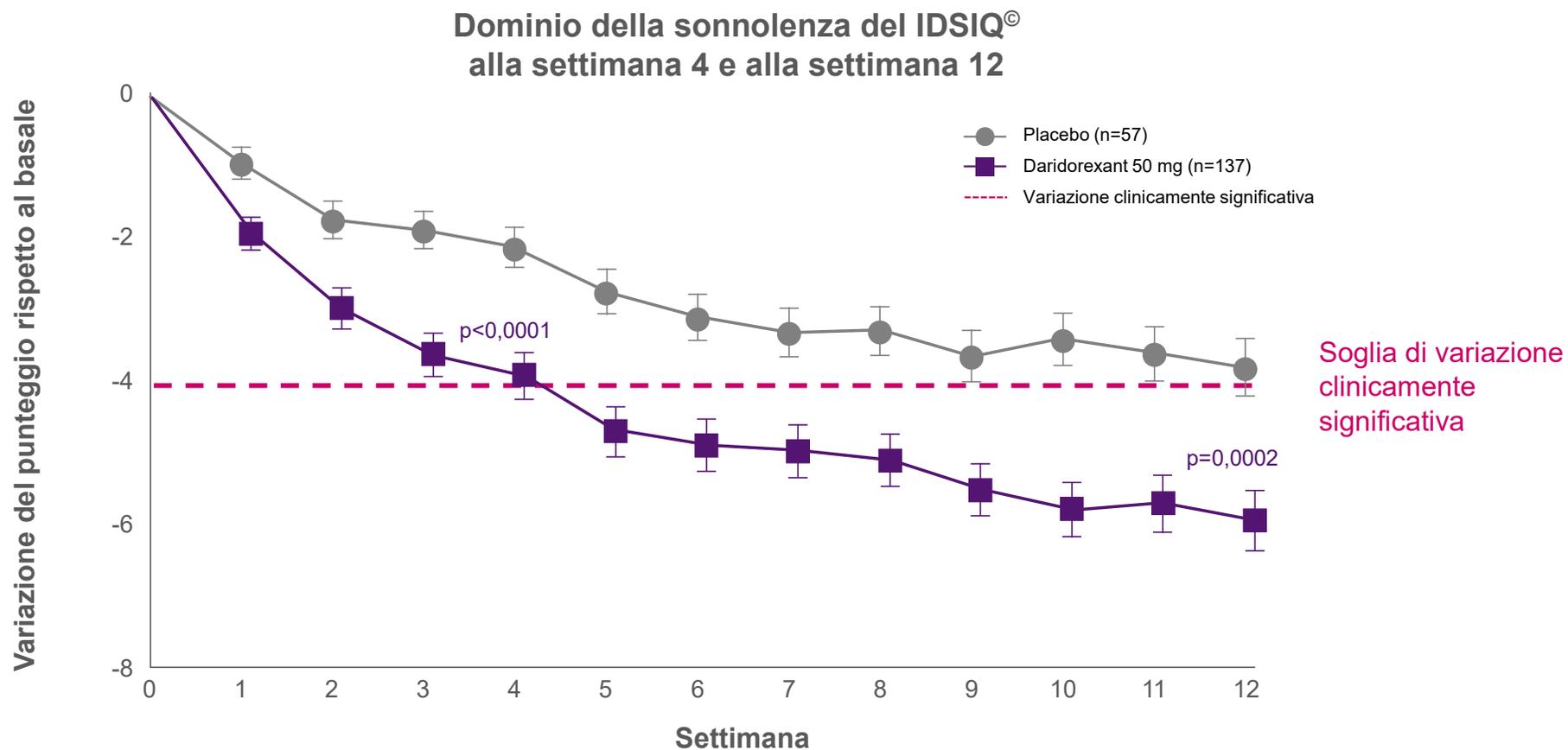
Daridorexant migliora nel tempo i punteggi IDSIQ[®] * †

Endpoint esplorativi alla settimana 4 (mese 1) e alla settimana 12 (mese 3):

- Punteggio totale IDSIQ
- Punteggio del dominio dell'umore IDSIQ
- Punteggio del dominio di allerta/funzione cognitiva IDSIQ



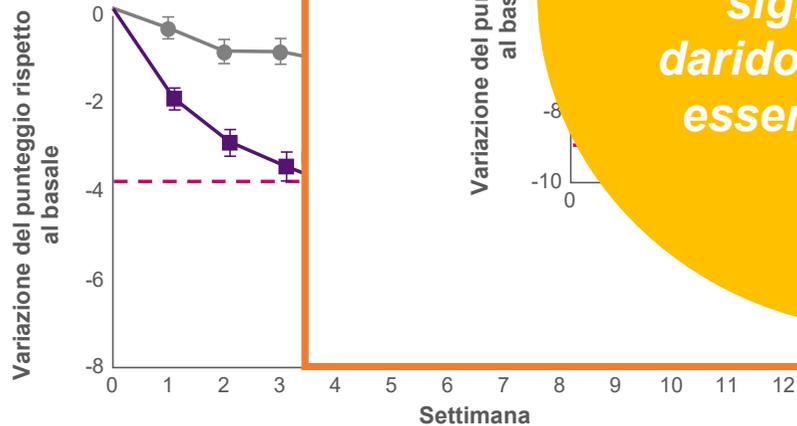
Daridorexant migliora nel tempo i punteggi IDSIQ[®] * †



Daridorexant migliora nel tempo i punteggi IDSIQ[®] * †

Endpoint esplorativi alla settimana 4 (mese 1) e alla settimana 12 (mese 3):

