

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA

NUOVE STRATEGIE FARMACOLOGICHE NELL'INSONNIA:
I DORA COME ALTERNATIVA ALLE BENZODIAZEPINE

Relatore:
Prof. Stefano Govoni

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Paolo Barcella
Matr.545745

Anno Accademico 2025/2026

ABSTRACT

L'insonnia è un disturbo diffuso con ripercussioni sulla salute e sui costi sanitari. La farmacoterapia classica basata su benzodiazepine e Z-drugs (zolpidem, zopiclone, zaleplon) agisce potenziando il sistema GABAergico con una sedazione generalizzata del SNC. Ciò comporta alterazioni dell'architettura del sonno (riduzione di N3 e REM), tolleranza, dipendenza, insonnia di rimbalzo, sedazione residua e rischio di cadute o depressione respiratoria.

In questo contesto va sottolineata l'importanza della scoperta, alla fine degli anni '90, del sistema delle orexine (OX-A e OX-B) e dei relativi recettori (OX1R e OX2R), che adatta il livello di vigilanza a segnali circadiani, metabolici ed emotivi. Secondo il modello "flip-flop switch", le oressine stabilizzano lo stato di veglia. A partire da queste osservazioni è stata sviluppata una nuova classe di farmaci, quella degli antagonisti del recettore delle orexine. In particolare, I DORA (*Dual Orexin Receptor Antagonists*) promuovono il sonno inibendo la veglia anziché deprimendo diffusamente il SNC. Farmaci come Suvorexant, Lemborexant e Daridorexant (l'unico approvato in Europa, Italia compresa) mantengono l'architettura fisiologica del sonno (stadi N3 e REM). In particolare, il Daridorexant, grazie a un'emivita di circa 8 ore, riduce al minimo la sonnolenza diurna e migliora le funzioni cognitive e il rendimento diurno. I DORA mostrano un basso rischio di dipendenza, assenza di tolleranza a lungo termine e mancanza di insonnia di rimbalzo alla sospensione.

I DORA rappresentano un'alternativa sicura ed efficace nelle categorie a rischio, quali anziani fragili, pazienti con patologie respiratorie (OSAS, BPCO), soggetti con storia di dipendenza o alcolismo, pazienti con malattie neurodegenerative (Alzheimer) e affetti da PTSD (Post Traumatic Stress Disorder).

INDICE

INTRODUZIONE 1

CAPITOLO 1 - FISIOLOGIA E ARCHITETTURA DEL SONNO 2

Definizione e rilevanza biologica del sonno 2

Fasi del sonno e architettura ciclica 2

CAPITOLO 2 - EZIOPATOGENESI E CAUSE DEI DISTURBI DEL SONNO 5

Panoramica sui principali disturbi del sonno 5

Insonnia: classificazione, durata e fattori di rischio 6

Fisiopatologia dell'ipereccitazione e cause dell'insonnia 6

Cause psicologiche e psichiatriche 7

Cause mediche, patologiche sistemiche e dolore cronico 7

Igiene del sonno e fattori comportamentali/ambientali 8

Sostanze stimolanti: focus sulla caffeina 9

CAPITOLO 3 - APPROCCI NUTRACEUTICI E TERAPEUTICI TRADIZIONALI 11

Ruolo della nutraceutica nell'insonnia 11

Regolatori del ritmo circadiano: Melatonina, L-triptofano e 5-HTP 11

Modulatori GABAergici fitoterapici: Valeriana, Melissa e Passiflora 12

Farmacoterapia tradizionale: Benzodiazepine (BDZ) e Z-Drugs 13

Inquadramento clinico e classificazione in base all'emivita 13

Meccanismo d'azione sui recettori GABA-A 15

Limiti clinici ed effetti collaterali 16

CAPITOLO 4 - STRATEGIE TERAPEUTICHE INNOVATIVE E SISTEMA ORESSINERGICO 18

Nuove frontiere nella terapia dell'insonnia 18

Fisiologia del Sistema Oressinergico 19

Oressine e loro identificazione 20

Recettori OX1R e OX2R: localizzazione e trasduzione del segnale 21

Il modello "Flip-Flop Switch" e la stabilizzazione del ciclo sonno-veglia 22

Antagonisti dei Recettori delle Oressine (DORA e SORA) 25

Suvorexant e Lemborexant 27

Daridorexant: profilo farmacocinetico, studi di Fase III ed efficacia sul funzionamento diurno 29

CAPITOLO 5 - ANALISI COMPARATIVA: DORA VS BENZODIAZEPINE 33

Mantenimento dell'architettura fisiologica del sonno (N3 eREM) 33

Profilo di sicurezza: tollerabilità, assenza di dipendenza e insonnia di rimbalzo 35

Valutazione della sedazione residua e dell'impatto sulla funzione respiratoria 36

Applicazioni cliniche elettive dei DORA in categorie a rischio 37

Paziente anziano e fragile 38

Pazienti con disturbi respiratori (OSAS e BPCO) 39

Pazienti con storia di dipendenza da sostanze ed alcol 40

Pazienti con malattie neurodegenerative 41

Disturbo da Stress Post-Traumatico (PTSD) e compromissione epatica 41

CONCLUSIONI 43

BIBLIOGRAFIA 45

SITOGRAFIA 48

INTRODUZIONE

Il sonno è una funzione fisiologica essenziale per l'omeostasi dell'organismo: contribuisce al consolidamento della memoria, alla regolazione metabolica ed endocrina, al mantenimento dell'equilibrio emotivo e alla funzione immunitaria.

Quando questo meccanismo subisce alterazioni come nel caso di disturbi come l'insonnia, le conseguenze non si limitano solo durante la fase notturna, ma hanno ripercussioni sulla vita quotidiana, con conseguenze sulla salute mentale e fisica del soggetto.

L'insonnia è molto spesso sottovalutata, ma può aumentare il rischio di sviluppo di altre patologie, come per esempio depressione, disturbi dell'ansia e malattie cardiovascolare, con conseguenze anche sotto l'aspetto sociosanitario, con aumenti di costi di gestione che si ripercuotono sul sistema sanitario nazionale.

Per decenni la terapia farmacologica si è basata soprattutto sull'utilizzo di farmaci che potenziano l'effetto inibitorio GABAergico, con depressione diffusa del sistema nervoso centrale e sedazione generalizzata. Tuttavia, questa strategia comporta molti aspetti indesiderati che possono compromettere lo stato fisiologico dei pazienti, andando a peggiorare molti aspetti della loro vita quotidiana.

Per superare questo limite, la scoperta del sistema oressinergico ha aperto nuove frontiere terapeutiche, andando a cambiare il razionale con il quale si va ad intervenire su questi disturbi: non si deve inibire il SNC, ma potenziare la normale fisiologia del sonno diminuendo lo stato di veglia.

L'obiettivo di questo elaborato è analizzare i fattori fisio-patologici dei disturbi del sonno, le terapie disponibili e illustrare le potenzialità dei DORA (DUAL OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS), concentrandosi successivamente su un confronto in ambito terapeutico con i farmaci ipnotici sedativi classici (benzodiazepine e Z-drugs) analizzando situazioni dove gli inibitori del sistema oressigeno possono rappresentare un'alternativa più vantaggiosa e sicura alla terapia tradizionale.

CAPITOLO 1 - FISIOLOGIA E ARCHITETTURA DEL SONNO

Definizione e rilevanza biologica del sonno

Il sonno è uno stato dell'organismo caratterizzato da una ridotta reattività agli stimoli ambientali che comporta una sospensione dell'attività relazionale (rapporti con l'ambiente) e modificazioni dello stato di coscienza: esso si instaura autonomamente e periodicamente, si autolimita nel tempo ed è reversibile. Durante il sonno si osservano una ridotta attività motoria e una minore capacità di rispondere agli stimoli.
Questo processo biologico è fondamentale per la salute sia fisica sia mentale, e la sua compromissione può aumentare il rischio di sviluppare patologie gravi, tra i quali diabete mellito di tipo 2, problemi cardiovascolari e disturbi psichiatrici.

Fasi del sonno e architettura ciclica

L'architettura del sonno si divide in diverse fasi, divise in cicli ripetuti di circa 90 minuti. Per semplicità si tende a dividere il sonno in due categorie: sonno NREM (Non- Rapid Eye Movement) e sonno REM (Rapid Eye Movement).
Il sonno NREM si suddivide ulteriormente in tre stadi:

- Stadio 1 (N1): è la fase dell'addormentamento, caratterizzata da una progressiva riduzione dell'attività muscolare. Lo stato di veglia non è del tutto compromesso, infatti piccoli stimoli ambientali possono indurre il soggetto a svegliarsi, e quest'ultimo può anche non ricordarsi di essersi addormentato.
  In questo stadio l'EEG mostra sia onde alfa (8 – 12 Hz), sia onde theta (4 – 8 Hz): il passaggio tra le due frequenze può provocare delle contrazioni riflesse nel corpo, definite scosse ipniche, che possono essere ricondotte ad un meccanismo di compensazione messo in atto dal tronco encefalico per contrastare il fatto che il cervelletto inizi a perdere gradualmente il controllo della muscolatura volontaria.
  Queste "scosse" sono più frequenti in soggetti che per esempio si trovano in una condizione elevata di stress o che hanno assunto grandi quantità di caffeina.

- Stadio 2 (N2): è il sonno leggero consolidato. Occupa circa il 50% del sonno totale, caratterizzato da una ulteriore riduzione dell'attività muscolare, un calo della temperatura corporea, della frequenza respiratoria e del battito cardiaco.
  L'EEG di questa fase del sonno è caratterizzato da raffiche di attività comprese tra i 12 e 15 Hz dalla durata di pochi secondi, che comportano il blocco degli stimoli sensoriali esterni, e da onde bifasiche con funzione di protezione del soggetto da risvegli improvvisi e consolidamento mnemonico.

- Stadio 3 (N3): è il "sonno profondo", dove avviene il consolidamento mnemonico e il recupero tissutale. È caratterizzato da onde lente (< 2Hz), e rappresenta la fase in cui è più difficile essere svegliati.
  In questo stadio un ruolo fondamentale lo svolge il sistema glinfatico: costituito da canali perivascolari, alla cui formazione e regolazione partecipano diversi elementi cellulari della glia, attraverso i quali il liquido cerebrospinale (CSF) fluisce rimuovendo metaboliti di scarto come la beta-amiloide (caratteristici della Malattia di Alzheimer) e la proteina tau-fosforilata (grovigli neurofibrillari tipici in molte malattie neurodegenerative); per questo motivo la privazione della fase N3 nell'anziano è al centro di recenti studi che la collegano all'aumento di rischio di demenza.
  Una ulteriore funzione fondamentale di questa fase del sonno è a secrezione dell'ormone della crescita (GH), ed infatti la fase N3 è molto più presente nel sonno di bambini e adolescenti.

Il sonno REM (Rapid Eye Movement) è caratterizzato da onde simili a quelle della fase NREM N1, ma il corpo si trova in uno stato di atonia, ovvero una paralisi muscolare attiva, mediata dall'inibizione dei motoneuroni spinali, ad esclusione tuttavia del diaframma (che provoca una respirazione irregolare), dei muscoli motori extraoculari (con conseguente movimento rapido a scatti degli occhi) e del cuore (con battito irregolare).
Per poter caratterizzare l'architettura del sonno è necessario ricorrere all'ipnogramma: si tratta di un grafico che sfrutta i dati ricavati da una polisonnografia e di un elettroencefalogramma (EEG). Prendendo come riferimento un grafico tipico di 8 ore di sonno, si nota subito che le fasi si alternano in cicli di circa 90 minuti, ma non in modo uniforme: nella prima parte della notte i cicli sono caratterizzati da molte fasi N3, che scompare quasi del tutto nella seconda parte, dove si può notare un progressivo

allungamento della fase REM, fatto che indica come il cervello si stia preparando progressivamente al risveglio (*Figura 1*).

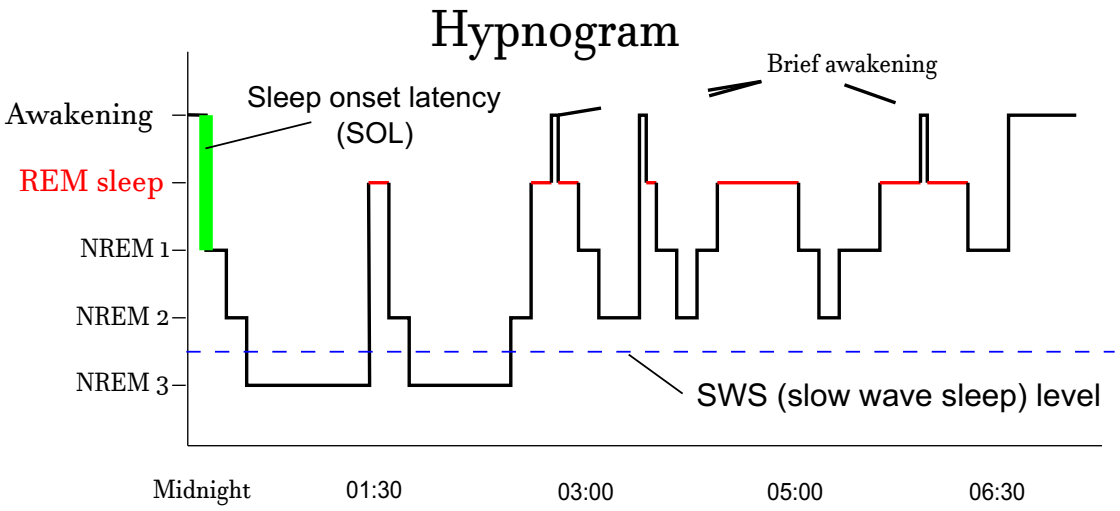


*Figura 1. Ipnogramma fisiologico di un soggetto adulto sano, relativo a una notte di sonno dalla mezzanotte alle 7 circa. Sull'asse delle ordinate sono riportati la veglia (*Awakening*), il sonno REM e gli stadi NREM 1–3; sull'asse delle ascisse è riportato l'orario. La barra verde indica la latenza di addormentamento (*sleep onset latency*, SOL), cioè l'intervallo tra lo spegnimento delle luci e l'inizio del sonno. I tratti in rosso indicano i periodi di sonno REM. La linea tratteggiata blu indica la soglia del sonno a onde lente (*slow wave sleep*, SWS), che corrisponde allo stadio NREM 3. Il tracciato mostra l'alternanza di cicli NREM–REM della durata di circa 90 minuti. Il sonno profondo NREM 3 si concentra nei primi due cicli e scompare nella seconda metà della notte. Gli episodi REM, invece, diventano più lunghi e più frequenti verso il mattino. Sono visibili anche alcuni brevi risvegli (*brief awakenings*), un fenomeno fisiologico.*
Fonte: Wikimedia Commons, "Sleep_Hypnogram.svg"

CAPITOLO 2 - EZIOPATOGENESI E CAUSE DEI DISTURBI DEL SONNO

Panoramica sui principali disturbi del sonno

I disturbi del sonno rappresentano una moltitudine di condizioni che possono influenzare in modo significativo la salute, sia fisica sia mentale.
Tra i più comuni disturbi del sonno si possono trovare l'apnea notturna, la narcolessia, la sindrome delle gambe senza riposo e l'insonnia.
L'apnea notturna è caratterizzata da una diminuzione degli atti inspiratori durante il sonno, durante i quali il soggetto rimane in una fase di pausa respiratoria dalla durata di circa dieci secondi, che può essere conseguenza di una completa ostruzione delle vie aeree da parte della lingua: questo fenomeno viene definito apnea notturna ostruttiva (OSA).
A lungo andare la diminuzione della saturazione di ossigeno causata da questo disturbo può avere effetti non solo alterando la qualità del sonno, ma compromettendo anche le funzionalità cardiovascolari, metaboliche e neuro-cognitive.
La narcolessia è caratterizzata da un'eccessiva sonnolenza diurna. Questo disturbo veniva classificato in precedenza in narcolessia di tipo 1 e di tipo 2 in base alla presenza di cataplessia, dove si ha un'improvvisa perdita del tono muscolare e conseguente forte debolezza e incapacità di mantenere l'equilibrio e la veglia. Ad oggi invece la distinzione viene integrata dalla presenza o meno di livelli adeguati di oressine: Narcolessia NT1, caratterizzata da cataplessia e livelli oressinici bassi, e NT2 senza cataplessia con calo lieve o assente di oressine a livello del liquido cerebrospinale.
La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo che colpisce i motoneuroni durante il sonno: si ha infatti un forte istinto di muoversi che aumenta con il protrarsi del riposo. Peculiare è il fatto che si è osservato che questa sindrome colpisce circa il 20% delle donne in gravidanza (Manconi et al. 2012).

