

I farmaci per l'insonnia

Alice Restelli, Luca Pasina

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato

Riassunto

Nonostante le linee guida raccomandino da anni la terapia cognitivo-comportamentale come primo intervento nel trattamento dell'insonnia, l'utilizzo smodato e improprio di farmaci ipnotico-sedativi è un'emergenza ancora attuale specie nell'anziano. Nella popolazione anziana, frequentemente soggetta a comorbidità e politerapia, l'impiego di benzodiazepine e analoghi può compromettere lo stato di salute. Un altro campanello d'allarme è il crescente impiego *off label* del trazodone, un farmaco in realtà antidepressivo, che ha un profilo rischi-benefici tutt'altro che favorevole.

I farmaci per l'insonnia sono spesso utilizzati in maniera inappropriata, come dosi e durata, rispetto a quanto riportato dalle indicazioni terapeutiche, di qui la necessità di intraprendere un'adequata revisione della necessità del trattamento e di mettere in atto una deprescrizione.

Luglio 2025

© 2025 COSIsiFA

Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.

Introduzione

Con l'invecchiamento si assiste a un cambiamento nell'architettura del sonno, per cui gli anziani sono più esposti al rischio di sviluppare un'insonnia. Questo disturbo è caratterizzato da una riduzione della qualità o della durata del sonno, condizioni che possono perdurare nel tempo, cronicizzandosi, con conseguenze non trascurabili sulla qualità di vita.¹ Sebbene le ultime linee guida emanate dall'American Academy of Sleep Medicine sulla gestione dei disturbi del sonno raccomandino come primo approccio per il trattamento dell'insonnia la terapia cognitivo-comportamentale, a causa di una scarsa disponibilità di clinici adeguatamente preparati e di risorse da investire, l'intervento farmacologico rimane tuttora quello più adottato e diffuso. In Italia le benzodiazepine ad azione ipnotico-sedativa e i loro analoghi non-benzodiazepinici, noti come farmaci Z (zolpidem, zopiclone e zaleplon), sono indicati per il trattamento a breve termine dell'insonnia. Il loro corretto impiego prevede un'assunzione per periodi di 2-4 settimane, alternate a periodi di sospensione, per via della capacità di provocare tolleranza (riduzione della risposta terapeutica con conseguente necessità di aumento della dose per ottenere il medesimo effetto) e dipendenza (bisogno psichico o fisico di assumere il farmaco in maniera compulsiva, ripetuta e quantitativamente eccessiva).

Il decorso del trattamento porta sovente a un utilizzo improprio, sia in termini di dosi sia di durata, fino a divenire scorrettamente un uso cronico.

A questo problema si aggiunge il crescente impiego *off label* di farmaci antidepressivi con proprietà sedative, come il trazodone, ritenuto "più sicuro" rispetto alle benzodiazepine e simili perché non sviluppa dipendenza, ma che in realtà aumenta il rischio di effetti indesiderati gravi nell'anziano, come ipotensione ortostatica, cadute e fratture.

Considerando la fragilità dell'anziano, spesso soggetto a comorbidità e politerapia, un utilizzo protratto nel tempo di queste classi di farmaci – in assenza di solide evidenze di efficacia e sicurezza – lo espone oltre modo a un aumento delle possibili interazioni farmacologiche e di eventi avversi gravi, come un accelerato decadimento cognitivo, il rischio di cadute e le conseguenti fratture.

I dati

Il maggior consumo dei farmaci ipnotico-sedativi riguarda la popolazione anziana, che è più predisposta ad avere disturbi del sonno. Secondo le ultime rilevazioni OSMED, in Italia, le benzodiazepine ad azione ipnotico-sedativa, rappresentano la terza categoria terapeutica per

consumo di farmaci ad acquisto privato, con un costo annuo di circa 140 milioni di euro.² La spesa per i farmaci Z si aggira invece intorno agli 83 milioni di euro, trainata dallo zolpidem (circa 80 milioni).³

Con l'avanzare dell'età si riscontra una pericolosa crescita delle prescrizioni di benzodiazepine, che può interessare fino al 30% degli anziani con età superiore agli 80 anni, e delle dosi giornaliere, dovuta talvolta all'utilizzo contemporaneo di due o più benzodiazepine. La tendenza a prolungare la durata del trattamento è il fenomeno di uso inappropriato più preoccupante, tanto che alcuni studi indicano come l'assunzione degli ipnotico-sedativi negli anziani superi mediamente le 30 settimane.