- Punteggio totale
- Punteggio di IDSIQ
- Punteggio di allerta/funzionamento



Variazione del punteggio rispetto al basale

I miglioramenti clinicamente significativi con daridorexant possono essere raggiunti nel tempo

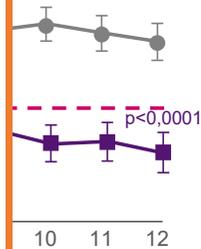
IDSIQ[®] punteggio totale



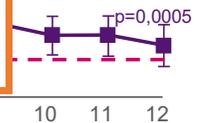
petto



Settimana



cognitiva



- Placebo (n=57)
- Daridorexant 50 mg (n=137)
- Variazione clinicamente significativa

Il tasso di eventi avversi per daridorexant 50 mg è stato basso e paragonabile a placebo

Riepilogo degli eventi avversi	Popolazione completa ¹		Adulti ≥65 anni ²	
	Daridorexant 50 mg (n=308)	Placebo (n=309)	Daridorexant 50 mg (n=119)	Placebo (n=122)
Partecipanti con ≥1 evento avverso, n (%)	116 (38)	105 (34)	42 (35)	38 (31)
Evento avverso che ha portato all'interruzione del trattamento, n (%)	3 (1)	10 (3)	1 (1)	6 (5)
Partecipanti con ≥1 evento avverso grave, n (%)	3 (1)	7 (2)	0	3 (3)
Partecipanti con un determinato evento avverso (≥2% in qualsiasi gruppo), n (%)				
Nasofaringite	20 (6)	20 (6)	7 (5,9)	4 (3,3)
Cefalea	19 (6)	12 (4)	6 (5,0)	5 (4,1)
Overdose accidentale	8 (3)	5 (2)	3 (2,5)	0
Stanchezza	7 (2)	2 (1)	3 (2,5)	1 (0,8)
Capogiro	7 (2)	2 (1)	1 (0,8)	1 (0,8)
Nausea	7 (2)	3 (1)	4 (3,4)	1 (0,8)
Sonnolenza	5 (2)	6 (2)	1 (0,8)	1 (0,8)
Cadute	1 (<1)	8 (3)	1 (0,8)	4 (3,3)
Infezione del tratto respiratorio superiore	1 (<1)	3 (1)	0	0
Eventi avversi di particolare interesse, n (%)				
Eccessiva sonnolenza diurna	1 (<1)	1 (<1)	0	0
Paralisi del sonno	1 (<1)	0	1 (1)	0
Allucinazioni	0	0	0	0
Ideazione suicidaria/auto-lesionismo	0	0	0	0

Il tasso totale di eventi avversi per daridorexant è stato paragonabile a placebo

I tassi di eventi singoli sono stati bassi e paragonabili a placebo

Non sono stati osservati eventi avversi di narcolessia o cataplessia

Reorganization of sleep patterns in severe OSAS under prolonged CPAP treatment[☆]

2005

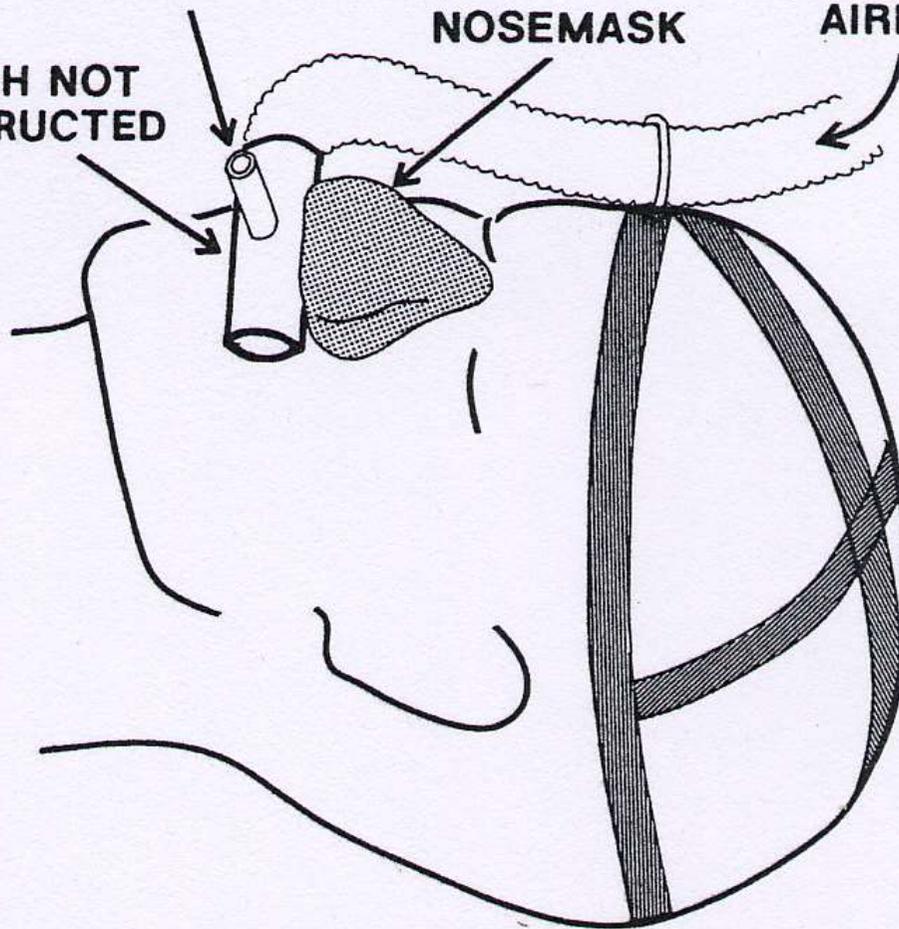
Liborio Parrino^a, Robert J. Thomas^b, Arianna Smerieri^a, Maria Cristina Spaggiari^a,
Alessandra Del Felice^a, Mario Giovanni Terzano^{a,*}