Insonnia: classificazione, durata e fattori di rischio

L'insonnia è una patologia caratterizzata da mancanza di sonno, anche se la maggior parte delle volte la causa risiede in disagi psico-fisici di altra natura (l'ansia è una delle principali). Questo disturbo può manifestarsi in vari modi, che coesistono nella maggior parte dei casi clinici: difficoltà ad addormentarsi, incapacità di mantenere lo stato di sonno durante la notte e risvegli precoci al mattino, in orari non ottimali per un corretto riposo.
La qualità del sonno si basa su: durata, intensità, continuità e stabilità. Ad essere colpite sono maggiormente le donne tra i 45 e i 55 anni, e l'individuazione della causa scatenante l'insonnia è fondamentale per la gestione del disturbo. Si divide in insonnia primaria, dove non esiste una causa evidente scatenante la patologia e spesso è data da stati di tensione emotiva e reazioni negative, e secondaria, che deriva invece da problemi di salute ben identificabili (come per esempio malattie, dolore, traumi e uso di farmaci).
L'insonnia si può caratterizzare anche in base alla durata: acuta, se ha una durata al massimo di qualche settimana (definita anche occasionale e transitoria), oppure cronica, dove il disturbo si presenta per più di un mese in modo continuativo.
Tra i farmaci che possono causare insonnia si possono trovare: cortisonici, decongestionanti, stimolanti del SNC, antidepressivi, diuretici, antipertensivi, antiparkinsoniani, teofillinici.

Fisiopatologia dell'ipereccitazione e cause dell'insonnia

I disturbi del sonno hanno varie cause, che si distinguono anche in base alla genetica e alle condizioni ambientali oltre che a fattori biochimici e neuroendocrini. Infatti, le persone che soffrono di insonnia hanno un metabolismo endogeno molto più elevato rispetto ai valori di riferimento; per poter verificare questo è stato valutato il consumo energetico di ossigeno in questi individui (Bonnet e Arand 1998) anche attraverso la misurazione della concentrazione di cortisolo a livello urinario. Questo aspetto è fondamentale perché conferma sia il ruolo del cortisolo come "ormone dello stress", sia il coinvolgimento dell'asse ipotalamico-ipofisi-surrene nell'insonnia: tutto questo porta ad uno stato di ipereccitazione che provoca i disturbi del sonno sopra citati.
Le cause di queste problematiche dell'architettura del sonno vanno rintracciate in più fattori, e possono essere divise in varie categorie: psicologiche, mediche, comportamentali, ambientali e farmacologiche.

Cause psicologiche e psichiatriche

Le cause psicologiche sono le più frequenti. L'ansia provoca iperattivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, aumentando i livelli di noradrenalina a livello della corteccia prefrontale e dell'amigdala, e del cortisolo serale, impedendo di conseguenza l'addormentamento o causando risvegli notturni. La depressione altera l'architettura del sonno, riducendo la latenza e il numero di fasi del sonno REM e frammentando il sonno profondo (N3), inibendo in questo modo tutti i benefici psicofisici che quest'ultima fase porta. I traumi psicologici, tra cui il disturbo da stress post-traumatico, possono alterare i normali circuiti neuronali dell'amigdala e dell'ippocampo e causare incubi ricorrenti e arousal notturno legato all'ipervigilanza, caratterizzato da risvegli notturni multipli. Lo stress cronico e il *burnout* mantengono elevati i livelli di cortisolo serale, impedendo inoltre il calo termico corporeo e l'aumento di melatonina necessari per iniziare il processo dell'addormentamento.

Cause mediche, patologiche sistemiche e dolore cronico

Le cause mediche di alterazione del sonno possono agire invece in modo diretto, con ostruzione per esempio delle vie aeree, oppure attraverso alterazioni ormonali o metaboliche.

Le apnee ostruttive del sonno (OSA) rappresentano una causa comune nella popolazione adulta (si stima circa il 15-30%), ma molto sottovalutata: sono caratterizzate da un collasso delle vie aeree superiori intermittenti, che causano frammentazione della corretta architettura del sonno, la maggior parte delle volte senza che il paziente ne sia consapevole. Tuttavia, l'alterazione della pressione parziale dell'ossigeno a livello circolatorio può provocare russamenti e ripetuti risvegli notturni, con conseguenze durante la fase di veglia.

Altre patologie come artrite e fibromialgia, caratterizzate da dolore cronico, impediscono il mantenimento del sonno nelle fasi N2 e N3: i pazienti provando dolore tendono a muoversi durante la notte per cercare una posizione più confortevole per favorire il rilassamento dei muscoli e articolazioni. L'attivazione dei nocicettori tuttavia è continua, e la frequenza elevata di questi movimenti tendono a risvegliare il soggetto in modo ripetuto. (Smolensky et al 2011).

Molto rilevanti sono le patologie cardiovascolari e respiratorie: l'insufficienza cardiaca e la broncopneumopatia cronica ostruttiva provocano desaturazioni notturne e dispnea,

causando risvegli notturni conseguenti a meccanismi patologici simili ai soggetti con OSA analizzati in precedenza.
Alterazioni ormonali e, in particolare, della tiroide influenzano anch'esse l'architettura del sonno: l'ipertiroidismo causa ipereccitabilità nervosa e tachicardia, mentre l'ipotiroidismo provoca stanchezza diurna.

Igiene del sonno e fattori comportamentali/ambientali

Oltre a questi fattori vi è una serie di comportamenti, abitudini quotidiane e condizioni ambientali che sarebbe utile adottare non solo per prevenire l'insonnia, ma anche per ottenere una struttura del sonno adeguata a evitare i problemi che si potrebbero avere durante la successiva giornata. L'insieme di queste pratiche viene definito "igiene del sonno".
Le cause comportamentali e ambientali agiscono alterando i segnali zeitgeber[1], mantenendo elevati i livelli di cortisolo e alterando la capacità di entrare nella fase di addormentamento.
Sotto l'aspetto comportamentale è utile consigliare di mantenere le fasi di addormentamento e risveglio in orari che rimangono costanti durante tutto l'arco della settimana, evitare di addormentarsi per troppo tempo durante la giornata o in orari troppo tardivi e di non restare a lungo a letto dopo essersi svegliati.
Inoltre, è sconsigliato assumere caffeina nelle ore serali (questo aspetto verrà discusso successivamente) e pasti abbondanti prima di coricarsi: questa pratica in particolare non solo altera la corretta architettura del sonno, ma può predisporre il soggetto ad altre patologie, come per esempio diabete di tipo 2 e problemi cardiovascolari.
Anche l'assunzione di alcool è dannosa per un corretto riposo notturno. Infatti, viene spesso utilizzato come aiuto per la fase di addormentamento, poiché diminuisce il tempo di latenza del sonno agendo da agonista dei recettori GABA-A, ma altera drasticamente l'architettura del sonno poiché riduce il numero di fasi REM e frammenta il sonno provocando risvegli più frequenti, interrompendo così le fasi di recupero e consolidamento notturno.
Per una corretta igiene del sonno è indicato dormire in una camera buia, priva di stimoli sonori e con una temperatura adatta: infatti ambienti troppo caldi o troppo freddi

[1] qualsiasi tipo di segnale in grado di modificare la fase di una oscillazione biologica endogena e, quindi, di sincronizzare l'orologio biologico che la genera con l'ambiente esterno (ad esempio l'alternarsi di luce e buio).

impediscono il fisiologico calo di temperatura a cui è soggetto il corpo prima dell'addormentamento.
Infine, una pratica molto comune, soprattutto con l'avvento delle nuove tecnologie, è l'utilizzo di dispositivi elettronici dotati di schermo nelle ore serali: questa attività ritarda l'addormentamento attraverso un meccanismo di inattivazione della secrezione di melatonina a livello dell'epifisi. Infatti, a causa della luce blu a onde corte (circa 480nm) emessa dallo strumento, si ha un'attivazione delle cellule gangliari retiniche: queste non sono utili a formare le proiezioni di immagini che verranno trasmesse ai centri specifici del cervello, ma contengono un pigmento fotorecettore chiamato melanopsina sensibile alla luce che, attivandosi, trasmette l'informazione direttamente al nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo. Quest'ultimo svolge un ruolo centrale nella regolazione dei ritmi circadiani, poiché interpreta il segnale della presenza di luce come se fosse necessario svegliarsi: blocca quindi la produzione di melatonina a livello della ghiandola pineale, ritardando ulteriormente la fase di addormentamento.

Tutti i fattori sopra elencati tuttavia non agiscono quasi mai singolarmente: infatti la maggior parte dei casi di insonnia (o di disturbi del sonno) sono il risultato di processi multifattoriali, che si influenzano tra loro aumentando la problematica. Per esempio, un paziente che soffre di OSA può sviluppare ansia pre-addormentamento, usando inoltre dispositivi elettronici la sera nel tentativo di rilassarsi: in uno stesso caso si possono riscontrare tre diversi fattori (medico, psicologico e comportamentale) che influenzano negativamente la corretta fase di sonno.

Sostanze stimolanti: focus sulla caffeina

Una delle sostanze più usate e diffuse in varie culture che può provocare disturbi del sonno è la caffeina.
La caffeina agisce sostituendosi all'adenosina endogena bloccando i recettori A1 a livello cardiaco e A2A a livello vascolare, ingannando il sistema nervoso e diminuendo la percezione della fatica. Tuttavia, l'adenosina continua ad essere prodotta e ad accumularsi: una volta che la caffeina viene metabolizzata e si perde la sua azione (possiede un'emivita che varia da 2 a 12 ore), la grande quantità di adenosina presente provoca un forte calo di energia e un aumento del senso di stanchezza (effetto rebound).

Oltre a questo meccanismo, la caffeina stimola il rilascio di dopamina e noradrenalina, con conseguente miglioramento dell'attenzione, reattività e concentrazione.
La risposta individuale alla caffeina è molto variabile, in funzione di due geni: CYP1A2, che influenza la velocità del metabolismo, e ADORA2A, che determina la possibile sensibilità di un soggetto al rischio di sviluppare disturbi del sonno.
Per descrivere efficacemente i benefici e i disturbi causati dalla caffeina si procede ad un'analisi del suo uso in ambito sportivo: la caffeina ha un duplice effetto positivo sulla performance agonistica, stimolando forza, potenza e resistenza, aumentando lo sprint, l'agilità e il salto, e diminuendo la percezione della fatica o dello sforzo eseguito (RPE). A livello cognitivo aumentano l'attenzione, la concentrazione e la reattività strategica.
Tuttavia, l'assunzione di grandi quantità di caffeina (3-6 mg/Kg) o in momenti sbagliati della giornata (per esempio meno di 6 ore prima del sonno) può portare a vari disturbi, come un aumento della latenza dell'addormentamento, una diminuita efficacia e qualità del sonno e, in caso di evento agonistico, un aumento delle ansie pre-gara. Inoltre, un uso eccessivo e continuo di caffeina può aumentare il rischio di infortuni e diminuire le prestazioni non solo durante l'evento sportivo imminente, ma anche influenzare negativamente la fase di recupero per le successive manifestazioni agonistiche.

CAPITOLO 3 - APPROCCI NUTRACEUTICI E TERAPEUTICI TRADIZIONALI

Ruolo della nutraceutica nell'insonnia

Esistono una moltitudine di nutraceutici con proprietà utili nella terapia dell'insonnia: la loro azione non è mai immediata, ma necessita di un trattamento che deve essere seguito per almeno 2 settimane, con l'assunzione per la maggior parte dei casi circa 30-60 minuti prima di coricarsi.
Si possono classificare in base al meccanismo con cui esplicano la loro azione:

- Produzione di melatonina e regolazione del ritmo circadiano
- Interazione con il sistema GABAergico
- Modulazione dell'*arousal*, sono i così detti adattogeni
- Cofattori e micronutrienti

Regolatori del ritmo circadiano: Melatonina, L-triptofano e 5-HTP

La melatonina è l'ormone fondamentale della regolazione dei ritmi sonno/veglia (ritmo circadiano). La sua sintesi avviene a livello della ghiandola pineale a partire del triptofano, ed è regolata dalla presenza di fonti luminose: come già discusso in precedenza, la luce (anche quella emanata dai dispositivi elettronici) inibisce la produzione di questo ormone, preparando così il corpo al risveglio o mantenendo lo stato di veglia.
È indicata in casi come jet-lag, insonnia e deficit di produzione endogena, a dosaggi che variano solitamente da 1 a 5 mg per avere un effetto ipnotico diretto e assunta 30 – 60 minuti prima di coricarsi. Esistono forme farmaceutiche a rilascio prolungato di 2 mg dispensate solo su presentazione di ricetta medica che vengono usate per insonnia causata non da difficoltà di addormentamento, ma da difficoltà di mantenimento dello stato di sonno.
Seguendo il suo meccanismo di sintesi, possono essere individuati altri due elementi utilizzati come integrazione per questi disturbi: L-triptofano e 5-idrossitriptofano. Quest'ultimo in particolare viene estratto da *Griffonia simplicifolia*, e può essere somministrato a dosi inferiori rispetto al triptofano poiché passa direttamente la barriera ematoencefalica.

Modulatori GABAergici fitoterapici: Valeriana, Melissa e Passiflora

Procedendo con l'analisi, il sistema GABAergico è un bersaglio fondamentale per favorire il sonno: si può procedere con un suo potenziamento o una inibizione dei meccanismi eccitatori che gli si oppongono.

