

VALERIANA, PASSIFLORA E BIANCOSPINO A RILASCIO DIFFERENZIATO¹

Studio clinico vs Benzodiazepine nei disturbi del sonno

Francesco Di Pierro*, Alberto Callegari[^], Giuliana Rapacioli^{^^}, Sabrina Nervi[°], Michele Attolico[#]

*Direttore Scientifico, Velleja Research - Pontenure (PC) e Presidente Comitato Scientifico SIIT, Trezzano S/N (MI)

[^]Responsabile Sviluppo, Velleja Research - Pontenure (PC)

^{^^}Segretario Comitato Scientifico, Ass. Italiana Omeopatia di Risonanza (AIOR), Piacenza

[°]Responsabile Poliambulatorio Ginecologia, Urologia ed Endocrinologia, Milano

[#]Casa di Cura Accreditata, Bari

Parole chiave Valeriana officinalis Passiflora incarnata Crataegus oxyacantha Insonnia Benzodiazepine

INTRODUZIONE

La *Fatal Familial Insomnia* (FFI) è una rarissima malattia genetica che impedisce a chi ne è portatore di dormire. L'assenza di sonno legata alla FFI è drammatica e conduce alla morte il soggetto. Nel libro *The family that couldn't sleep* Max TD narra la storia di un medico italiano morto nel 1765 che, secondo le sue indagini, sarebbe il primo portatore della mutazione genetica (il cosiddetto paziente zero) e ne ricostruisce il percorso attraverso le generazioni fino agli anni '80 (1).

L'insonnia, al di là della problematica da FFI, non è una vera e propria malattia, bensì un complesso sintomo determinato da sonno insufficiente o di scarsa qualità. E' un disturbo estremamente comune che riguarda il 10-15% della popolazione adulta. Vari Autori suggeriscono comunque che non meno del 50% dei soggetti abbia sofferto di almeno un episodio di insonnia durato non meno di 15 giorni continuativi (2).

Insonnia: caratterizzazione, sintomi e terapia

L'insonnia, i cui sintomi sono essenzialmente la difficoltà di addormentamento, la insoddisfacente qualità del sonno e i frequenti risvegli durante la notte (3-4), si presenta di solito come un disturbo temporaneo intimamente legato ad un disagio di natura psico-fisica. Come tale colpisce qualsiasi categoria di persone e non può essere messo in relazione con sesso ed età. La sua durata è, il più delle volte, in stretta connessione con la durata del disagio (5). Esistono vari tipi di insonnia: quella caratterizzata da episodi sporadici, quasi sempre determinati da stati ansiosi passeggeri, e quella caratterizzata da disturbi cronici e persistenti che incidono in maniera determinante sul benessere e sulle qualità della vita della persona (6).

Essendo l'insonnia un sintomo, e non una malattia, può manifestarsi in maniera differente durante tutto l'arco della vita di una persona:

- nell'area pediatrica si parla di disturbi del sonno, legati per lo più alla difficoltà di addormentamento e all'ansia da separazione (dalla fase di veglia);
- nell'adolescenza l'insonnia può scatenarsi in seguito a stati di ipereccitabilità emotiva dovuti ai cambiamenti ormonali e di stile di vita caratteristici della fase stessa;
- nell'adulto l'insonnia è generata dall'accumulo di tensioni nervose e preoccupazioni familiari e/o professionali che rendono difficoltoso l'abbandono necessario all'instaurarsi di un sonno di qualità;
- negli anziani l'insonnia è invece legata al complessivo mutamento degli equilibri neurovegetativi ed emotivi caratteristici della senescenza (7-8).