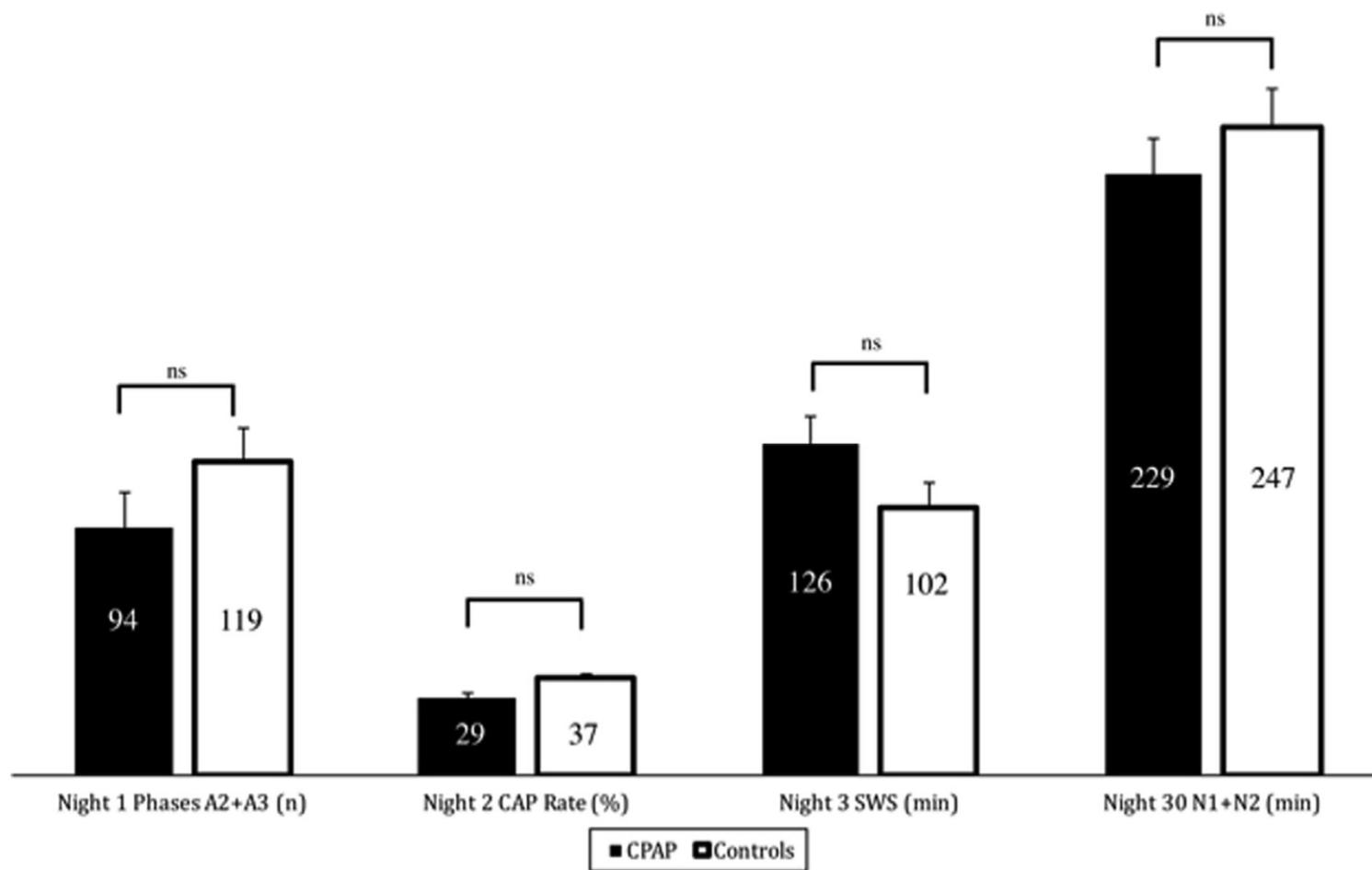
Age, gender and respiratory parameters in OSAS patients