Tra i nutraceutici tradizionalmente più importanti si possono trovare la valeriana, la melissa e la passiflora.

La valeriana possiede un effetto ipnotico-sedativo, favorisce il mantenimento del sonno e ne riduce la latenza. Viene assunta anche per il suo effetto ansiolitico durante il giorno, ma a dosaggi inferiori. Il suo meccanismo d'azione non è completamente chiaro, tuttavia inibisce sia la ricaptazione del GABA, sia il suo metabolismo da parte della GABA transaminasi, con un aumento di questo neurotrasmettitore a livello dello spazio sinaptico. Il suo principio attivo, l'acido valerenico, ha un'azione paragonabile alle benzodiazepine, interagendo direttamente con lo stesso recettore (GABA-A).

La melissa possiede azione soprattutto ansiolitica: viene utilizzata nell'insonnia causata da ansia, come spasmolitico del tratto gastrointestinale e nelle varie situazioni di stress. Contiene acido rosmarinico, che aumenta i livelli di GABA a livello delle sinapsi inibendo la GABA transaminasi.

La passiflora agisce direttamente sui recettori GABA-A sullo stesso sito delle benzodiazepine, ma con affinità recettoriale inferiore e un profilo di sicurezza maggiore. Viene usata per la sua azione sedativa, indicata in insonnia legata a nervosismo. Possiede inoltre un effetto distensivo e spasmolitico sui muscoli del tratto gastrointestinale e genito-urinario.

Farmacoterapia tradizionale: Benzodiazepine (BDZ) e Z-Drugs

Inquadramento clinico e classificazione in base all'emivita

Ad oggi esistono diverse categorie di farmaci ipnotici-sedativi per l'insonnia e per i vari disturbi del sonno. Sono farmaci che possono essere utilizzati (e dispensati) solo su prescrizione medica.
Tra i principali farmaci di questa classe troviamo le benzodiazepine (BDZ) e le Z-drugs, le cui caratteristiche principali sono descritte nella *Tabella 1*.

Caratteristica	Benzodiazepine (BDZ)	Z-drugs
Esempi	Diazepam, lorazepam, alprazolam, triazolam, flurazepam, lormetazepam	Zolpidem, zaleplon, zopiclone, eszopiclone
Struttura chimica	Nucleo benzodiazepinico	Strutture non benzodiazepiniche:
Bersaglio	Recettore GABA-A, sito di legame all'interfaccia α/γ2	Stesso sito di legame delle BDZ
Meccanismo d'azione	Modulatori allosterici positivi: aumentano la frequenza di apertura del canale Cl^- in presenza di GABA	Modulatori allosterici positivi, con lo stesso meccanismo
Selettività per le subunità α	Non selettive (α1, α2, α3, α5)	Relativamente selettive per α1 (zolpidem e zaleplon in particolare); lo zopiclone lo è meno
Effetti farmacologici	Ipnotico, ansiolitico, miorilassante, anticonvulsivante, amnesico	Prevalentemente ipnotico-sedativo; effetti ansiolitici, miorilassanti e anticonvulsivanti scarsi alle dosi terapeutiche
Indicazioni	Insonnia, ansia, attacchi di panico, crisi epilettiche, astinenza alcolica, premedicazione anestesiologica	Insonnia, nel trattamento a breve termine
Effetto sull'architettura del sonno	Riducono il sonno a onde lente (N3) e, in misura minore, il REM	Alterazione minore dell'architettura del sonno

Tabella 1. Confronto tra benzodiazepine e farmaci Z (Z-drugs)

Le benzodiazepine in particolare sono i farmaci "storici" per indurre il sonno, caratterizzati anche da proprietà ansiolitiche, anticonvulsivanti, miorilassanti e anestetiche. Tutte queste caratteristiche però variano in base al tipo di BDZ che viene presa in considerazione.
Sono farmaci ad alto indice terapeutico, con bassa tossicità acuta, e per questo motivo hanno sostituito in clinica altri farmaci come i barbiturici, più tossici.
La loro struttura chimica di base è la 1,4-benzodiazepina, formata quindi da un anello benzenico e un anello diazepinico fusi. Durante anni di ricerca sono state apportate modifiche alla struttura, in particolare al secondo anello citato, per creare farmaci più efficaci e specifici, al fine di diminuire i possibili effetti collaterali.

Tra le benzodiazepine più utilizzate si possono trovare il ALPRAZOLAM (Xanax), BROMAZEPAM (Lexotan), BROTIZOLAM (Dormexin), CLONAZEPAM (Rivotril), DELORAZEPAM (EN), DIAZEPAM (Valium), FLURAZEPAM (Dalmadorm), LORAZEPAM (Tavor), LORMETAZEPAM (Minias), TRIAZOLAM (Halcion o Songar). La *tabella 2* mostra alcuni esempi di come queste vengano divise in base alla loro emivita, che determina la loro durata d'azione: questo è molto importante poiché il medico può prescrivere il farmaco più adatto al paziente in base al disturbo evidenziato, basandosi non sulla potenza assoluta del farmaco, ma valutando il rapporto emivita/indicazione.
Infatti, per pazienti che soffrono di insonnia si tende ad usare farmaci con breve emivita (< 8 ore) per evitare la sedazione diurna; per pazienti con ansia generalizzata invece è necessario un prodotto che possegga un'emivita più lunga per mantenere costanti gli effetti terapeutici senza troppe oscillazioni della concentrazione plasmatica del farmaco.

TIPOLOGIA	ESEMPIO DI BDZ	EMIVITA (ore)
A LUNGA DURATA D'AZIONE	Diazepam	30 – 56
	Flurazepam	47 – 100 (principale metabolita attivo)
A DURATA D'AZIONE INTERMEDIA	Clonazepam	18 – 50
	Bromazepam	10 – 20
A BREVE DURATA D'AZIONE	Lorazepam	10 – 20
	Alprazolam	11 – 15

Tabella 2. Alcuni esempi di Benzodiazepine divise in base alla loro emivita plasmatica

Meccanismo d'azione sui recettori GABA-A

I farmaci ipnotico-sedativi agiscono a livello del recettore GABA, in particolare GABA-A.
I recettori del GABA sono una classe di recettori che presentano il sito di legame per l'acido γ-amminobutirrico (GABA), uno dei più importanti neurotrasmettitori inibitori del sistema nervoso centrale.
Questa classe di recettori si divide in tre tipologie, ma quella di interesse inerente allo studio delle benzodiazepine è il sottotipo GABA-A: è un recettore canale ionotropico situato a livello post-sinaptico, costituito più frequentemente da cinque subunità (due alfa, due beta, una gamma), che permette l'ingresso di atomi di cloro all'interno della cellula iperpolarizzandola.
Le subunità posseggono diverse varianti, che influenzano l'affinità dei farmaci e la conseguente efficacia terapeutica. Di particolare interesse sono le isoforme della subunità alfa: le più importanti sono alfa1, che media gli effetti di sedazione e amnesia, alfa2 e alfa3, che agiscono da ansiolitici e miorilassanti, e alfa5, situato soprattutto in recettori dell'ippocampo, ha effetti clinici su memoria e apprendimento.
Fisiologicamente il GABA si lega al recettore a livello delle subunità alfa e beta, svolgendo la sua azione da agonista endogeno inducendo una rotazione conformazionale che permette il passaggio del cloro, iperpolarizzando il neurone e riducendone di conseguenza l'eccitabilità.
Le benzodiazepine invece si comportano da modulatori allosterici positivi: infatti non agiscono aprendo direttamente il canale, ma aumentando la frequenza di apertura in presenza di GABA. Le benzodiazepine classiche, come per esempio diazepam, lorazepam e alprazolam, non sono selettive per le isoforme alfa citate in precedenza, mentre farmaci Z (zolpidem, zaleplom) sono prevalentemente alfa1-selettivi: questo aspetto è importate per poter capire perché vengono preferiti i farmaci Z per avere un'azione ipnotica-sedativa (*Figura 2*).
In caso di sovradosaggio viene utilizzato il flumazenil, un farmaco che agisce da antagonista competitivo per lo stesso sito di legame delle benzodiazepine, interrompendo così la loro azione.

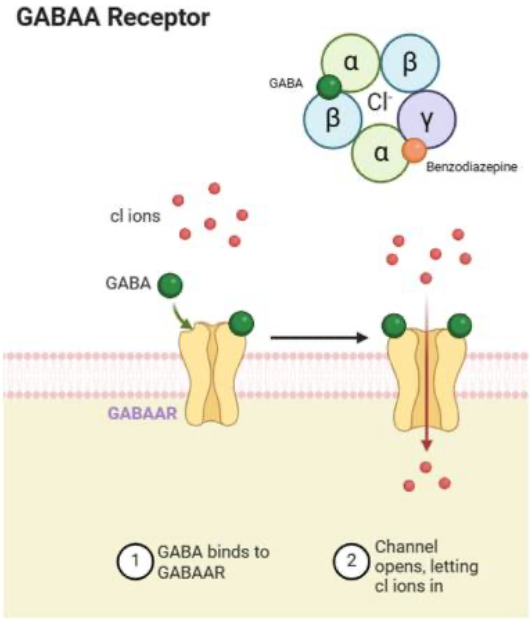


Figura 2. Il recettore GABA-A: disposizione pentamerica delle subunità (2α, 2β, γ) con i siti di legame del GABA (interfaccia α/β) e delle benzodiazepine (interfaccia α/γ). Il legame del GABA (1) apre il canale e permette l'ingresso di ioni Cl^- (2), causando l'iperpolarizzazione del neurone.
Immagine tratta da Zhu et al. GABA and its receptors' mechanisms in the treatment of insomnia

Limiti clinici ed effetti collaterali

Le benzodiazepine possono causare un'eccessiva sedazione e deficit cognitivo dose-dipendenti, che possono manifestare come effetto residuo il mattino successivo. Per evitare o ridurre questo effetto vengono usati farmaci a breve o intermedia durata d'azione, con somministrazioni intermittenti di dosi minime efficaci.
In particolare, i soggetti anziani sono più propensi a sviluppare fenomeni di ipersedazione in quanto eliminano i farmaci più lentamente, sia a causa del rallentamento fisiologico del metabolismo, soprattutto epatico, sia a causa di possibili interazioni con altri farmaci che il paziente può assumere, che si comportano da inibitori o induttori metabolici.
A livello del sistema nervoso centrale si possono avere effetti collaterali acuti:

- sedazione o sonnolenza diurna sono dose-dipendente, e si presentano in modo più evidente nelle prime settimane di terapia;
- atassia, e incapacità motoria, soprattutto con benzodiazepine ad alta potenza (alprazolam per esempio) aggravati da alcool;
- amnesia anterograda: blocco dei recettori a livello dell'ippocampo, impedendo la trasformazione dei ricordi a breve termine. Il midazolam viene utilizzato infatti prima degli interventi chirurgici in fase di sedazione proprio per questo meccanismo;

- confusione e disorientamento: comune negli anziani, può portare ad una successiva diagnosi erronea di demenza;
- disinibizione paradossa: il paziente mostra segni di aggressività e agitazione. Questo effetto è dovuto al blocco dei neuroni inibitori a livello delle aree adibite al controllo del comportamento (come corteccia prefrontale e amigdala).

A livello del sistema nervoso centrale, tuttavia, si possono sviluppare effetti anche in cronico, come deterioramento cognitivo, depressione dell'umore, alterazione dell'architettura del sonno e fenomeni di tolleranza e dipendenza.
La dipendenza può insorgere nell'arco di poche settimane o mesi di assunzione continua della dose terapeutica, e i sintomi da sospensione si manifestano in circa 30-45% dei pazienti: i più comuni sono episodi di ansia acuta, distorsioni percettive, allucinazione, depressione e insonnia rebound.
Inoltre, il fenomeno della dipendenza può insorgere dalla rapida tolleranza che si sviluppa dopo l'assunzione continua di questa tipologia di farmaci: dopo circa 2-4 settimane gli effetti sedativi e ipnotici si attenuano significativamente, portando il paziente a continuare ad assumere il farmaco per tempi prolungati, o, addirittura, aumentare autonomamente la dose alla ricerca degli effetti desiderati.
Si crea così un circolo vizioso che può portare ad un abuso di farmaco e a conseguenti effetti collaterali anche gravi, soprattutto a livello cardiovascolare e respiratorio, come bradicardia riflessa, depressione respiratoria (in particolare in soggetti obesi, con BPCO o in pazienti in politerapia con oppioidi o antipsicotici o antiepilettici)
Eccessiva sedazione dovuta alle benzodiazepine si può manifestare anche a livello neuro-muscolare: incapacità di coordinazione motoria, debolezza muscolare che può portare a perdite di equilibrio con cadute, fratture, incidenti domestici e problemi durante la guida.
Soprattutto nei pazienti anziani anche i dosaggi più bassi possono causare stati confusionali acuti, sonnambulismo o eccitazione paradossa: questi effetti possono portare ad una successiva diagnosi erronea di disturbi neuro-cognitivi, con una possibile futura terapia aggiuntiva che può danneggiare ulteriormente la salute del paziente.

CAPITOLO 4 - STRATEGIE TERAPEUTICHE INNOVATIVE E SISTEMA ORESSINERGICO

Nuove frontiere nella terapia dell'insonnia

Le oressine fanno parte di un sistema di neurotrasmettitori scoperti recentemente, ma che in poco tempo hanno assunto un'importanza fondamentale nell'ambito del meccanismo di regolazione dei ritmi sonno-veglia e di numerose altre funzioni omeostatiche. Si tratta infatti di uno dei pochi casi nella storia della neurofarmacologia in cui, nell'arco di poco più di quindici anni, si è passati dall'identificazione di un nuovo sistema di neuropeptidi all'immissione in commercio di farmaci specificamente progettati per agire su di esso: un percorso particolarmente rapido, che testimonia quanto la comprensione di questo sistema abbia modificato la visione scientifica dei meccanismi alla base del sonno e della veglia.
La loro identificazione risale al 1998, quando due gruppi di ricercatori indipendenti ne rilevarono la presenza, denominandoli in due modi differenti: de Lecea et al. li definirono con il termine ipocretine (HCRT-1 e HCRT-2), unendo il riferimento alla loro localizzazione ipotalamica ("ipo-") e alla loro omologia con la secretina, mentre Sakurai et al., del gruppo di ricerca guidato da Yanagisawa, diedero il nome di oressine (OX-A e OX-B), dal greco "orexis", cioè appetito, poiché inizialmente furono associate ad una potenziale azione svolta a livello della regolazione dell'assunzione di cibo. Infatti, nei primi esperimenti la somministrazione a livello cerebrale di questi peptidi nei ratti ne aumentava in modo significativo il consumo alimentare. Ancora oggi in letteratura i due termini vengono utilizzati come sinonimi: tuttavia "oressina" è l'acronimo più diffuso in ambito farmacologico, tanto da aver dato il nome alla classe di farmaci trattata in questo elaborato.
Eppure, l'importanza delle oressine nell'ambito della regolazione del sonno e nella possibile terapia dell'insonnia divenne evidente tra il 1999 e il 2000, quando due scoperte quasi contemporanee cambiarono radicalmente la prospettiva degli studi. Da un lato, studi eseguiti su topi knockout per il gene codificante questi neurotrasmettitori (Chemelli et al., 1999) dimostrarono che la loro mancanza portava gli animali a sviluppare un disturbo molto simile alla narcolessia umana, con episodi improvvisi di sonno e cataplessia, cioè perdita improvvisa del tono muscolare scatenata da stimoli emotivi. Dall'altro lato, nello stesso anno, Lin et al. identificarono nei cani affetti da narcolessia ereditaria una mutazione del gene codificante il recettore di tipo 2 delle oressine. Successivamente, la ricerca si è concentrata su soggetti umani narcolettici: nel 2000 è stata osservata in questi individui una forte

riduzione (superiore al 90%) dei neuroni oressigeni ipotalamici, e contemporaneamente livelli di ipocretina-1 nel liquido cerebrospinale molto bassi o non rilevabili. Questi dati hanno ulteriormente confermato la funzionalità di questi neuroni nelle patologie legate ai disturbi del sonno, tanto che il dosaggio dell'ipocretina-1 nel liquor è oggi utilizzato come criterio diagnostico della narcolessia di tipo 1. Il razionale che ha portato allo sviluppo dei farmaci trattati in questo elaborato nasce proprio da questa osservazione: se l'assenza di oressine provoca un eccesso di sonno, allora un blocco farmacologico temporaneo e reversibile della loro azione potrebbe favorire l'addormentamento nei pazienti affetti da insonnia.