L'insonnia riconosce più cause: organiche e psicologiche. Può essere causata infatti anche da malattie organiche. Si distinguono comunque un'insonnia primaria, non riconducibile a nessun evento causale chiaro, e una secondaria, dove è invece possibile riconoscere una causalità fisica e/o psichica (7). L'insonnia può comportare diverse conseguenze sulla salute di chi ne soffre. Tra queste gli sbalzi di pressione generati dai risvegli frequenti, che aumentano il rischio di patologie cardiovascolari e possono condurre all'ipertensione arteriosa, e le modificazioni del metabolismo dei carboidrati e

¹ *Neurofast*[®] preparato multistrato a rilascio differenziato, contenente *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata* e *Crataegus oxyacantha* (forniti da Indena, MI) sviluppato da Velleja Research, Pontenure (PC), prodotto da SIIT, Trezzano S/N (MI) e commercializzato da PharmExtracta, Pontenure (PC)

*email f.dipierro@vellejaresearch.com

delle funzioni dell'apparato endocrino, i quali sono concause di invecchiamento precoce e possono provocare abbassamento delle difese immunitarie (9). In molti soggetti inoltre l'insonnia è complicata da somatizzazioni viscerali e da disturbi neurovegetativi come tachicardia, palpitazioni, ansia, senso di oppressione alla gola e al torace, dolori crampiformi addominali (in assenza di patologie d'organo), dolori artro-muscolari al risveglio. Tali complicanze riguardano il 50-75% dei soggetti affetti da disturbi del sonno (10).

La terapia farmacologica finalizzata a fronteggiare l'insonnia e le sue possibili complicanze neurovegetative e viscerali ricorre a sedativi, antidepressivi, ansiolitici e miorilassanti. Questi farmaci sono particolarmente indicati per la cura dell'insonnia acuta e/o comunque di breve durata, ma devono essere assunti sotto controllo medico a causa dei loro effetti collaterali, soprattutto nel caso di benzodiazepine, quali assuefazione, effetto *rebound* alla sospensione e sonnolenza al mattino (11).

Spesso erroneamente ascritti tra le 'terapie complementari', la fitoterapia fornisce una serie di rimedi (valeriana, camomilla, biancospino, melissa, passiflora, tiglio, *etc.*), ottenuti su base estrattiva e caratterizzati da una minore incidenza di effetti collaterali rispetto a quelli osservabili con la terapia a base di benzodiazepine.

Molto spesso però tali preparati non sempre sono ben caratterizzati in termini di standardizzazione e presentano scarsa documentazione farmacologica, farmacocinetica e clinica (12-14). Questi aspetti limitano molto l'applicazione di tali preparati che sono quindi solo 'potenzialmente' a disposizione del clinico.

PREPARATO MULTICOMPONENTE A RILASCIO PROGRAMMATO

Con l'obiettivo di verificarne l'attività clinica nel trattamento dell'insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazione viscerale, è stato messo a punto un preparato in forma di compressa multistrato contenente, nei 3 strati, rispettivamente:

- 1 100 mg di estratto standardizzato e titolato in acidi valerici (0.8%), da rizoma e radici di *Valeriana officinalis* L;
- 2 100 mg di estratto standardizzato e titolato in flavonoidi (3.5%), da parti aeree di *Passiflora incarnata* L;
- 3 100 mg di estratto standardizzato e titolato in vitexina-2-ramnoside (1.8%), da sommità fiorite di *Crataegus oxyacantha* L.

Il primo strato è stato formulato come *fast-release* per rilasciare l'estratto di valeriana nei 5 minuti successivi alla deglutizione del preparato; il secondo

come *slow-release* per rilasciare l'estratto di passiflora entro le 8 ore; il terzo come *normal-release* per rilasciare l'estratto di biancospino entro 45 minuti.

La programmazione dei rilasci si è resa necessaria per ottimizzare la resa farmaco-clinica del formulato *in toto*. La dissoluzione rapida della valeriana garantisce la comparsa di picchi plasmatici (misurati come acidi valerici) anticipati rispetto a quelli che si avrebbero con un tempo di disgregazione del prodotto più lungo e quindi l'ottimizzazione delle conseguenti attività, ansiolitica e di ipnoinduzione, legate alla stimolazione della sintesi e del rilascio di GABA, all'inibizione del *re-uptake* e del catabolismo del GABA stesso e alla trasmissione del segnale via GABA-recettore verso il quale alcuni composti della valeriana mostrano grande affinità di legame (15-18). Tale scelta formulativa permette al preparato di agire sull'induzione della fase di addormentamento che avviene in tempi più rapidi.