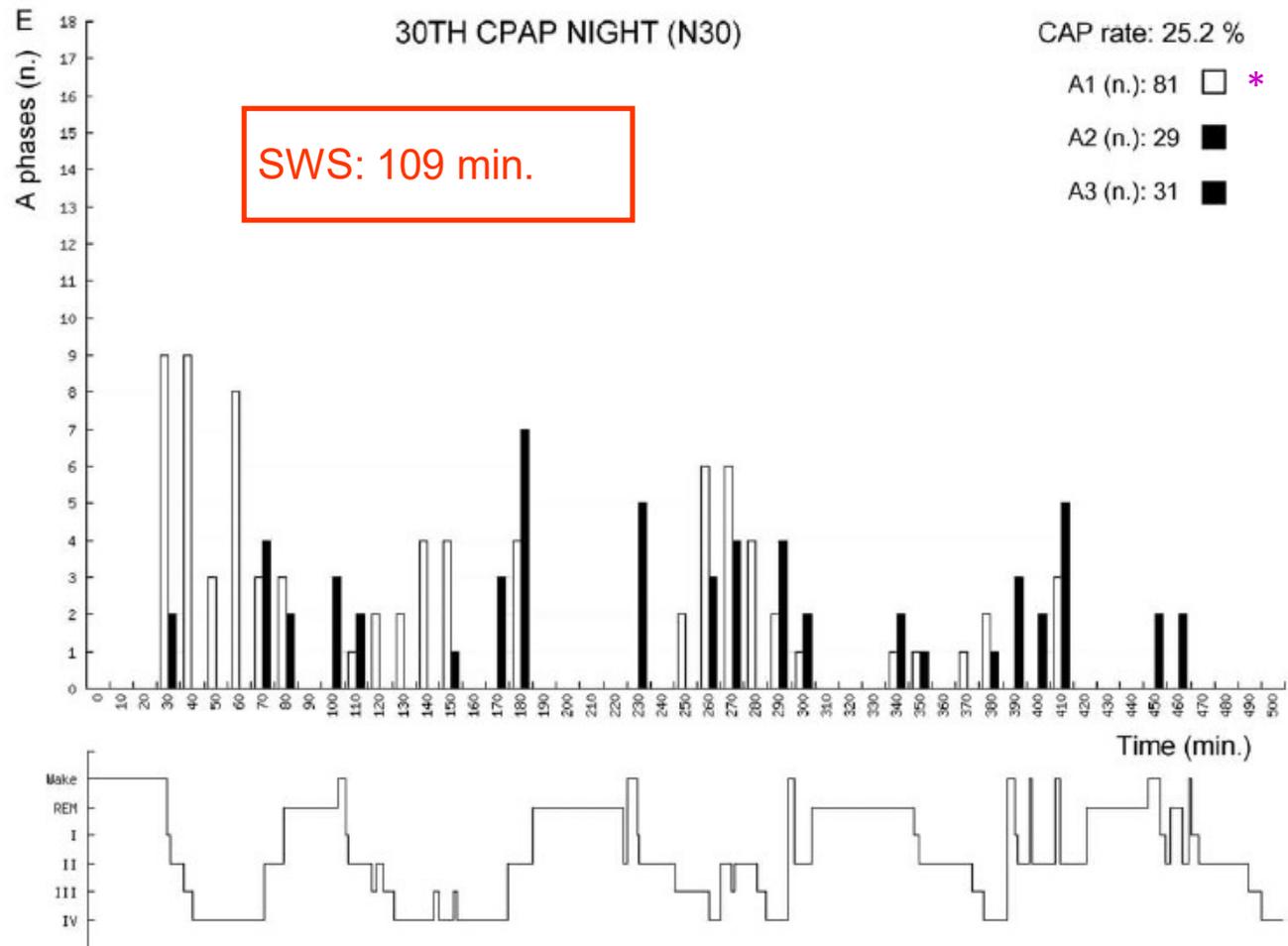
Patients	Age (years)	Gender	Total AH (n)	AHI	AH mean duration (s)	Mean SaO ₂ (%)	Lowest SaO ₂ (%)	Nasal CPAP (cm H ₂ O)
1	49	M	480	64	30	84	51	11
2	54	M	452	62	40	88	41	7
3	47	M	484	64	40	84	41	8
4	48	M	576	64	33	79	62	12
5	41	M	505	71	38	82	45	8
6	43	M	549	75	40	81	43	9
7	55	M	455	53	41	79	52	9
8	48	M	601	60	43	86	62	10
9	50	M	596	78	35	87	42	10
10	47	M	519	69	32	89	41	8

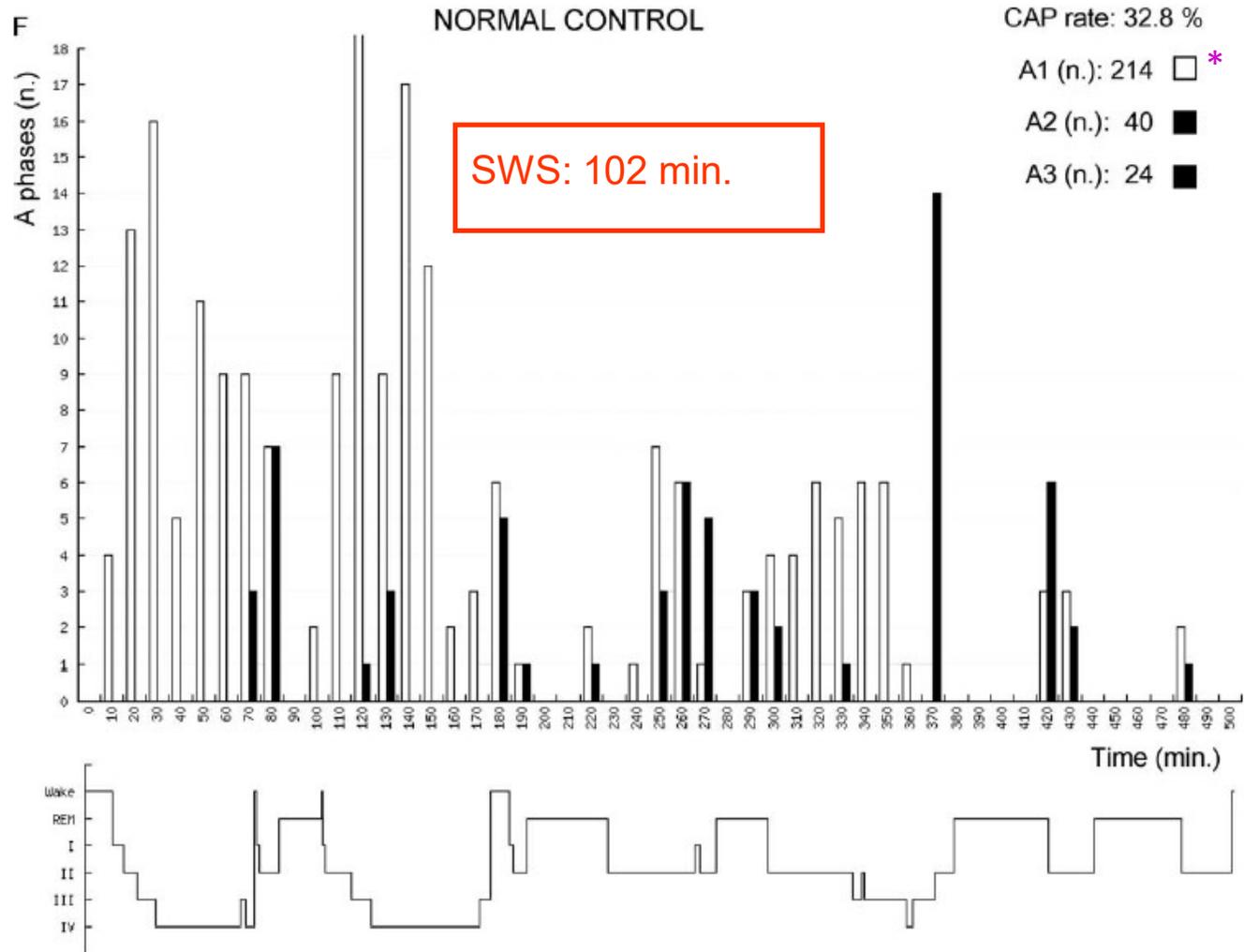
AH, apnea/hypopnea; AHI, number of apneas and hypopneas per hour of sleep; SaO₂, oxygen saturation; CPAP, continuous positive airway pressure.