Fisiologia del Sistema Oressinergico

I neuroni che producono oressine sono localizzati a livello dell'ipotalamo, principalmente nel nucleo ipotalamico laterale (LH), nella zona perifornicale (PeF) e nell'ipotalamo dorsomediale (DMH), e possiedono proiezioni assonali molto diffuse in tutto il sistema nervoso centrale. Si tratta di una popolazione neuronale quantitativamente ridotta (nell'uomo sono presenti circa 50.000 - 80.000 neuroni) che tuttavia riesce ad influenzare l'attività di gran parte dell'encefalo grazie alla notevole estensione delle proprie proiezioni assonali.
Infatti, è stato dimostrato che i neuroni oressigeni proiettano praticamente a tutti i principali nuclei monoaminergici, con interazione diretta con le vie noradrenergiche, serotoninergiche, dopaminergiche, istaminergiche e colinergiche. Tutti questi sono componenti fondamentali del cosiddetto sistema reticolare ascendente attivatore, cioè l'insieme di strutture responsabili del mantenimento dello stato di veglia e dell'attivazione della corteccia cerebrale. Inoltre, le fibre oressigene raggiungono gran parte delle strutture cerebrali del sistema nervoso centrale, come la corteccia cerebrale, il talamo, il sistema limbico e il midollo spinale. Questa particolare distribuzione anatomica pone il sistema oressigeno come un punto di coordinazione fondamentale della maggior parte delle aree cerebrali, capace di integrare segnali di diversa natura (circadiani, metabolici ed emotivi) e di tradurli in un livello di vigilanza adeguato alle necessità fisiologiche dell'organismo.

Oressine e loro identificazione

Le oressine si presentano sotto forma di due isoforme diverse: oressina-A e oressina-B. Presentano tra loro una buona analogia strutturale (circa il 50%), poiché vengono sintetizzate da un precursore comune, la prepro-oressina: si tratta di una proteina costituita da circa 130 amminoacidi (131 nell'uomo) che, attraverso diverse reazioni a livello del reticolo endoplasmatico e dell'apparato di Golgi dei neuroni oressigeni, porta alla formazione dei due peptidi attivi. In particolare, il precursore subisce inizialmente la rimozione del peptide segnale, e successivamente un taglio proteolitico ad opera di enzimi specifici per ottenere peptidi che vanno poi incontro a modificazioni post-traduzionali, come l'amidazione dell'estremità C-terminale, necessarie per la loro completa attività biologica.

L'oressina-A (ipocretina-1, HCRT-1) è un peptide formato da 33 amminoacidi con un peso molecolare di circa 3,5 kDa. Possiede una struttura tridimensionale compatta e stabile dovuta alla presenza di due ponti disolfuro intramolecolari e di un residuo di acido piroglutammico all'estremità N-terminale: questi elementi conferiscono a questa una peculiare resistenza alla degradazione proteolitica rispetto ad altri neuropeptidi. Questa stabilità spiega perché l'oressina-A sia l'isoforma più facilmente dosabile nel liquido cerebrospinale e, di conseguenza, quella utilizzata a scopo diagnostico.

L'oressina-B (ipocretina-2, HCRT-2) invece si presenta come un peptide lineare di 28 amminoacidi, con un peso molecolare di circa 2,9 kDa. L'assenza dei ponti disolfuro la rende più suscettibile alla degradazione proteolitica in vivo, con una emivita inferiore rispetto all'oressina-A.

Caratteristica fondamentale di entrambe le isoforme riguarda l'estremità C-terminale: questa è costituita da due segmenti di forma elicoidale che si ritengono indispensabili dell'interazione recettoriale. In particolar modo, questa regione determina l'elevata affinità di entrambe le oressine per il recettore OX2. Invece la maggior selettività dell'oressina-A per il recettore OX1 è dovuta alla sua caratteristica struttura nella porzione N-terminale, stabilizzata proprio dai due ponti disolfuro; l'oressina-B, non avendo questa conformazione, lega il recettore OX1 con un'affinità da 10 a 100 volte inferiore.

Recettori OX1R e OX2R: localizzazione e trasduzione del segnale

Prendendo in esame in modo più approfondito i bersagli recettoriali, questi fanno parte della famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR), e, come già citato, si dividono in recettore di tipo 1 (OX1R) e di tipo 2 (OX2R), che presentano tra loro un'omologia di sequenza elevata, che raggiunge circa il 64%. Dal punto di vista della trasduzione del segnale, OX1R è accoppiato principalmente a proteine Gq, la cui attivazione stimola la fosfolipasi C con formazione di inositolo trifosfato e diacilglicerolo, aumento del calcio intracellulare e conseguente depolarizzazione della membrana ed eccitazione del neurone bersaglio; OX2R invece può accoppiarsi sia a proteine Gq sia a proteine Gi/o, mostrando quindi un profilo non unitario. Tuttavia, in entrambi i casi l'effetto finale prevalente delle oressine è di tipo eccitatorio. Questi recettori sono presenti non solo a livello del sistema nervoso centrale, ma anche in organi periferici come ghiandole surrenali, reni, tessuto adiposo e intestino: in particolare, a livello surrenale le oressine tendono a stimolare la sintesi di cortisolo (ormone dello stress), mentre a livello gastrointestinale sembrano partecipare alla regolazione della motilità e della secrezione digestiva.

Analizzando invece la loro disposizione a livello del sistema nervoso centrale, il recettore di tipo 1 (che si ricorda presenta una maggiore affinità per l'oressina-A rispetto all'oressina-B) è diffuso maggiormente aree coinvolte nella regolazione emotiva, nella risposta allo stress e nella percezione del dolore.

Il recettore di tipo 2 invece, legando con affinità simile entrambe le isoforme di oressina, costituisce il recettore "non selettivo" del sistema oressigeno ed è distribuito in modo più ubiquitario nel cervello, con una concentrazione particolarmente elevata nell’ipotalamo, sede dei neuroni istaminergici che rappresentano uno dei principali sistemi di promozione della veglia. Proprio questa peculiare localizzazione lo coinvolge maggiormente come mediatore principale nella regolazione degli stati sonno-veglia.

Infatti, si è dimostrato che inibendo farmacologicamente OX2R si ha una promozione più marcata del sonno rispetto all'inibizione di OX1R. Quest'ultimo invece è implicato soprattutto nella regolazione dell'ansia, delle emozioni e dei comportamenti motivati, e il suo blocco isolato non induce in modo diretto l'addormentamento, ma contribuisce a rendere il sonno più stabile quando viene bloccato insieme ad OX2R, soprattutto per quanto riguarda la transizione verso il sonno REM. Questa osservazione è alla base della scelta di sviluppare antagonisti di entrambi i recettori, che verranno descritti successivamente. La *Figura 3* riassume le caratteristiche e i meccanismi appena citati.

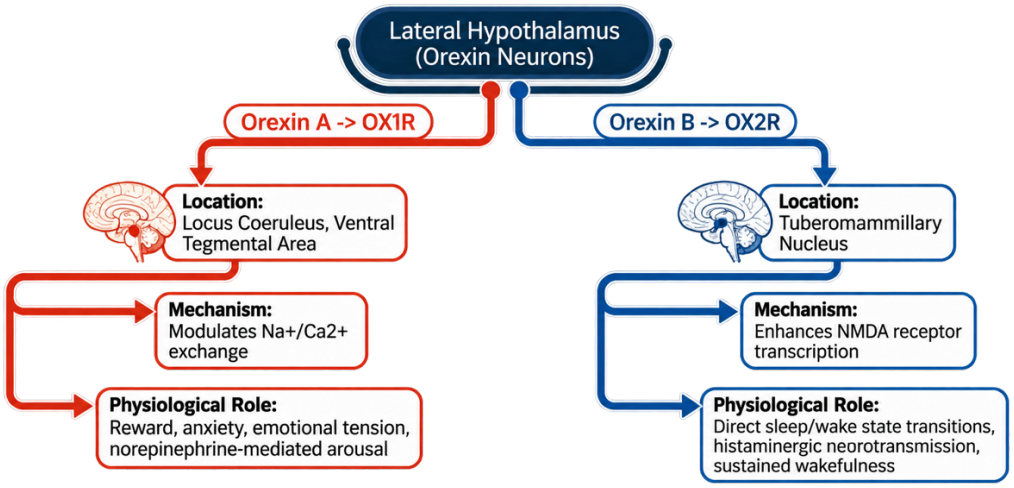


Figura 3. *Le vie di segnalazione di OX1R e OX2R.* Dall'ipotalamo laterale, l'orexina agisce su OX1R (locus coeruleus, area tegmentale ventrale), coinvolto in gratificazione, ansia e arousal noradrenergico. Agisce inoltre su OX2R (nucleo tuberomammillare), coinvolto nella neurotrasmissione istaminergica e nel mantenimento della veglia.

Il modello “Flip-Flop Switch” e la stabilizzazione del ciclo sonno-veglia

L'attività dei neuroni oressigeni è sottoposta a vari stimoli, soprattutto di carattere circadiano: il principale sito di sintesi delle oressine, l'ipotalamo laterale, riceve segnali dal nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo anteriore, considerato "l'orologio biologico centrale" dell'organismo. Il nucleo soprachiasmatico viene a sua volta sincronizzato con il ciclo luce-buio dalle cellule gangliari fotosensibili presenti nella retina a livello oculare, che proiettano direttamente a questo attraverso il tratto retino-ipotalamico (RHT). In questo modo l'attività oressigena risulta elevata durante il periodo di veglia, e studi condotti sui primati hanno mostrato che la concentrazione di oressina nel liquido cerebrospinale aumenta progressivamente nel corso della giornata, raggiungendo i valori massimi verso la fine del periodo di veglia, per poi diminuire durante la notte. Questo andamento, che sembra paradossale, ha un significato fisiologico preciso: con il passare delle ore di veglia si accumula infatti nell'organismo la cosiddetta "pressione omeostatica del sonno" (legata tra l'altro all'accumulo di adenosina), e l'aumento dell'attività oressigena permette di contrastarla, mantenendo uno stato di veglia stabile fino alla sera. Quando il segnale circadiano di luce diurna si riduce, il calo delle oressine lascia libera la spinta verso il sonno, preparando così il soggetto alla fase di riposo.

Inoltre, il sistema oressigeno non opera in modo isolato, ma coopera insieme a tutti i meccanismi regolatori del sonno, ponendosi come "stabilizzatore" del circuito sonno-veglia,

che può essere schematizzato come un "interruttore a due posizioni". Questo modello, denominato anche "flip-flop switch" e proposto da Saper et al. nel 2001, è formato da due gruppi di neuroni che si inibiscono a vicenda: un sistema di nuclei attivatori principalmente noradrenergici, istaminergici e serotoninergici, che stimolano lo stato di veglia, e un sistema inibitore GABAergico che si contrappone a questo promuovendo il sonno. Il vantaggio di un sistema di questo tipo è che, essendo basato su un'inibizione reciproca, tende a rimanere stabilmente in una delle due posizioni e a passare rapidamente dall'una all'altra, evitando stati intermedi prolungati: è per questo motivo che, in condizioni fisiologiche, il passaggio tra sonno e veglia avviene in modo rapido e netto.

Le oressine si pongono nel mezzo, stabilizzando infatti questo circuito fornendo stimoli eccitatori alle strutture che spostano l'equilibrio verso lo stato di veglia, senza tuttavia ricevere un'inibizione altrettanto forte da parte del sistema GABAergico. Si è osservato infatti che una riduzione di questi neurotrasmettitori sposta l'asse sonno-veglia verso lo stato di riposo, mentre una loro totale assenza (come nel caso di pazienti narcolettici) rende il circuito instabile, con passaggio imprevedibile e ripetuto tra uno stadio e l'altro. Questa è la base della narcolessia di tipo 1, caratterizzata infatti da situazioni di sonno improvviso alternato a fasi di veglia, da un sonno notturno frammentato e da perdita del tono muscolare durante la veglia.

Oltre a questi stimoli, il sistema oressigeno è soggetto a diversi segnali metabolici, che lo influenzano in modo significativo. Il glucosio, infatti, svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'attività dei neuroni oressigeni: durante una situazione di iperglicemia, successiva per esempio ad un pasto, si ha un'inibizione di questi neuroni, che favorisce lo stato di sonnolenza. Un meccanismo analogo è svolto da ormoni come la leptina e la grelina, che costituiscono in questo modo un collegamento diretto tra la nutrizione e il sonno, pur agendo in direzioni opposte: infatti la leptina, prodotta dal tessuto adiposo e segnale principale della sazietà, favorisce il riposo inibendo l'attività oressigena. Invece, la grelina, che viene prodotta dallo stomaco durante il digiuno, attiva il sistema oressigeno aumentando la veglia e portando il corpo ad uno stato di eccitazione causato da una situazione di ipoglicemia e "allarme metabolico".

Infine, come citato in precedenza, le oressine hanno un impatto rilevante non solo a livello del ciclo sonno-veglia, ma anche su vari meccanismi endogeni:

- OX1R ha azione sul sistema cardiovascolare con effetti simpaticomimetici, come l'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e vasocostrizione

periferica: questo può essere un fattore che influenza il fisiologico calo pressorio notturno, che si verifica proprio quando l'attività oressigena si riduce;

- Attivazione del sistema di ricompensa, in correlazione con le dipendenze, per l'aumento di dopamina dovuto all'attivazione di OX1R: in modelli animali il blocco di questo recettore riduce la ricerca compulsiva di sostanze d'abuso come alcol, cocaina e oppioidi;
- Controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), con stimolazione del rilascio di CRH e cortisolo, con un aumento di stress e allerta;
- OX2R stimola l'aumento del dispendio energetico metabolico e della termogenesi a livello del tessuto adiposo bruno, contribuendo al mantenimento dell'equilibrio energetico dell'organismo.