Per i farmaci impiegati *off label*, ovvero quei principi attivi impiegati per una indicazione diversa da quelle autorizzate dagli enti regolatori, stimare i consumi e la spesa è complicato. Studi condotti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) evidenziano come le benzodiazepine siano tra i farmaci più utilizzati e che la percentuale di residenti anziani trattati in maniera non appropriata a causa dell'utilizzo protratto cronicamente superi il 50%.⁴ In questo ambito assistenziale è stato inoltre rilevato un impiego di trazodone a basse dosi, usato impropriamente per l'insonnia, che riguarda il 50% dei residenti, indice di un consumo massiccio e in continua crescita.⁵

La questione

Tra i farmaci utilizzati per l'insonnia, l'uso improprio delle benzodiazepine è un problema particolarmente rilevante, soprattutto nella popolazione anziana, nella quale solo un terzo delle prescrizioni risulta appropriato. A questo si aggiunge il crescente impiego del trazodone, anch'esso oggetto di preoccupazione a livello globale.

Sebbene i benefici delle benzodiazepine e dei farmaci Z sull'aumento del tempo totale di sonno e sulla riduzione dei risvegli notturni siano documentati, questi tendono a manifestarsi solo nelle prime 2-4 settimane di trattamento. Tuttavia, nonostante tali farmaci siano indicati per un uso temporaneo, le terapie spesso si protraggono per lunghi periodi, trasformandosi in un uso cronico scorretto, in assenza di una regolare revisione terapeutica e di un'adeguata strategia di deprescrizione.

Effetti come tolleranza, dipendenza, misuse e abuso sono ampiamente segnalati dalla letteratura scientifica in relazione all'uso delle benzodiazepine e dei farmaci analoghi. Secondo criteri riconosciuti per l'identificazione delle prescrizioni potenzialmente inappropriate nell'anziano, come i criteri di Beers e START/STOPP, tali farmaci sono sconsigliati nell'anziano

per la scarsa efficacia a lungo termine e per l'elevato rischio di eventi avversi gravi.⁶ L'inappropriata propensione all'uso di questi farmaci rende l'anziano particolarmente vulnerabile a eventi avversi gravi, quali depressione respiratoria, confusione mentale, cadute, fratture, ospedalizzazioni e un più rapido declino cognitivo. Le raccomandazioni dei criteri di Beers, infatti, sconsigliano la somministrazione concomitante di più farmaci attivi sul sistema nervoso centrale – come oppioidi, antipsicotici, antidepressivi e antiepilettici – poiché l'interazione tra loro aumenta significativamente il rischio di complicanze gravi. Il rischio di effetti indesiderati associati alle benzodiazepine e simili, legati a fenomeni di dipendenza, misuse e abuso, è confermato dalle numerose segnalazioni di sospette reazioni avverse giunte all'EMA tra il 2003 e il 2017.

Deve essere infine sottolineato che la FDA ha recentemente approvato l'impiego a lungo termine (fino a sei mesi) dello zolpidem negli adulti sotto i 65 anni, escludendo esplicitamente la popolazione anziana dalle indicazioni approvate.^{7,8}

La poca chiarezza sull'efficacia e la sicurezza nel lungo termine di queste classi di farmaci ha portato negli anni a cercare nuove terapie per fronteggiare l'insonnia. Tra queste si è diffuso sul territorio l'impiego *off label* del trazodone a basse dosi, principio attivo con spiccate proprietà sedative, impiegato con scarso successo nella depressione maggiore. Erroneamente indicato come alternativa "più sicura" per l'assenza degli effetti di dipendenza, il trazodone messo a confronto con le benzodiazepine ha un profilo rischio-beneficio equiparabile, a causa del rischio di cadute e fratture. Per la carenza di prove sulla sua efficacia, né la FDA né l'EMA hanno approvato l'uso del trazodone per il trattamento dell'insonnia.