EXPIRATORY RESISTANCE
MOUTH NOT OBSTRUCTED
NOSEMASK
AIRFLOW



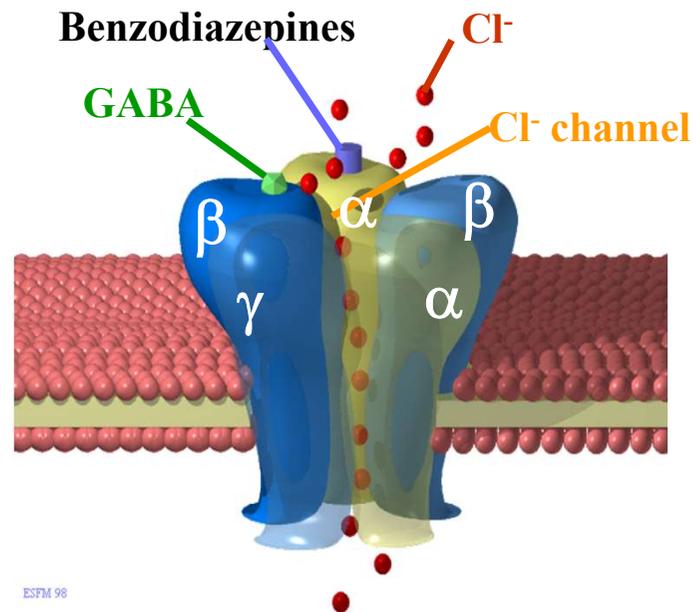


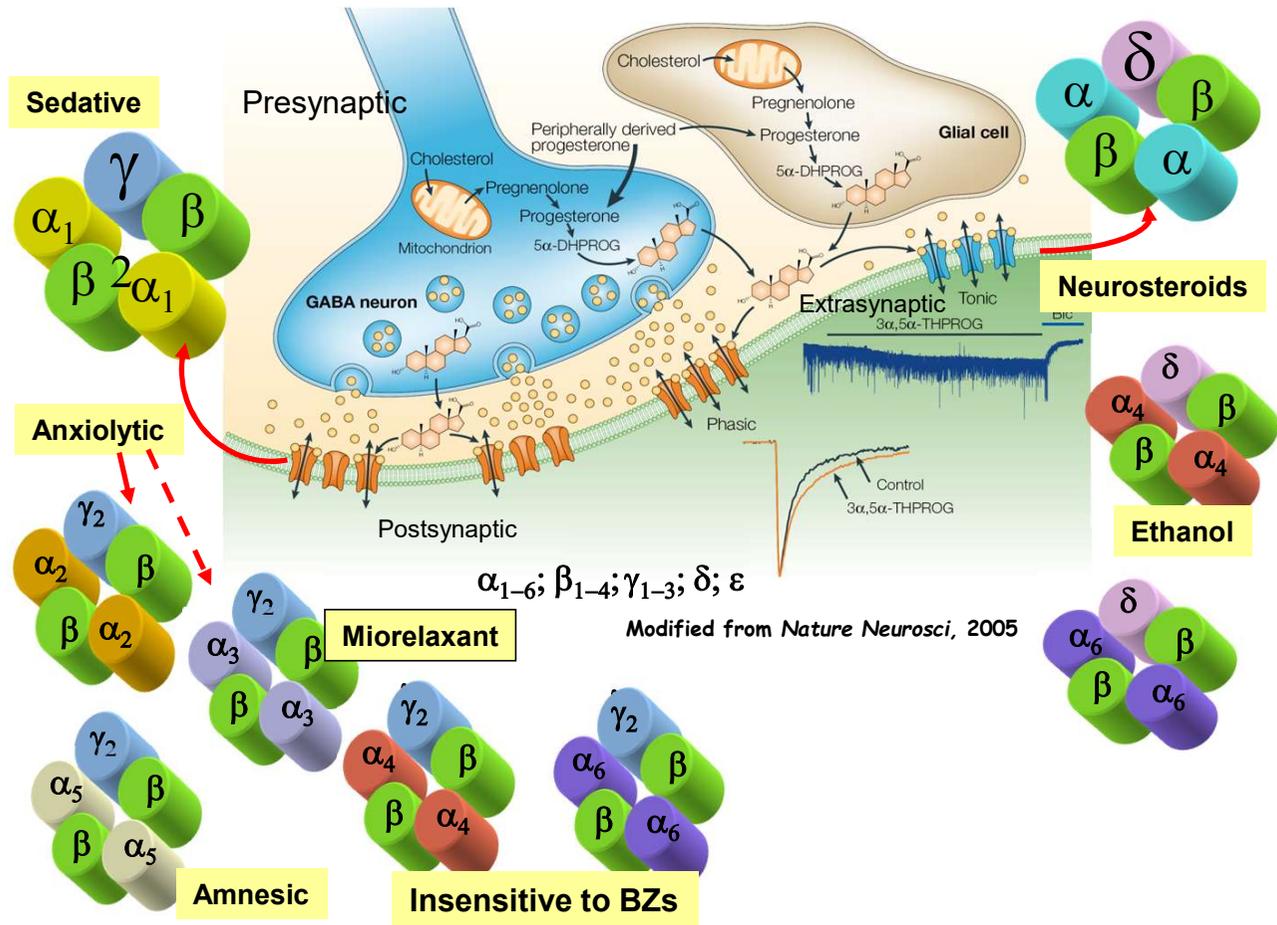