L'insieme di queste funzioni permette di comprendere come il sistema oressigeno non sia un semplice "interruttore della veglia", ma un vero e proprio “coordinatore” che adatta il livello di vigilanza alle condizioni ambientali, metaboliche ed emotive del soggetto. Questo aspetto ha una conseguenza diretta anche nell'ambito dell'insonnia: in molti pazienti, infatti, il disturbo non è dovuto ad un'incapacità di generare il sonno, ma ad uno stato di iperattivazione che impedisce all'interruttore di passare nella posizione di riposo. Agire sulle oressine significa quindi intervenire direttamente su questo stato di eccessiva attivazione, piuttosto che indurre una sedazione generalizzata del sistema nervoso centrale.

Antagonisti dei Recettori delle Oressine (DORA e SORA)

Per far fronte ai molteplici limiti ed effetti collaterali delle terapie classiche, negli ultimi anni sono state sviluppate diverse strategie terapeutiche innovative: oltre a quella presa in esame in questo elaborato relativa ai recettori oressigeni e ai DORA, di particolare interesse si possono citare l'agonismo melatoninergico di nuova generazione, la modulazione allosterica positiva selettiva dei recettori GABA-A e la modulazione del sistema endocannabinoide. È importante sottolineare fin da subito che la terapia di prima linea dell'insonnia cronica, secondo le principali linee guida europee, rimane la terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBT-I), che si basa sulla correzione delle abitudini non corrette che il soggetto mette in pratica legate al sonno, mentre la terapia farmacologica si consiglia come supporto a questo approccio o nei casi in cui questo non risulti sufficiente o accessibile.

Gli agonisti melatoninergici agiscono sui recettori MT1 e MT2 a livello ipotalamico: in particolare, l'attivazione di MT1 favorisce l'addormentamento, mentre l'attivazione di MT2 è coinvolta soprattutto nella sincronizzazione dei ritmi circadiani. Non avendo effetti di sedazione residua (molto comuni in altri farmaci), vengono spesso utilizzati negli anziani o nei pazienti con disturbi del ritmo circadiano, come la sindrome da fase di sonno ritardata o i disturbi legati al lavoro a turni. La melatonina con azione a rilascio immediato e a basse concentrazioni (fino a 1 mg) è ampiamente usata in Italia come integratore alimentare, mentre la formulazione a rilascio prolungato è approvata in Europa come farmaco (Circadin, con una concentrazione di 2 mg), indicata per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria nei pazienti di età pari o superiore ai 55 anni: questa ha un meccanismo d'azione peculiare, con il quale si tende a replicare la fisiologica secrezione di melatonina da parte dell'epifisi durante la notte, cercando di mantenere i livelli plasmatici dell'attivo per circa 8 - 10 ore.

Il secondo meccanismo citato prende in esame i modulatori GABA-A selettivi di nuova generazione: come già discusso in precedenza, gli ipnotici GABAergici classici come benzodiazepine e Z-drugs tendono ad avere vari effetti collaterali come sedazione, amnesia e dipendenza, poiché agiscono in modo poco selettivo su questi tipi di recettori. Il recettore GABA-A è infatti un canale ionico formato da cinque subunità, e la composizione di queste subunità varia nelle diverse aree cerebrali, determinando effetti differenti: si ritiene che i recettori contenenti la subunità α1 siano responsabili soprattutto della sedazione, dell'amnesia e in parte della dipendenza, mentre quelli contenenti le subunità α2 e α3 mediano principalmente gli effetti ansiolitici e miorilassanti. Questa nuova categoria di

farmaci, ancora in larga parte in fase sperimentale, tende ad agire attraverso una modulazione allosterica positiva selettiva per specifiche subunità dei recettori GABAergici, in modo da ridurre gli effetti collaterali senza compromettere la loro azione ipnotica.
Infine, la modulazione del sistema endocannabinoide ha effetti sulla promozione del sonno NREM: in particolare, la stimolazione dei recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1) riduce il tempo di addormentamento, andando tuttavia ad inibire il sonno REM. Questo approccio presenta però diversi limiti: sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato, il possibile effetto rebound sul sonno REM alla sospensione e gli effetti psicoattivi legati all'attivazione dei recettori CB. Per questi motivi l'utilizzo dei cannabinoidi nel trattamento dell'insonnia rimane attualmente oggetto di studio e non rappresenta un'indicazione terapeutica consolidata.
Dopo aver illustrato alcune strategie terapeutiche innovative nei confronti dei disturbi del sonno, è utile analizzare nel dettaglio il meccanismo d'azione dei DORA e la loro peculiare attività farmacologica.
Come già citato in precedenza, ciò che rende il sistema oressigeno particolarmente rilevante come bersaglio farmacologico è la presenza di due recettori distinti, OX1R e OX2R, che si trovano distribuiti in diverse parti del corpo e che svolgono funzioni diverse tra loro. Questa differenza apre la possibilità di sviluppare farmaci selettivi per un tipo di recettore rispetto all'altro, con la capacità di modulare specifici aspetti del ciclo sonno-veglia riducendo possibili effetti avversi e agendo in modo mirato, sviluppando terapie personalizzate in base al disturbo del paziente. Il razionale di questo approccio rispetto ai farmaci tradizionali è notevole: invece di aumentare l'inibizione generalizzata dell'intero sistema nervoso centrale, si agisce in modo selettivo su un sistema di attivazione, riducendo il segnale che mantiene il cervello sveglio e lasciando che siano i meccanismi fisiologici del sonno si attivino.
La scoperta e lo studio dei due sottotipi recettoriali diversi hanno orientato la ricerca e lo sviluppo di farmaci che agiscono attraverso due meccanismi d'azione differenti: una classe farmacologica con azione di antagonismo duale, i cosiddetti DORA (dual orexin receptor antagonists) che bloccano entrambi i recettori, e un secondo gruppo di farmaci che agiscono solo nei confronti di OX2R, i cosiddetti SORA (selective orexin receptor antagonists). È utile sottolineare che l'azione verso questo recettore può essere di tipo antagonista, con effetti terapeutici nell'ambito dell'insonnia, e di tipo agonista, per la narcolessia: in quest'ultimo caso l'obiettivo è opposto, cioè sostituire farmacologicamente l'azione delle oressine mancanti nei pazienti che hanno perso i neuroni oressigeni. Alcuni agonisti selettivi di OX2R, come l'oveporexton, sono attualmente in fase avanzata di sviluppo clinico e hanno mostrato risultati molto promettenti nella riduzione della sonnolenza diurna e della cataplessia nei

pazienti con narcolessia di tipo 1. Nella *figura 4* sono illustrati in modo sintetico gli effetti dei DORA e le loro strutture molecolari.

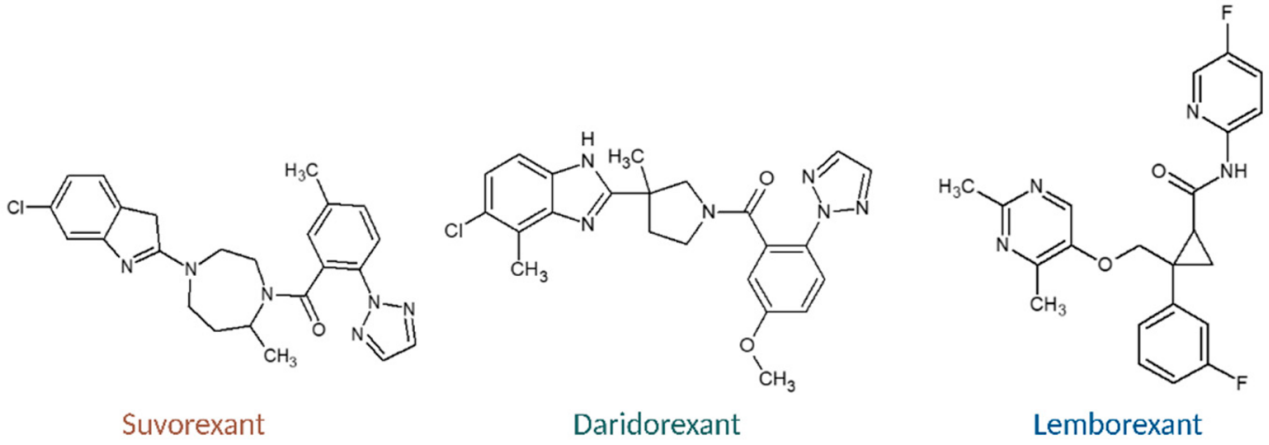


Figura 4. Strutture dei tre DORA presi in esame. Immagine tratta da Żełabowski K, Petrov W, Wojtysiak K, et al. Targeting the Orexin System in the Pharmacological Management of Insomnia and Other Diseases: Suvorexant, Lemborexant, Daridorexant, and Novel Experimental Agents.

Suvorexant e Lemborexant

La prima molecola ad azione antagonista oressigena ad arrivare in clinica è stata il suvorexant, che è stato approvato dalla FDA nel 2014 con dosaggi compresi tra 5 e 20 mg (la dose raccomandata è di 10 mg, da assumere entro 30 minuti prima di coricarsi). Il suvorexant rientra nella classe dei DORA, bloccando con alta affinità e in modo competitivo e reverversibile entrambi i recettori oressigeni, impedendo alle oressine endogene di legarsi a questi: l'inibizione di questo legame impedisce la loro azione eccitatoria soprattutto a livello notturno, dove si verificano improvvise e brevi attivazioni del sistema nervoso che portano ad un parziale o completo risveglio che può durare anche solo pochi secondi, frammentano il sonno e riducendone la capacità ristoratrice.

Dal punto di vista farmacocinetico raggiunge la concentrazione plasmatica massima in circa 2 ore dall'assunzione (tempo che si allunga se il farmaco viene assunto con un pasto ricco di grassi), e presenta un'emivita di circa 12 ore, venendo metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4. Questo può essere visto come un limite, poiché può subire interazioni farmacologiche rilevanti con inibitori e induttori di questo enzima, che in caso di soggetti anziani o in politerapia possono portare a effetti differenti da quelli attesi: tra gli inibitori enzimatici più comuni (che di conseguenza aumentano la concentrazione e prolungano la durata d'azione del farmaco) si possono trovare antimicotici azolici (ketoconazolo),

antibiotici macrolidi (claritromicina), anti-ipertensivi calcio-antagonisti (verapamil) e alimenti (succo di pompelmo); per quanto riguarda gli induttori enzimatici (che quindi accelerano il metabolismo del farmaco riducendone l'efficacia) invece si possono citare le rifamicine (rifampicina), anticonvulsivanti (carbamazepina), corticosteroidi (desametasone) e prodotti naturali (iperico). Viene escreto maggiormente attraverso le feci (circa il 66%) e in minor parte attraverso le urine (circa il 23%), e la sua esposizione aumenta con l'aumento dell'indice di massa corporea: essendo una molecola lipofila, questo fattore può portare ad accumulo a livello del tessuto adiposo in soggetti obesi.

Gli studi che hanno portato all'approvazione del suvorexant hanno dimostrato la sua efficacia durante la fase dell'addormentamento, riducendo i tempi di questo stadio, e soprattutto sul mantenimento del sonno. L'effetto avverso più frequente è risultato la sonnolenza, soprattutto alle dosi più elevate, mentre sono stati segnalati raramente fenomeni come paralisi del sonno.

Successivamente è stato approvato un secondo DORA, il lemborexant, approvato dalla FDA nel 2019 e successivamente in diversi altri Paesi, tra cui Giappone, Canada e Australia, ma non dall'EMA, e quindi non disponibile in Europa. Si distingue dal suvorexant principalmente per la sua emivita più lunga, che varia tra le 17 e le 19 ore in base alla dose somministrata (5 mg o 10 mg), e possiede un'affinità maggiore per il recettore OX2 rispetto a OX1: questo può indicare che utilizzando questo prodotto rispetto al suvorexant si potrebbe avere un effetto più mirato sui meccanismi di promozione del sonno in pazienti soggetti a insonnia. Inoltre, raggiunge la concentrazione plasmatica massima più rapidamente (circa 1 - 3 ore), quindi può essere utilizzato quando è necessaria un'azione ipnotica più immediata. È stato valutato che il lemborexant non possiede effetti negativi sulla respirazione notturna in pazienti affetti da apnea ostruttiva del sonno di grado lieve, analogamente a quanto osservato anche per il suvorexant in pazienti con apnea lieve-moderata. Aspetto molto positivo è il fatto che non siano state osservate variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche clinicamente rilevanti in soggetti di età, sesso ed etnia diversi. Viene metabolizzato anch'esso dal CYP3A4, e deve essere usato con cautela in soggetti con problemi epatici: nei pazienti con insufficienza epatica moderata la dose massima consentita è infatti di 5 mg, mentre il suo utilizzo non è raccomandato in caso di insufficienza epatica grave. Genera inoltre interazioni rilevanti in soggetti che assumono alcol: quest'ultimo aumenta infatti i livelli plasmatici del farmaco, con un successivo peggioramento delle prestazioni cognitive e psicomotorie, e per questo motivo se ne sconsiglia l'assunzione in contemporanea.

Dal punto di vista dell'efficacia, gli studi registrativi SUNRISE-1 e SUNRISE-2 hanno dimostrato che il lemborexant migliora in modo significativo sia l'addormentamento sia il mantenimento del sonno. In particolare, lo studio SUNRISE-1, condotto su soggetti di età pari o superiore ai 55 anni, ha confrontato il lemborexant non solo con il placebo ma anche con lo zolpidem a rilascio prolungato, mostrando un'efficacia superiore a quest'ultimo nel ridurre i risvegli notturni.
Aspetto di rilevante importanza che emerge dagli studi sui DORA, e che ha aperto la strada a nuove frontiere terapeutiche, riguarda i disturbi del sonno associati ai disturbi cognitivi lievi e alla malattia di Alzheimer. Il lemborexant, in particolare, è stato studiato nei pazienti con disturbo del ritmo sonno-veglia associato alla demenza: la lunga emivita e il profilo di sicurezza di questo farmaco rispetto alle benzodiazepine sono risultati particolarmente vantaggiosi in una soggetti fragili sul piano cognitivo, dove un effetto avverso che è necessario evitare è lo stato confusionale diurno provocato dalla maggior parte dei farmaci tradizionali.