Dalla letteratura

La maggioranza degli studi clinici ha analizzato l'assunzione di ipnotico-sedativi per periodi ridotti, generalmente tra le 2 e le 18 settimane di terapia, non nell'impiego cronico e prolungato che riguarda nella realtà clinica una buona porzione degli utilizzatori. Inoltre la scarsa rappresentanza della popolazione anziana negli studi clinici, malgrado l'insonnia li coinvolga prevalentemente, sottolinea l'esigenza di ottenere informazioni più complete e approfondite in termini di efficacia e sicurezza nell'anziano che assume questi farmaci per lunghi periodi. L'utilizzo di ipnotico-sedativi, data la sinergia di molteplici fattori di predisposizione negli anziani, aumenta il rischio di cadute e relative fratture. Mettendo a confronto utilizzatori cronici di benzodiazepine con pazienti che hanno sospeso la terapia con questi farmaci, a distanza di un anno chi aveva interrotto la terapia aveva un minor rischio di cadute, suggerendo che i benefici

della deprescrizione non siano immediati, ma siano duraturi.⁹

Se si confrontano, invece i nuovi utilizzatori di benzodiazepine e trazodone, questi hanno un rischio analogo di eventi avversi già nei primi 90 giorni di assunzione. Inoltre, con il trazodone, indipendentemente dall'età e dalla compromissione psichico-fisica del paziente, si ha un maggior rischio di ipotensione ortostatica (riduzione della pressione sanguigna immediatamente successiva al mettersi in piedi), che pure si associa di per sé a un aumento del rischio di avere sincopi e cadute.⁵⁻¹⁰

Uno studio condotto su utilizzatori di trazodone, confrontati con placebo, ha inoltre evidenziato come i benefici oggettivi sull'insonnia – sebbene presenti, ma modesti – non sempre si traducano in un miglioramento soggettivamente percepito. In particolare, l'assunzione di trazodone comporta un aumento del tempo totale di sonno (circa 30 minuti) e una riduzione dei risvegli notturni, ma questi risultati non sembrano sufficienti a raggiungere una soddisfazione significativa. Ciò è in parte attribuibile all'elevata incidenza di effetti collaterali, che influenzano negativamente la valutazione complessiva del trattamento da parte del paziente e ne favoriscono l'abbandono.¹¹

Ricadute pratiche

Insieme alle ricadute negative percepite nelle ore diurne, come stanchezza, sonnolenza, stress e difficoltà nel concentrarsi, l'insonnia può portare a un aggravamento di condizioni patologiche o sociali preesistenti: può peggiorare uno stato di depressione; indurre un peggioramento nei disturbi comportamentali degli anziani affetti da demenza; portare a una condizione di isolamento sociale.¹ Nella popolazione anziana, la più spiccata propensione agli eventi avversi, le comorbidità e la politerapia impongono una maggiore attenzione nella scelta del trattamento per non compromettere ulteriormente il quadro clinico, spesso precario. L'automedicazione tramite rimedi naturali per l'insonnia, come integratori a base di valeriana o melatonina, è spesso tra le prime opzioni considerate da chi soffre di disturbi del sonno, anche se mancano prove a supporto di una loro reale utilità. La melatonina può contribuire, per esempio, a ristabilire i ritmi circadiani grazie a una lieve azione cronobiologica, ma, a prescindere dal profilo di sicurezza favorevole, gli studi sull'efficacia non rilevano benefici apprezzabili.¹² Considerando le terapie farmacologiche autorizzate, i rischi dovuti all'assunzione prolungata di benzodiazepine e analoghi a fronte dell'assenza di benefici impongono di valutare con attenzione l'appropriatezza della prescrizione e, nei casi utilizzo cronico, di avviare un processo di deprescrizione. Nonostante i medici siano a conoscenza dei rischi intrinseci all'assunzione di

benzodiazepine e dei benefici dovuti alla loro interruzione, il processo di deprescrizione viene considerato difficoltoso e spesso viene rimandato, anche per le resistenze da parte del paziente. Nell'utilizzatore cronico la sospensione della terapia richiede un costante monitoraggio da parte del personale sanitario e va fatta con una riduzione progressiva delle dosi per evitare la ricomparsa dei sintomi o episodi di astinenza. La sospensione del trattamento farmacologico comporta un duplice risparmio: per il cittadino, che non deve più sostenere i costi della prescrizione, e per il sistema sanitario, grazie alla riduzione della spesa legata a ricoveri e complicanze evitabili. Tuttavia, il controllo continuo della riduzione delle dosi sembra essere uno degli ostacoli principali alla deprescrizione, spesso resa difficile dalla carenza di tempo e di personale nelle strutture sanitarie, oltre che dalla riluttanza dei pazienti a interrompere la terapia per timore della ricomparsa dei sintomi.¹³ È stato però dimostrato che un paziente anziano adeguatamente informato sui rischi e sui benefici degli ipnoinducenti e sulle possibili alternative, anche non farmacologiche, sia più disponibile a interrompere l'assunzione del farmaco.