Subunit isoforms of the $GABA_A$ receptor

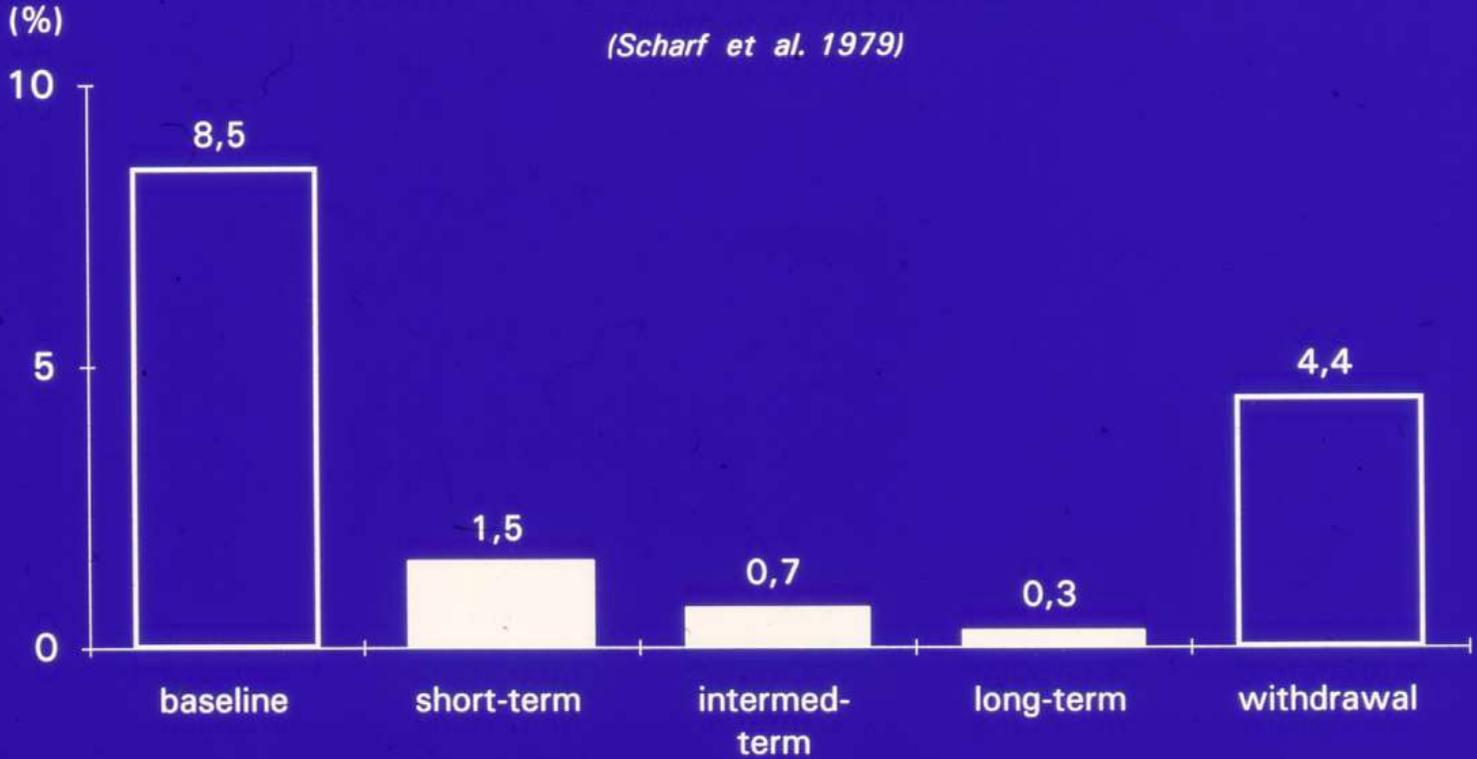
$\alpha_{1,2,3,5} \beta_n \gamma_n$
Extrasynaptic receptors