Daridorexant: profilo farmacocinetico, studi di Fase III ed efficacia sul funzionamento diurno

Infine, il terzo e più recente rappresentante della classe, sul quale è utile concentrarsi maggiormente, è il daridorexant, approvato sia dalla FDA sia dall'EMA nel 2022, e unico DORA disponibile in Europa con il nome commerciale di Quviviq® a dosi di 25 e 50 mg. In Europa è indicato per il trattamento di pazienti adulti con insonnia caratterizzata da sintomi presenti da almeno 3 mesi e da un impatto considerevole sul funzionamento diurno, e la dose raccomandata è di 50 mg, mentre la dose da 25 mg è riservata a specifiche categorie di pazienti, come quelli con insufficienza epatica moderata o in terapia con inibitori moderati del CYP3A4. Questo farmaco è stato sviluppato con lo scopo principale di ridurre la sonnolenza residua diurna pur mantenendo un'azione ipnotica efficace e adeguata. Questa priorità ha orientato la selezione della molecola già nelle prime fasi di sviluppo preclinico, dove si sono privilegiati composti con emivita più breve ed eliminazione più rapida rispetto agli altri DORA. Presenta una emivita di circa 8 ore, molto inferiore rispetto a quella del lemborexant (tra le 17 e le 19 ore) e inferiore anche a quella del suvorexant (circa 12 ore), il che lo rende teoricamente meno soggetto ad accumulo e a effetti prolungati durante la mattina successiva all'assunzione. Il daridorexant viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con formazione di metaboliti poco attivi o inattivi, e viene eliminato soprattutto

attraverso la via fecale, il che lo rende adatto a soggetti che soffrono di IRC (insufficienza renale cronica). Il picco plasmatico si ottiene circa 1 - 2 ore dopo la somministrazione orale, permettendo un addormentamento rapido, e per questo motivo se ne consiglia l'assunzione entro 30 minuti prima di coricarsi; come altri farmaci di questa famiglia, l'assunzione con un pasto abbondante può ritardare il raggiungimento del picco e quindi l'inizio dell'effetto.

È utile approfondire il razionale che ha portato allo sviluppo del daridorexant: l'insonnia non ha conseguenze solo sul riposo notturno, ma ha ripercussioni sulle attività diurne, con conseguenze anche molto debilitanti, come la difficoltà di concentrazione, la riduzione delle capacità cognitive, l'irritabilità e una diminuita performance lavorativa. Il paradosso dei farmaci ipnotici tradizionali è che spesso, pur migliorando il sonno notturno, peggiorano ulteriormente proprio questi aspetti diurni a causa della sedazione residua. Si è cercato così di sviluppare un farmaco che inducesse lo stato di sonno, con miglioramento della qualità di questo, e che soprattutto venisse eliminato in tempi rapidi così da non protrarre gli effetti ipnotici dopo il risveglio. Per lo sviluppo di questo farmaco sono stati condotti due studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo (Mignot et al., 2022), svolti in parallelo in numerosi centri di Europa, Nord America e Asia, per una durata complessiva di trattamento di circa 12 mesi. In questi studi sono stati trattati circa 1800 pazienti adulti affetti da insonnia cronica (secondo i criteri DSM-5, cioè che presentano difficoltà nella fase di addormentamento e/o nel mantenimento del sonno, per almeno tre notti a settimana e da almeno tre mesi, con conseguenze sul funzionamento diurno). Gli endpoint primari sono stati valutati mediante polisonnografia, cioè la registrazione strumentale dei parametri del sonno, e riguardavano il tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO, "wake after sleep onset") e il tempo necessario per raggiungere il sonno persistente (LPS, "latency to persistent sleep"). Poiché lo sviluppo del farmaco si è concentrato molto sui suoi effetti anche durante la fase di veglia, sono state incluse tra gli endpoint principali scale di misura della funzione diurna, come per esempio l'IDSIQ (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire), un questionario compilato quotidianamente dal paziente che valuta la vigilanza, l'umore e le capacità cognitive durante il giorno.

Questo ha segnato un cambiamento significativo e peculiare nella logica della ricerca, poiché riconosce che nel paziente insonne l'obiettivo finale della terapia non è semplicemente dormire di più, ma sentirsi meglio durante la giornata.

Durante gli studi svolti, la dose da 50 mg ha mostrato riduzioni rilevanti sia del tempo di veglia notturna sia del tempo di addormentamento rispetto al placebo, con un aumento del

tempo totale di sonno riferito dai pazienti e, soprattutto, un miglioramento significativo della sonnolenza diurna, già a partire dal primo mese e mantenuto durante anche il terzo mese. La dose da 25 mg ha evidenziato efficacia inferiore, ma comunque clinicamente rilevante sui parametri del sonno notturno, con profili di sicurezza ancora migliori, pur senza raggiungere un miglioramento statisticamente significativo del funzionamento diurno.
Restando nell'ambito della sicurezza, è rilevante il dato alla conclusione degli studi, cioè a 12 mesi dall'inizio del trattamento: non sono stati evidenziati casi di tolleranza con un uso prolungato di daridorexant, e l'efficacia del farmaco è rimasta stabile per l'intera durata del trattamento. Inoltre, all'interruzione della terapia non si sono osservati insonnia di rimbalzo (effetto rebound) e sintomi di astinenza, il che rende il daridorexant, insieme agli altri DORA, molto più sicuro rispetto ai farmaci GABAergici tradizionali, nei quali si sviluppa tolleranza entro poche settimane dall'inizio della terapia.
Inoltre, gli effetti negativi più comuni che sono stati osservati sono la cefalea, con una frequenza di poco superiore al placebo, la sonnolenza e l'affaticamento, che tuttavia sono stati registrati solo in una piccola percentuale dei soggetti trattati (inferiore al 10% e di poco superiore al placebo per entrambe le dosi). Non sono stati inoltre osservati effetti negativi sulla capacità di guida valutata al mattino successivo all'assunzione, un dato di particolare rilievo pratico per i pazienti in età lavorativa.
Riassumendo, i tre DORA appena citati condividono un meccanismo d'azione comune, ma differiscono per proprietà farmacocinetiche e sfumature cliniche che possono orientare la scelta del farmaco più adatto nel singolo paziente per una terapia maggiormente personalizzata: il suvorexant rappresenta il capostipite della classe, con un'emivita intermedia; il lemborexant, grazie alla sua emivita più lunga, garantisce un effetto più prolungato sul mantenimento del sonno, a fronte di un maggiore rischio teorico di sonnolenza residua; il daridorexant, con la sua emivita più breve, è stato ottimizzato per ridurre al minimo gli effetti del giorno successivo ed è l'unico attualmente disponibile in Europa. Fondamentale, tuttavia, è il fatto che tutti e tre si distinguono dagli ipnotici GABAergici tradizionali per l'assenza di riduzione del sonno a onde lente, indispensabile per il mantenimento di funzioni fisiologiche fondamentali come la funzione immunitaria e il consolidamento della memoria. I DORA inducono un sonno che preserva meglio la sua struttura fisiologica rispetto alle benzodiazepine, avvicinandosi più di qualsiasi altro farmaco disponibile in commercio ad un sonno spontaneo naturale.

Prospettive future: Seltorexant nelle comorbilità depressive

Oltre ai DORA, la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di farmaci in grado di bloccare selettivamente solo OX2R, coinvolto maggiormente nella promozione della veglia, rispetto a OX1R, che invece risulta più coinvolto nei circuiti di ricompensa, motivazione e risposta allo stress. Un esempio di questa categoria farmacologica è il seltorexant, antagonista selettivo di OX2R con una selettività di circa 100 volte rispetto a OX1R e con un'emivita breve, di circa 2 - 3 ore. Questa molecola è attualmente in fase III di sviluppo clinico con un'indicazione terapeutica particolarmente innovativa: il trattamento aggiuntivo del disturbo depressivo maggiore nei pazienti che presentano sintomi di insonnia. Questa indicazione è concettualmente rilevante perché riconosce che l'insonnia nella depressione non è un sintomo accessorio di poca importanza, ma può essere un fattore di mantenimento del disturbo dell'umore stesso: trattare specificamente l'insonnia nel paziente depresso potrebbe potenziare l'efficacia del trattamento antidepressivo e ridurre il rischio di ricadute. Il razionale biologico di questo approccio si collega a quanto descritto in precedenza: nei pazienti depressi si osserva spesso un'iperattività dell'asse dello stress (HPA) e uno stato di iperattivazione, entrambi influenzati dal sistema oressigeno; bloccare selettivamente OX2R permetterebbe quindi di ridurre questo stato di iperattivazione e di normalizzare il sonno senza causare sedazione diurna.

Queste ipotesi sono state confermate da uno studio registrativo di fase III, nel quale il seltorexant, aggiunto alla terapia antidepressiva, ha migliorato in modo significativo sia i sintomi depressivi sia i disturbi del sonno rispetto al placebo. Se confermati dagli studi ancora in corso, questi risultati amplierebbero le indicazioni dei farmaci antagonisti delle orexine non limitandosi solo all'insonnia primaria, ma includendo anche le insonnie che presentano comorbilità con i disturbi dell'umore, che rappresentano una delle aree terapeutiche più sottovalutate in psichiatria.

CAPITOLO 5 - ANALISI COMPARATIVA: DORA VS BENZODIAZEPINE

Come già citato in precedenza, è inevitabile fare un confronto tra i DORA e i farmaci ipnotico-sedativi classici come le benzodiazepine e le Z-drugs (farmaci che agiscono sul recettore GABA-A). Il confronto è necessario non solo per evidenziare i vantaggi della nuova classe farmacologica, ma anche per comprendere in quali situazioni cliniche questi farmaci possano rappresentare una reale alternativa alla terapia tradizionale, e quali siano i limiti che ancora ne limitano l'utilizzo.

Per anni la terapia principale dell'insonnia o, in generale, di tutte le patologie legate alla difficoltà di addormentarsi, di mantenere il sonno e di ottenere un risveglio ristoratore era monopolizzata da farmaci ipnotici tradizionali come benzodiazepine (BDZ) e Z-drugs (zolpidem, zaleplon e zopiclone), che svolgono la loro azione potenziando l'effetto inibitorio del GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale, e aumentando così la sedazione generalizzata del paziente, con conseguenze significative che si ripercuotono anche sulla qualità della vita quotidiana. Questi farmaci sono efficaci nel breve termine, ma presentano una moltitudine di problemi relativi alla sicurezza nell'uso cronico, con tolleranza progressiva e dipendenza sia fisica che psicologica.

Mantenimento dell'architettura fisiologica del sonno (N3 eREM)

La scoperta dei DORA ha portato ad un cambiamento radicale nell'approccio terapeutico nei confronti di queste patologie: invece di modulare positivamente i recettori GABA-A, con potenziamento della sedazione generalizzata, questi farmaci promuovono il sonno inibendo lo stato di veglia, attraverso un "meccanismo fisiologico" che riduce di molto gli effetti avversi che i farmaci tradizionali provocano.

Per poter comprendere maggiormente le differenze tra queste classi di farmaci è utile analizzare un ipnogramma standard dalla durata di 8 ore. L'ipnogramma è la rappresentazione grafica dell'andamento delle fasi del sonno nel corso della notte, ottenuta attraverso la polisonnografia: sull'asse orizzontale è riportato il tempo, mentre sull'asse verticale sono rappresentati i diversi stadi, cioè la veglia, il sonno REM e le tre fasi del sonno non-REM (N1, N2 e N3, quest'ultima corrispondente al sonno profondo a onde lente). In condizioni fisiologiche queste fasi si susseguono in cicli di circa 90 minuti, che si ripetono dalle quattro alle sei volte nel corso della notte. Nella *Figura 5* vengono mostrati tre ipnogrammi differenti:

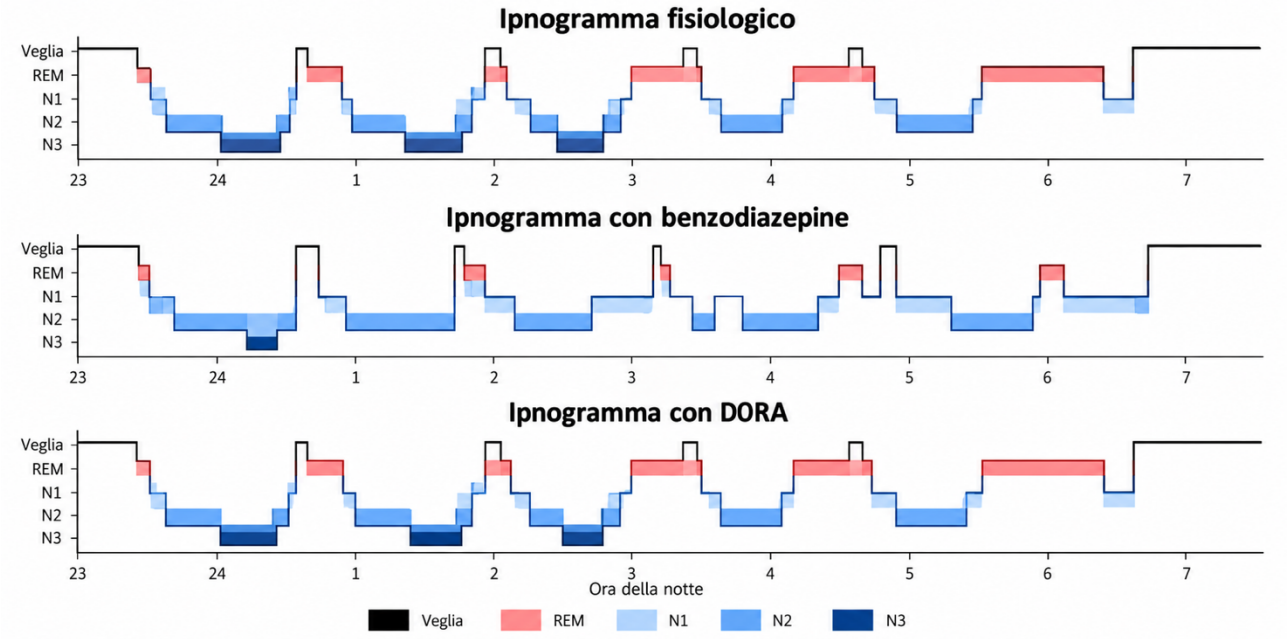


Figura 5. Rappresentazione schematica dell'architettura del sonno fisiologico e delle principali modificazioni associate a benzodiazepine e DORA, elaborata sulla base della letteratura scientifica.

- Nel primo ipnogramma è rappresentato il grafico delle fasi del sonno fisiologicamente sano, con un'alternanza di cicli ben evidenti e con picchi molto netti. Inoltre, si osserva in modo molto chiaro la diminuzione progressiva delle fasi N3, concentrate soprattutto nei primi cicli della notte, mentre vi è un aumento significativo della durata delle fasi N2 e REM nell'ultima parte del grafico, con la comparsa di brevi risvegli fisiologici verso il mattino;
- Il secondo grafico invece mostra gli effetti sul sonno da parte di farmaci GABAergici: si può osservare come il sonno REM e N3 siano drasticamente ridotti, a favore di un prolungamento della fase N2, portando ad un grafico molto più appiattito ed evidenziando un sonno non sano;
- L'ultimo grafico invece rappresenta un ciclo di sonno conseguente all'assunzione di DORA: si può notare da una prima osservazione la forte analogia con il primo ipnogramma, quello relativo al sonno fisiologicamente corretto. Infatti, anche in questo grafico sono presenti picchi ben evidenti e le fasi del sonno sono mantenute (sia di sonno profondo che della fase REM). Si mantiene l'integrità strutturale del sonno sano.