Gli interventi mirati al paziente, come le tecniche comportamentali, offrono diversi vantaggi: sono economici, facilmente integrabili nella pratica clinica e risultano efficaci anche in presenza di comorbidità o politerapia. Per queste ragioni le linee guida internazionali li raccomandano come trattamento di prima scelta per l'insonnia. In particolare le terapie cognitivo-comportamentali per l'insonnia hanno l'obiettivo di ristabilire abitudini sane, da applicare durante il giorno e prima di coricarsi, per favorire un sonno fisiologico e ristoratore. Tra i principali interventi dell'approccio cognitivo-comportamentale rientra l'igiene del sonno, che prevede l'adozione di comportamenti come:

- evitare sonnellini e caffeina dopo mezzogiorno, pasti abbondanti, esercizio fisico intenso, alcol e fumo nelle due ore precedenti il sonno
- mantenere orari regolari per andare a dormire e svegliarsi
- limitare il tempo trascorso a letto alle sole ore destinate al riposo.

Queste tecniche, sebbene possano causare disturbi transitori come sonnolenza o affaticamento diurno nelle prime settimane, risultano complessivamente più sicure e ben tollerate rispetto ai trattamenti farmacologici con ipnotico-sedativi. Oltre a un alto grado di soddisfazione da parte dei pazienti, la terapia cognitivo-comportamentale comporta benefici clinici significativi anche nel lungo periodo: riduce della metà il tempo necessario per addormentarsi, riduce il tempo trascorso svegli durante la notte e aumenta il tempo totale di sonno fino a 50 minuti. Nei 6-12

mesi successivi all'intervento, tra il 50 e il 60% delle persone che rispondono positivamente alla terapia mantiene la remissione dell'insonnia.¹²

I trattamenti cognitivo-comportamentali rappresentano quindi l'alternativa terapeutica più sicura e appropriata per la gestione dell'insonnia nella popolazione anziana, grazie ai benefici documentati sulla qualità del sonno, alla buona tollerabilità e alla quasi totale assenza di effetti avversi, soprattutto nel lungo periodo.

Bibliografia

1. Cohen Z, Eigenberger P, et al. Insomnia and other sleep disorders in older adults. *Psychiatr Clin North Am* 2022;45:717-34. [ooo](#)
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). 2024. Rapporto OsMed 2023 “L’uso dei Farmaci in Italia”. [ooo](#)
3. Airagnes G, Pelissolo A, et al. Benzodiazepine misuse in the elderly: risk factors, consequences, and management. *Curr Psychiatry Rep* 2016; DOI:10.1007/s11920-016-0727-9. [ooo](#)
4. Bourgeois J, Elseviers M, et al. Sleep quality of benzodiazepine users in nursing homes: a comparative study with nonusers. *Sleep Med* 2013;14:614-21. [ooo](#)
5. Bronskill S, Campitelli M, et al. Low-dose trazodone, benzodiazepines, and fall-related injuries in nursing homes: a matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1963-71. [ooo](#)
6. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023;71:2052-81. [ooo](#)
7. Klugherz L, Kolla B, et al. Pharmacological treatments for insomnia. *Current Sleep Medicine Reports* 2023;9:265-73. <https://doi.org/10.1007/s40675-023-00265-6> [ooo](#)
8. Scharner V, Hasieber L, et al. Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2022; DOI:10.1186/s12877-022-02757-6. [ooo](#)
9. Schindler N, Zepel L, et al. Fall outcomes in older adults following benzodiazepine/Z-drug discontinuation: a retrospective cohort study in an academic Health System. *Drugs Aging* 2024;41:809-19. [ooo](#)
10. Rivasi G, Capacci M, et al. Trazodone and risk of orthostatic hypotension, syncope and falls in geriatric outpatients with hypertension. *Drugs Aging* 2025;42:373-80. [ooo](#)
11. Kokkali M, Pinioti E, et al. Effects of trazodone on sleep: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2024;38:753-69. [ooo](#)
12. Perlis M, Posner D, et al. Insomnia. *Lancet* 2022;400:1047-60. [ooo](#)
13. Shapoval V, de Saint Hubert M, et al. Barriers to deprescribing benzodiazepines in older adults in a survey of European physicians. *JAMA Netw Open* 2025; DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.59883. [ooo](#)

Legenda

- ○ ○ assenza di conflitti di interesse
- ○ ○ presenza di lievi conflitti di interesse
- ● ○ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- ● ● presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- ND conflitti non dichiarati