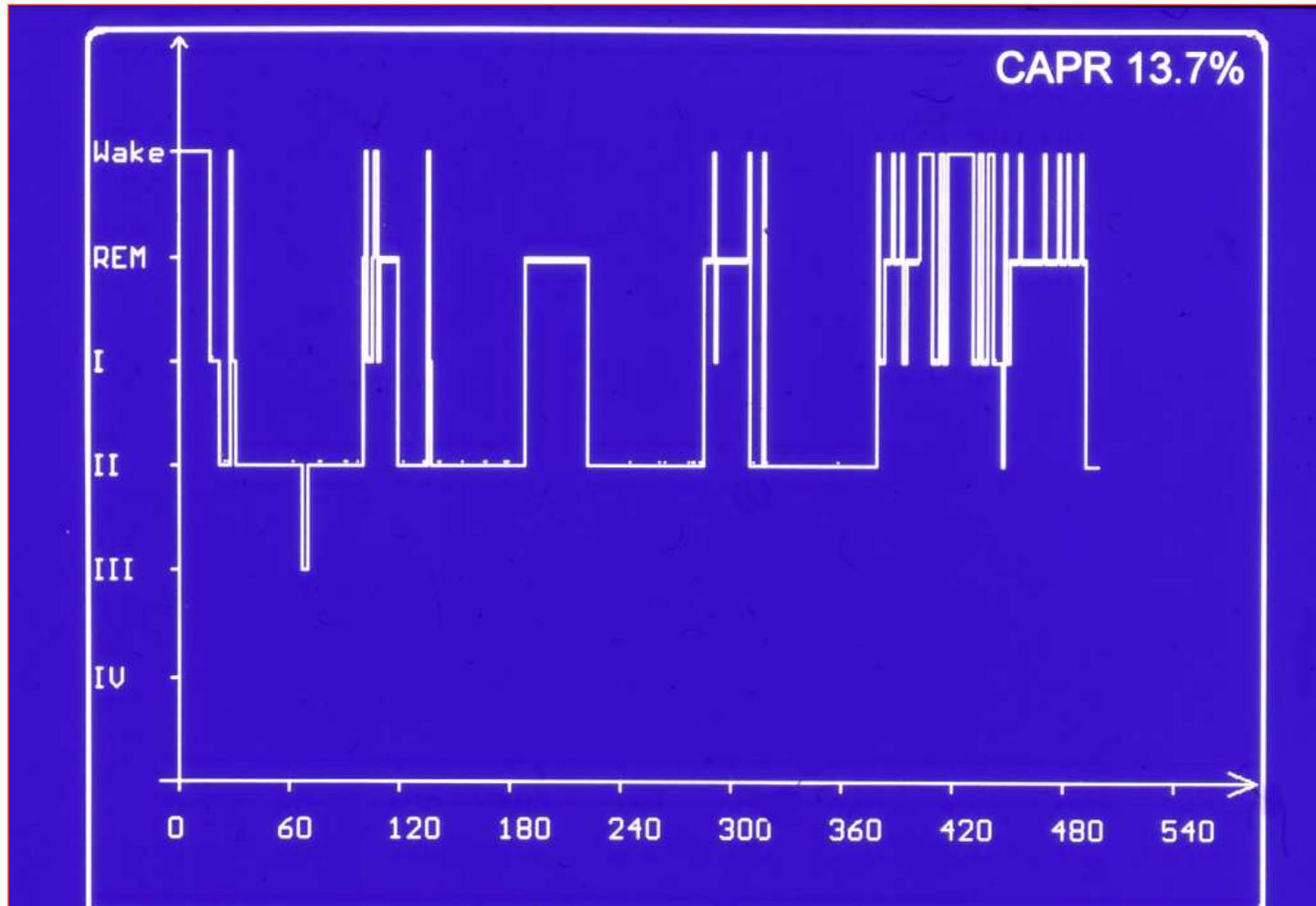


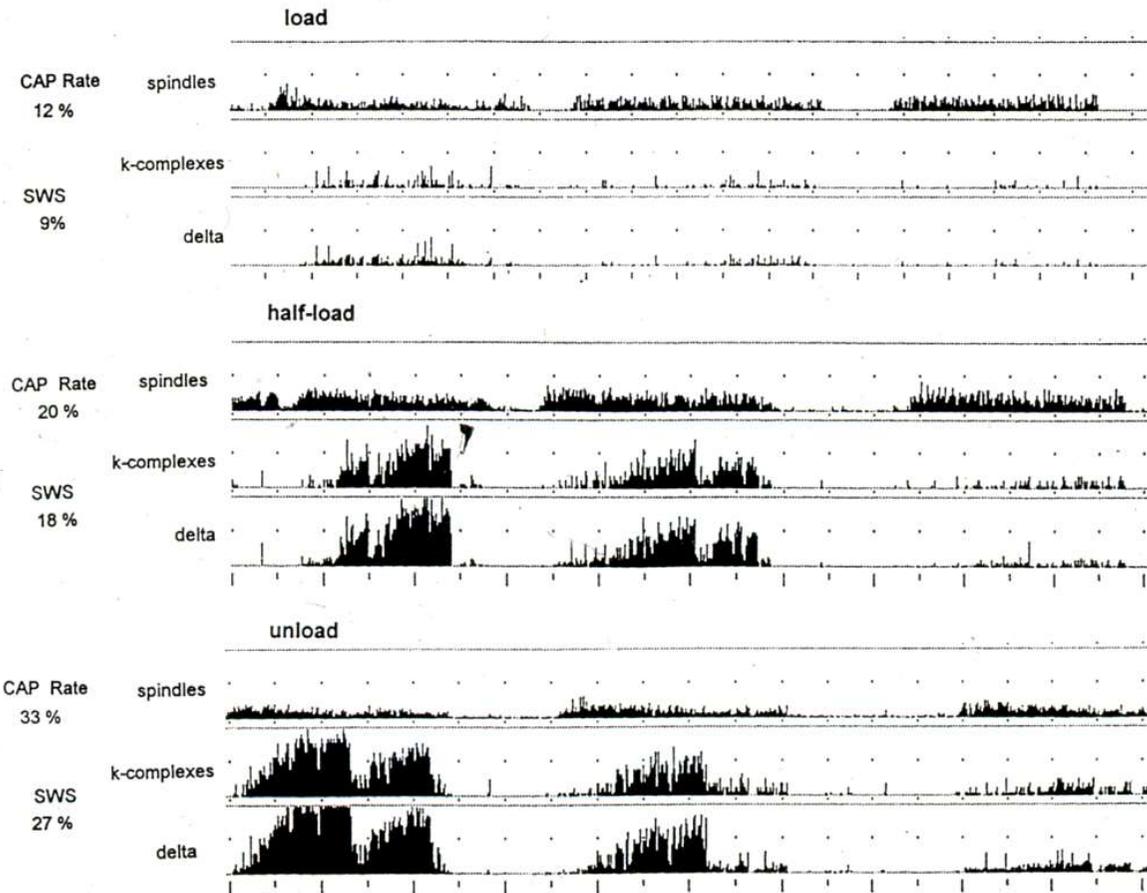


EFFECTS OF 2 MG FLUNITRAZEPAM ON SWS

(Scharf et al. 1979)



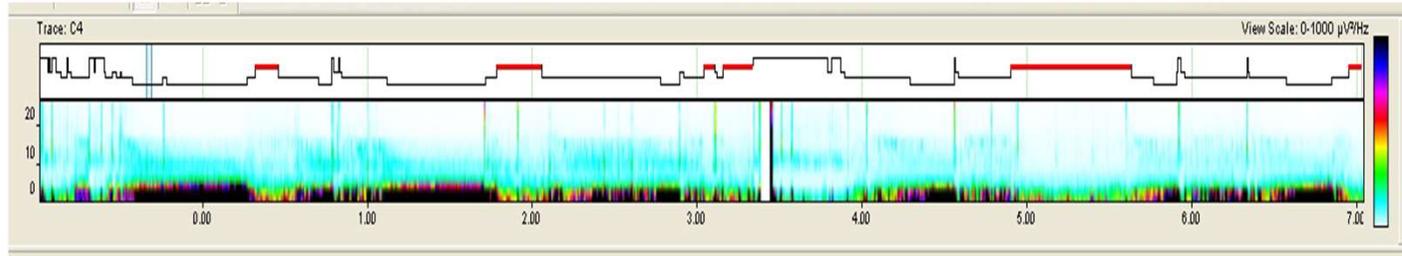