L'alterata distribuzione delle fasi del sonno vista nella terapia con i farmaci convenzionali destabilizza l'architettura naturale del sonno, riducendo non solo il sonno ristoratore, ma aumentando la sonnolenza diurna che ne consegue. Questo è dovuto al fatto che le benzodiazepine e i farmaci Z agiscono provocando una depressione diffusa e non selettiva

del SNC, con conseguenze non solo sulla fase di sonno, ma provocando disfunzioni a livello fisico e mentale. Infatti, la riduzione della fase N3 provoca per esempio un calo del consolidamento mnemonico: durante il sonno a onde lente, infatti, le informazioni acquisite durante il giorno vengono trasferite dall'ippocampo alla corteccia cerebrale, dove vengono immagazzinate come memorie a lungo termine. Il sonno REM inibito o ritardato interferisce invece con la stabilità emotiva, poiché questa fase del sonno è coinvolta nell'elaborazione delle esperienze emotive e nella regolazione dell'umore. Inoltre, l'incremento della fase N2 non deve essere interpretato come un miglioramento della qualità del sonno: il paziente può percepire di aver dormito di più, ma si tratta di un sonno più superficiale, nel quale non si realizzano i processi tipici del vero sonno "ristoratore".

Profilo di sicurezza: tollerabilità, assenza di dipendenza e insonnia di rimbalzo

I DORA presentano numerosi aspetti positivi rispetto ai farmaci tradizionali: prendendo in riferimento i grafici appena visti si può notare come la struttura del sonno risultante dopo la loro assunzione sia quasi sovrapponibile a quella del sonno fisiologico, con conservazione delle fasi REM e N3. Negli studi polisonnografici si osserva anzi un lieve aumento della quota di sonno REM, coerente con il ruolo che il sistema oressigeno svolge nel controllo delle transizioni verso questa fase del sonno, senza tuttavia che questo si traduca in effetti clinici negativi.

Un altro aspetto fondamentale della terapia con questi farmaci innovativi, che sta incrementando il loro utilizzo, riguarda la sicurezza. I DORA presentano tutti un basso rischio di dipendenza sia fisica che psicologica, conseguentemente al fatto che possiedono un profilo di tolleranza peculiare. Infatti, mentre le benzodiazepine sviluppano tolleranza rapida (poche settimane di terapia continuativa), con la necessità di aumentare progressivamente la dose per ottenere lo stesso effetto (dose escalation) e conseguenti effetti avversi anche molto gravi, i DORA non hanno mostrato lo sviluppo di tolleranza negli studi effettuati fino a 12 mesi. La tolleranza alle benzodiazepine si spiega con i cambiamenti adattativi che il recettore GABA-A subisce in seguito alla stimolazione continua, come la riduzione del numero di recettori sulla membrana e la modifica della composizione delle loro subunità, riducendo la propria sensibilità al farmaco stesso. Nel caso dei DORA, invece, il blocco dei recettori oressigeni non sembra indurre adattamenti di questo tipo, e il farmaco mantiene la propria efficacia nel tempo.

Questa differenza comporta inoltre un'altra differenza clinicamente rilevante tra queste due categorie farmacologiche: i farmaci tradizionali presentano una sindrome da sospensione anche molto grave, con fenomeni rebound come ansia, insonnia di rimbalzo, irritabilità, tremori e, nei casi più gravi, convulsioni e deliri. È possibile ridurre questi effetti, ma non eliminarli definitivamente, procedendo con una sospensione graduale della terapia che può richiedere diverse settimane o addirittura mesi: tuttavia, la risposta a questa procedura non è mai certa, ma possiede un'elevata variabilità sia intraindividuale sia interindividuale, con necessità di terapia personalizzata e di continuo monitoraggio. Tutto questo non è stato osservato in modo clinicamente rilevante nei pazienti trattati con i DORA: la loro azione di modulazione di meccanismi fisiologici porta ad una minima o assente sindrome da sospensione, con la possibilità di sospendere la terapia farmacologica anche senza diminuire progressivamente il dosaggio terapeutico. Questo aspetto ha anche un'importante conseguenza pratica: molti pazienti che assumono benzodiazepine da anni continuano la terapia non perché ne abbiano ancora bisogno, ma perché ogni tentativo di sospensione provoca un peggioramento dell'insonnia, creando così un circolo vizioso che i DORA permettono di evitare.

Valutazione della sedazione residua e dell'impatto sulla funzione respiratoria

Un altro aspetto già citato che caratterizza positivamente i DORA, e soprattutto il daridorexant, rispetto alle benzodiazepine riguarda gli effetti diurni: la breve emivita di questo farmaco consente di avere bassi livelli ematici di attivo al risveglio, con conseguente sonnolenza diurna minima e ripercussioni molto limitate sulla vita quotidiana del paziente. Inoltre, l'architettura del sonno rimane inalterata rispetto a quella fisiologica. I farmaci ipnotici tradizionali invece vengono spesso metabolizzati più lentamente (come per esempio il diazepam, che possiede un'emivita plasmatica di circa 20 - 100 ore, con evidente rischio di accumulo), tendendo di conseguenza a provocare in molti pazienti sedazione diurna residua, amnesia, diminuzione delle capacità cognitive e confusione generalizzata. Questi effetti hanno conseguenze pratiche rilevanti: studi condotti su guidatori hanno mostrato che l'assunzione di benzodiazepine a lunga durata d'azione è associata ad un aumento del rischio di incidenti stradali. I soggetti anziani, in modo particolare, sono maggiormente esposti a questi effetti avversi, che possono portare ad un alto rischio di cadute, con fratture e delirium progressivamente sempre più grave.

Oltre ad azioni a livello del SNC, una delle limitazioni maggiori delle benzodiazepine è la depressione della respirazione: l'attivazione dei recettori GABAergici presenti a livello dei centri respiratori del tronco encefalico riduce lo stimolo respiratorio, con conseguente diminuzione dei livelli di ossigeno nel sangue e ipossia durante il sonno. Le conseguenze in pazienti che presentano patologie respiratorie come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o in soggetti obesi possono risultare molto pericolose e gravi. Il daridorexant e gli altri DORA invece, non deprimendo il controllo respiratorio centrale non alterano in modo clinicamente rilevante i parametri di saturazione notturni.

Applicazioni cliniche elettive dei DORA in categorie a rischio

In Italia le benzodiazepine restano tra i farmaci più prescritti e utilizzati (secondo il rapporto OsMed condotto da AIFA, i farmaci che agiscono a livello del SNC occupano una delle prime posizioni per consumi, subito dopo quelli utilizzati per le terapie cardiovascolari e i gastroprotettori), con tassi di uso cronico (cioè superiore ai 3 mesi) che superano il 30% degli utilizzatori, ben oltre le linee guida che raccomandano non più di 2 - 4 settimane per l'insonnia. Questo costituisce un problema non solo di salute pubblica, ma anche di carattere economico per il Sistema Sanitario Nazionale: in modo diretto perché si ha un aumento della spesa legata ai farmaci, e in modo indiretto per i costi legati alle conseguenze del loro uso prolungato, come cadute, fratture, ospedalizzazioni e declino cognitivo. Occorre inoltre considerare che molte benzodiazepine in Italia sono prescritte in classe C, cioè a carico del cittadino, e sono ampiamente disponibili a costi molto contenuti, fattore che ne favorisce ulteriormente l'uso prolungato e spesso non adeguatamente monitorato, anche se la loro prescrizione è ridotta ad un massimo 3 confezioni da ritirare entro 30 giorni dalla prescrizione medica.
Tuttavia, dopo aver mostrato le differenze tra le varie categorie farmaceutiche, e dopo aver analizzato gli effetti collaterali dei farmaci ipnotici tradizionali, è utile valutare gli scenari clinici dove i DORA potrebbero essere utilizzati in sostituzione delle benzodiazepine.

Paziente anziano e fragile

Il primo caso in cui i vantaggi si manifestano con maggior rilevanza in termini clinici ed epidemiologici riguarda l'anziano fragile: è lo scenario più diffuso e che influenza maggiormente le spese sociosanitarie, poiché si stima che i sintomi di insonnia in questa categoria di pazienti siano molto diffusi, con valori che si assestano tra il 40% e il 70% della popolazione di età superiore ai 70 anni. Con l'invecchiamento, infatti, il sonno tende fisiologicamente a diventare più leggero e frammentato, e a questo si aggiungono le numerose patologie croniche e le terapie farmacologiche tipiche di questa fascia di età, che contribuiscono ulteriormente a disturbare il sonno. Il cervello dell'anziano presenta inoltre fisiologicamente una ridotta riserva colinergica e dopaminergica, e somministrando benzodiazepine si causa una ulteriore soppressione GABAergica che può provocare un aumento incontrollato della sedazione e un'alterazione cognitiva. Inoltre, gli effetti dei farmaci sono prolungati nel tempo a causa della fisiologica riduzione del metabolismo epatico tipico del soggetto anziano, e dell'aumento della percentuale di tessuto adiposo, nel quale le benzodiazepine lipofile tendono ad accumularsi. Aumentando costantemente la concentrazione di farmaco si provoca una sequenza di effetti dannosi che portano a conseguenze anche molto gravi: l'attivazione generalizzata dei recettori GABA-A provoca sedazione diurna residua, con ipotonia muscolare e rallentamento dei riflessi che interferiscono con l'equilibrio e possono provocare cadute. Questo può provocare in soggetti anziani fragili, che soffrono di varie patologie come l'osteoporosi, fratture e conseguente ospedalizzazione: studi di coorte hanno evidenziato che i pazienti in terapia prolungata con benzodiazepine sono soggetti ad un rischio di frattura dell'anca superiore di circa il 50% rispetto a soggetti anziani che non utilizzano questi farmaci. La frattura di femore nell'anziano rappresenta un evento particolarmente grave, poiché è associata ad un'elevata mortalità nell'anno successivo e ad una frequente perdita dell'autonomia. Oltre ad un aspetto fisico, tuttavia, questa categoria di pazienti va incontro ad un declino spesso irreversibile che può proseguire con il delirium iatrogeno, sindrome neuropsichiatrica acuta causata o aggravata da un trattamento farmacologico o ospedaliero.

Questa progressiva degenerazione può essere interrotta dai DORA, che bloccando i recettori OX1 e OX2 non vanno a ridurre in modo significativo il tono muscolare e l'equilibrio: infatti gli studi condotti con il daridorexant, nei quali una parte consistente dei pazienti aveva più di 65 anni, non hanno evidenziato un aumento del rischio di cadute né un peggioramento della funzionalità del giorno successivo in questa fascia di età. Per quanto riguarda il

delirium, alcuni studi condotti su pazienti anziani ospedalizzati hanno evidenziato che la somministrazione di suvorexant riduce l'incidenza di questa complicanza rispetto al placebo.

Pazienti con disturbi respiratori (OSAS e BPCO)

Il secondo caso riguarda i soggetti che soffrono di disturbi respiratori durante il sonno, come per esempio i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e dalla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). In particolare, l'OSAS e l'insonnia sono presenti simultaneamente in una elevata percentuale di pazienti: infatti, circa il 30 - 50% dei soggetti che presentano una delle due condizioni è affetto anche dall'altro disturbo. Nel caso della BPCO, questi soggetti mostrano una ridotta funzionalità polmonare, che impedisce un adeguato apporto di ossigeno a livello polmonare, il che porta ad avere una concentrazione plasmatica di ossigeno inferiore ai livelli ottimali (ipossia) e, di contro, un aumento dei livelli di anidride carbonica circolante (ipercapnia). Nel caso dell'OSAS, invece, il problema è di tipo meccanico: durante il sonno i muscoli che mantengono aperte le vie aeree superiori si rilassano, provocando un collasso parziale o completo della faringe e ripetute interruzioni della respirazione. In entrambe le condizioni, la riduzione dell'ossigeno e l'aumento dell'anidride carbonica vengono percepiti da specifici chemocettori che stimolano il sistema nervoso centrale ad aumentare la ventilazione per riportare i livelli di ossigeno e anidride carbonica circolanti a livelli ottimali.
L'assunzione di benzodiazepine comporta in questi pazienti una moltitudine di reazioni avverse: attivando i recettori GABA-A a livello del tronco encefalico riducono la risposta dei chemocettori, provocando conseguentemente ipoventilazione pericolosa anche a basse dosi. Inoltre, questi farmaci, avendo effetti miorilassanti, possono ridurre la contrazione dei muscoli respiratori intercostali e rendere ancora più difficoltosa la respirazione.
I DORA non esercitano effetti miorilassanti sui muscoli respiratori a livello faringeo e toracico, e non alterano in modo clinicamente rilevante i processi di compensazione messi in atto dai chemocettori. Questo è stato confermato da studi specifici: il daridorexant non ha modificato in modo significativo la quantità di apnee notturne e la saturazione di ossigeno rispetto al placebo.

Pazienti con storia di dipendenza da sostanze ed alcol

Terzo caso dove è preferibile usare i DORA rispetto alle BDZ riguarda i soggetti con dipendenza da sostanze, incluso il disturbo da uso di alcol: in questi pazienti è presente solitamente insonnia, ma non è l'aspetto più caratteristico. Il fattore più preoccupante è invece la privazione del sonno causata dall'astinenza, che può portare a ricadute e, nei casi più gravi, ad un uso spropositato di sostanze o farmaci. È noto, infatti, che i disturbi del sonno durante l'astinenza da sostanze possono persistere per mesi, e rappresentano uno dei principali fattori predittivi di ricaduta. Le benzodiazepine tendono a creare dipendenza attraverso due vie: la prima con l'azione diretta sul circuito della ricompensa, poiché legandosi ai recettori GABA-A producendo un aumento significativo di dopamina a livello del centro della ricompensa cerebrale; la seconda invece è dovuta all'effetto ansiolitico. Entrambi questi meccanismi portano sollievo immediato al paziente, ma costringono il soggetto ad assumere nuovamente il farmaco il prima possibile dopo che l'effetto è calato. Nei pazienti che hanno sofferto in precedenza di episodi di dipendenza questi meccanismi sono più sensibili e la risposta dopaminergica dipendente dalle benzodiazepine è molto più amplificata rispetto ai soggetti sani. Inoltre, l'alcol agisce anch'esso sul recettore GABA-A, e per questo motivo esiste una tolleranza crociata tra alcol e benzodiazepine: il paziente alcolista tende a sviluppare più rapidamente tolleranza a questi farmaci e rischia di sostituire una dipendenza con un'altra, oltre al grave rischio di depressione respiratoria in caso di assunzione contemporanea.

I DORA non agendo attraverso queste vie esclude a priori la possibile formazione di fenomeni di tolleranza crociata con sostanze come l'alcol, oltre a non potenziarne l'effetto depressivo sulla respirazione. Anzi, il sistema oressigeno, attraverso il blocco del recettore OX1 vi è una riduzione dei fenomeni di ricaduta: per questo motivo alcuni DORA, in particolare il suvorexant, sono attualmente oggetto di studio non solo per il trattamento dell'insonnia in questi pazienti, ma anche come possibile supporto nel trattamento stesso della dipendenza da alcol e da oppioidi.

Pazienti con malattie neurodegenerative

Un'altra situazione clinica che favorisce la terapia con i DORA nei confronti delle benzodiazepine e delle Z-drugs è rappresentata da soggetti affetti da demenza, soprattutto causata da malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer: è presente, infatti, una comorbidità molto significativa tra demenza e insonnia (studi sottolineano che tra il 25% e il 60% dei soggetti con declino delle funzioni cognitive presenta disturbi del sonno). Sebbene vengano ancora prescritte, le benzodiazepine e le Z-drugs presentano problemi di sicurezza molto elevati in questi pazienti, con un peggioramento delle funzioni cognitive, aumento dei deliri e un'elevata probabilità di caduta causata dalla situazione di stordimento e sedazione.
Questi effetti avversi non sono stati osservati in misura rilevante nei soggetti trattati con i DORA: lo studio clinico condotto da Herring et al. nel 2020 su pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato e insonnia ha dimostrato che il suvorexant migliora la qualità del sonno, aumentando il tempo totale di sonno rispetto al placebo e riducendo i risvegli notturni, senza compromettere ulteriormente le capacità cognitive dei pazienti.
Concentrandoci in modo particolare sui soggetti affetti da malattia di Alzheimer, l'uso dei DORA aumenta la conservazione del sonno a onde lente (fase N3), favorendo l'eliminazione delle sostanze di scarto cerebrali: durante questa fase, infatti, è particolarmente attivo il cosiddetto sistema glinfatico che permette di rimuovere i prodotti del metabolismo neuronale: tra questi rientrano il peptide beta-amiloide e la proteina tau, che rappresentano i principali indicatori di questa patologia neurodegenerativa. Queste osservazioni, pur essendo ancora preliminari, potrebbero in futuro ampliare le indicazioni di uso dei DORA non solo come sintomatici dell'insonnia in soggetti affetti da demenza, ma anche come possibili neuroprotettivi in soggetti a rischio di sviluppare patologie di questo tipo (come, per esempio, il Morbo di Parkinson e la SLA).

Disturbo da Stress Post-Traumatico (PTSD) e compromissione epatica

Un'altra condizione psichiatrica in cui i farmaci ipnotici sedativi tradizionali risultano più problematici rispetto ai DORA è il disturbo da stress post-traumatico (PTSD): si stima che fino al 70 - 90% dei soggetti affetti da questo disturbo soffra di insonnia e di un'alterata qualità del sonno, spesso accompagnata da incubi ricorrenti. Le benzodiazepine non vengono consigliate per questi pazienti dalle principali linee guida, in quanto la soppressione

del sonno REM causata da questi farmaci destabilizza il recupero fisiologico: durante questa fase del sonno, infatti, avviene l'elaborazione dei ricordi a contenuto emotivo, un processo fondamentale per la graduale attenuazione della risposta emotiva al trauma. I DORA, invece, in alcuni studi preliminari hanno evidenziato un miglioramento del sonno e una riduzione degli incubi, senza sopprimere il sonno REM: il razionale di questo effetto risiede nel fatto che nei soggetti affetti da PTSD si osserva uno stato di iperattivazione cronica, nel quale anche l'attività oressigena sembra potenziata, e la sua riduzione permetterebbe di attenuare questo stato di allerta costante che impedisce un sonno rigenerante.

Infine, è utile prendere in considerazione il metabolismo a cui sono sottoposti sia le benzodiazepine sia i DORA: i farmaci di entrambe queste classi vengono metabolizzati a livello del fegato, per la maggior parte attraverso il CYP3A4, il che può essere molto problematico in soggetti affetti da grave insufficienza epatica. In generale le benzodiazepine sono sconsigliate in questi pazienti poiché vi è un aumento considerevole di tossicità, e possono scatenare o aggravare l'encefalopatia porto-sistemica, una sindrome neuropsichiatrica causata dall'accumulo a livello cerebrale di sostanze tossiche, come l'ammoniaca, che il fegato in uno stato di compromissione non riesce più ad eliminare. Anche i DORA subiscono metabolismo epatico, e una disfunzione di questo organo può portare a fenomeni avversi dovuti all'accumulo: per questo motivo il loro utilizzo non è raccomandato in caso di insufficienza epatica grave, mentre in caso di insufficienza moderata è necessaria una riduzione della dose (nel caso del daridorexant, la dose raccomandata scende a 25 mg). Tuttavia, il meccanismo d'azione peculiare di questi farmaci fa sì che l'effetto avverso da accumulo sia solamente un prolungamento della sonnolenza, senza la depressione generalizzata del sistema nervoso centrale e della respirazione che si svilupperebbe con l'accumulo di benzodiazepine. In particolare, il daridorexant rappresenta l'approccio più indicato tra i DORA poiché un suo eventuale accumulo comporta effetti meno prolungati nel tempo, dovuto al fatto che possiede una breve emivita.

CONCLUSIONI

Il percorso di analisi svolto in questo elaborato ha permesso di determinare con chiarezza le ragioni farmacologiche e cliniche alla base della maggior sicurezza che i DORA mostrano rispetto alle benzodiazepine e altri farmaci tradizionali nella terapia dell'insonnia. La differenza sostanziale tra le due classi prese in esame risiede nel meccanismo d'azione: mentre le benzodiazepine agiscono come modulatori allosterici positivi aspecifici del recettore GABA-A, potenziando in maniera generalizzata e non selettiva l'inibizione neuronale, i DORA agiscono in modo specifico sul sistema oressinergico, antagonizzando i recettori OX1R e OX2R e inibendo così l'azione dei neuropeptidi orexina A e orexina B. Questo sistema, che fisiologicamente è uno dei responsabili del mantenimento della veglia, rappresenta un bersaglio molecolare molto più preciso e ideale rispetto al sistema GABAergico, che è invece distribuito in modo ubiquitario nel sistema nervoso centrale.

Questa selettività d'azione comporta la ridotta incidenza di effetti avversi che caratterizza i DORA rispetto alle benzodiazepine. I dati emersi dalla letteratura scientifica analizzata mostrano come i pazienti trattati con antagonisti oressinergici presentino una minore compromissione delle funzioni psico-motorie al momento del risveglio, un rischio ridotto di sedazione residua diurna e una minore probabilità di cadute, aspetto particolarmente rilevante nella popolazione anziana e fragile. Le benzodiazepine, al contrario, sono storicamente caratterizzate da un profilo di rischio più elevato, che include tolleranza farmacologica con necessità di aumentare progressivamente la dose nelle terapie continuative, dipendenza fisica e psicologica e sindrome da astinenza nel caso di sospensione della terapia.

Un elemento di particolare interesse clinico riguarda il profilo farmacocinetico del daridorexant, unico DORA in commercio in Europa, caratterizzato da un'emivita relativamente breve e dall'assenza di metaboliti attivi clinicamente rilevanti in grado di accumularsi in seguito a somministrazioni ripetute. Questa caratteristica riduce in modo netto il rischio di effetti residui durante la fase di risveglio dopo l’assunzione, un problema che invece affligge diverse benzodiazepine ad emivita medio-lunga, responsabili di sonnolenza diurna persistente e compromissione di semplici attività quotidiane, come la capacità di guida. Inoltre, è rilevante l'assenza di fenomeni significativi di sintomi da sospensione alla fine del trattamento, un dato che differenzia in modo deciso il daridorexant dalle benzodiazepine e che ne rafforza il profilo di sicurezza in vista di un utilizzo prolungato.

Va tuttavia osservato che la letteratura relativa ai DORA e al daridorexant in particolare è ancora relativamente recente, il che può comportare dei dati non del tutto definitivi, ma che necessitano di studi di farmacovigilanza a lungo termine per confermare in modo definitivo il profilo di sicurezza migliore che caratterizza questi farmaci.

In conclusione, l'insieme delle evidenze farmacologiche e cliniche esaminate in questo elaborato suggerisce che i DORA, e il daridorexant in particolare, non rappresentano semplicemente un'alternativa terapeutica alle benzodiazepine, ma costituiscono un vero e proprio cambio di paradigma nel trattamento farmacologico dell'insonnia. Il passaggio da una modulazione non mirata e generalizzata del sistema nervoso centrale a un antagonismo selettivo dei recettori dell’oressina consente di ottenere un'efficacia clinica superiore a quella dei farmaci tradizionali, con un profilo di tollerabilità e sicurezza nettamente migliore, in particolare per quanto riguarda il rischio di dipendenza, gli effetti cognitivo-motori residui e la sindrome da sospensione. Per queste ragioni i DORA rappresentano una classe farmacologica particolarmente promettente, che merita ulteriori approfondimenti clinici e un'attenta valutazione da parte del medico nella scelta terapeutica personalizzata del paziente affetto da insonnia.

BIBLIOGRAFIA

[1] American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023 ; 71(7):2052-2081.

[2] Andrillon T. How we sleep: From brain states to processes. Rev Neurol (Paris). 2023 ; 179(7):649-657.

[3] Barateau L, Pizza F, Chenini S, Peter-Derex L, Dauvilliers Y. Narcolepsies, update in 2023. Rev Neurol (Paris). 2023 ; 179(7):727-740.

[4] Bersani FS. Criteri diagnostici: Mini DSM-5. Milano: Raffaello Cortina. 2014 ; p. 197-203.

[5] Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J Sleep Res. 2016 ; 25(2):131-143.

[6] Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? Sleep. 2014 ; 37(1):9-17.

[7] Cardinali DP, Hadid L, Castillo PC, Brown GM. The use of melatonin in Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014 ; 50:349-360.

[8] de Bergeyck R, Geoffroy PA. Insomnia in neurological disorders: Prevalence, mechanisms, impact and treatment approaches. Rev Neurol (Paris). 2023 ; 179(7):767-781.

[9] de Lecea L, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998 ; 95(1), 322-327.

[10] Di Marco T, Djonlagic I, Dauvilliers Y, et al. Effect of daridorexant on sleep architecture in patients with chronic insomnia disorder: a pooled post hoc analysis of two randomized phase 3 clinical studies. Sleep. 2024 ; 47(11):98.

[11] Fagiani F, Baronchelli E, Pittaluga A, et al. The Circadian Molecular Machinery in CNS Cells: A Fine Tuner of Neuronal and Glial Activity With Space/Time Resolution. Front Mol Neurosci. 2022 ; 15:937174.

[12] Gotfried MH, Auerbach SH, Dang-Vu TT, et al. Efficacy and safety of insomnia treatment with lemborexant in older adults: analyses from three clinical trials. Drugs Aging. 2024 ; 41(9):741-752.

[13] Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. Alzheimers Dement. 2020 ; 16(3):541-551.

[14] Leonard CS, Kukkonen JP. Orexin/hypocretin receptor signalling: a functional overview. British Journal of Pharmacology. 2014 ; 171(2):294-313.

[15] Kron JOJ, Keenan RJ, Hoyer D, Jacobson LH. Orexin Receptor Antagonism: Normalizing Sleep Architecture in Old Age and Disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024; 64:359-386.

[16] Kukkonen JP, Leonard CS. Orexin/hypocretin receptor signalling cascades. British Journal of Pharmacology. 2014 ; 171(2):314-331.

[17] Le Bon O. Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle: a review on competing concepts. Sleep Med. 2020 ; 70:6-16.

[18] Lin L, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell. 1999 ; 98(3):365-376.

[19] Mieda M, Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system. Progress in Brain Research. 2016 ; 231:1-25.

[20] Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Neurol. 2022 ; 21(2):125-139.

[21] Mogavero MP, Silvani A, Lanza G, DelRosso LM, Ferini-Strambi L, Ferri R. Targeting Orexin Receptors for the Treatment of Insomnia: From Physiological Mechanisms to Current Clinical Evidence and Recommendations. Nat Sci Sleep. 2023 ; 15:17-38.

[22] Nelson KL, Davis JE, Corbett CF. Sleep quality: An evolutionary concept analysis. Nurs Forum. 2022 ; 57(1):144-151.

[23] Rodgers RJ, Ishii Y, Halford JC et al: Orexins and appetite regulation. Neuropeptides. 2002 ; 36(5):303-25.

[24] Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2019 ; 2(12):e1918254.

[25] Salame A, Mathew S, Bhanu C, et al. Over-the-counter products for insomnia in adults: A scoping review of randomised controlled trials. Sleep Med. 2025 ; 129:219-237.

[26] Salin-Pascual R, Gerashchenko D, Greco M, Blanco-Centurion C, Shiromani PJ. Hypothalamic regulation of sleep. Neuropsychopharmacology. 2001 ; 25(5 Suppl):S21-S27.

[27] Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci. 2007 ; 8(3):171-181.

[28] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998 ; 92(4):573-585.

[29] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005 ; 437(7063):1257-1263.

[30] Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011 ; 51:243-266.

[31] Silva H, Del Coso J, Pickering C. Caffeine and Sports Performance: The Conflict between Caffeine Intake to Enhance Performance and Avoiding Caffeine to Ensure Sleep Quality. Sports Med. 2025 ; 55(7):1579-1592.

[32] Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. Annu Rev Neurosci. 2002 ; 25:283-313.

[33] Taylor MM, Samson WK. The other side of the orexins: endocrine and metabolic actions. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 ; 284(1):E13-E17.

[34] Wu X, Xue T, Chen Z, Wang Z, Chen G. Orexin Receptor Antagonists and Insomnia. Curr Psychiatry Rep. 2022 ; 24(10):509-521.

[35] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 ; 342(6156):373-377.

[36] Yang M, Chen Q, Meng Z, Gu X, Bai C. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Insomnia: Mechanisms and Intervention Strategies. Life. 2026 ; 16(4):583.

[37] Żełabowski K, Petrov W, Wojtysiak K, et al. Targeting the Orexin System in the Pharmacological Management of Insomnia and Other Diseases: Suvorexant, Lemborexant, Daridorexant, and Novel Experimental Agents. Int J Mol Sci. 2025 ; 26(17):8700.

SITOGRAFIA

[1] Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. (2022). QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg e 50 mg compresse rivestite con film: Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Commissione europea. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251110167521/anx_167521_it.pdf - consultato in data Aprile 2026.

[2] Crasto AM PhD. Daridorexant. New Drug Approvals. Published January 20, 2022. https://newdrugapprovals.org/2022/01/20/daridorexant/ - consultato in data Aprile 2026.

[3] contributori di Wikipedia. Daridorexant. Wikipedia. Published February 27, 2026. https://it.wikipedia.org/wiki/Daridorexant - consultato in data Aprile 2026.

[4] Quviviq | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). Published March 12, 2026. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq - consultato in data Aprile 2026.

[5] Randi DottSI. Benzodiazepine. Published February 26, 2025. https://www.my-personaltrainer.it/salute/benzodiazepine.html - consultato in data Aprile 2026.

[6] contributori di Wikipedia. Oressina. Wikipedia. Published June 16, 2026. https://it.wikipedia.org/wiki/Oressina - consultato in data Luglio 2026.

[7] Randi DottSI. Daridorexant e insonnia: quando si usa e meccanismo d'azione. Published August 27, 2026. https://www.my-personaltrainer.it/benessere/daridorexant-insonnia.html - consultato in data Settembre 2026.