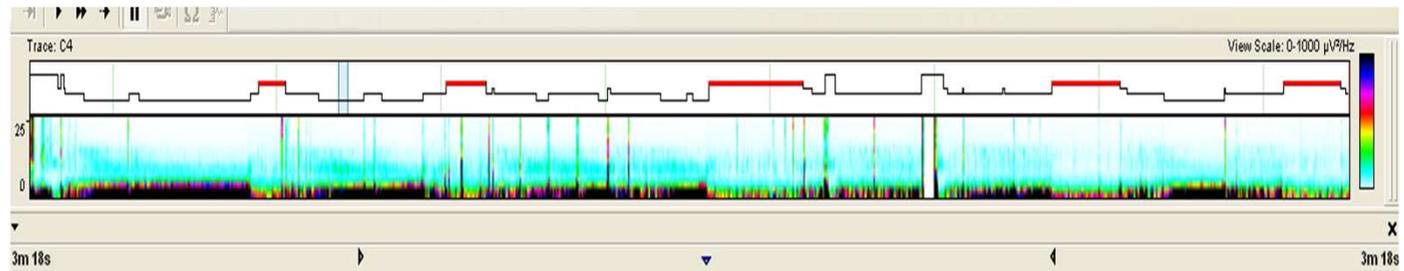
(Terzano, Parma)

DARIDOREXANT 50 mg

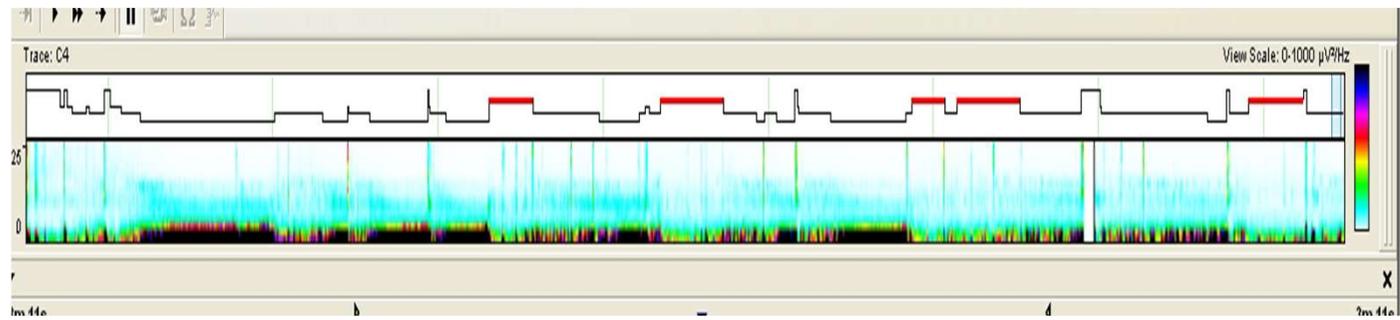
49.9



41.2



40.4



IL CERVELLO IMPARA A FARE QUELLO CHE GLI FAI FARE