Al contrario, la scelta di un lento rilascio per la passiflora determina la comparsa di picchi plasmatici ritardati rispetto a quelli conseguenti i normali rilasci, ma prolungati ed uniformi riducendo, probabilmente, gli effetti di primo passaggio epatico e favorendo così l'azione del prodotto, legata ad un prolungato contatto con la mucosa intestinale, più attivo sulle somatizzazioni viscerali e sulla sedazione, che non come ipnoinduttore (19-22).

L'estratto di biancospino è stato invece formulato in maniera da non modificarne i rilasci. La non modificazione dei rilasci garantisce quelle curve cinetiche, seguenti all'assorbimento del prodotto, responsabili delle attività cliniche per le quali il prodotto è noto: azione sedante e miorilassante cardiaca legate alla azione inotropica positiva (potenzia le contrazioni), cronotropica negativa (rallenta le contrazioni), dromotropica positiva (incrementa la conducibilità) e batmotropa negativa (riduce l'eccitabilità) (23-28).

Valutazione tossicologica del preparato

Sul preparato in studio è stato condotto un test (29) di tossicità orale acuta (dose fissa) somministrando il formulato finito alla dose di 2000 mg/kg/os a 5 ratti femmina (SD) mediante sondino gastrico. A partire da 4 ore dopo la somministrazione del preparato, la normale dieta pellettizzata è stata fornita agli animali. I ratti sono stati poi tenuti in osservazione per 14 giorni per la rilevazione di eventuali sintomi: mortalità, funzionalità organica, apparato tegumentario, stato delle mucose, attività somatomotoria e sensorialità. Ogni 7 giorni è stato inoltre registrato il peso corporeo. Al termine della valutazione su tutti gli animali è stata eseguita l'autopsia. Durante lo studio non è stata rilevata alcuna mortalità; nessun animale ha mostrato sintomi di patologia alcuna; l'incremento ponderale degli animali trattati è stato conforme allo *standard* di specie per tutta la durata dello studio; all'autopsia nulla di

anormale è stato rilevato sugli organi principali. Pertanto la DL_{50} era > 2000 mg/kg e secondo la classificazione GSH (in accordo con le linee guida dell'Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), del 17 dicembre 2001), la formulazione in studio rientra nella categoria 5/NC (privo di tossicità alcuna).

MATERIALI E METODI

Volontari

È stato condotto uno studio policentrico (Piacenza, Milano e Bari) sotto l'egida della Clinica e Casa di Cura Accreditata Santa Maria di Bari, tra il 20 Febbraio e il 15 Giugno 2008, su sessanta soggetti ambosessi (50 femmine, 10 maschi), di età compresa tra i 30 e i 55 anni, con diagnosi di disturbo del sonno, complicato da manifestazioni neurovegetative e somatizzazioni viscerali. Tutti i volontari hanno sottoscritto il consenso informato. Tra i 60 soggetti arruolati, 20 soggetti erano in terapia farmacologica con una benzodiazepina (Bromazepam; 1.5 mg; 1 somministrazione la sera; Lexotan®; Roche) e 20 con un formulato a base di una benzodiazepina e di un miorilassante (Bromazepam 1.5 mg + Propantelina bromuro 15 mg; 1 somministrazione la sera; Lexil®; Roche) da almeno 1 mese. Tutti i soggetti arruolati erano accomunati dalla stessa diagnosi che, per i 20 soggetti arruolati in assenza di terapia, veniva fatta al momento dell'arruolamento, mentre per i 40 in corso di terapia farmacologica (Lexotan® o Lexil®), era stata fatta al momento della prescrizione iniziale.

Sintomi e parametri considerati

La sintomatologia considerata e i parametri valutati per la diagnosi e per le visite successive erano:

- 1 difficoltà nell'induzione al sonno;
- 2 disturbo del mantenimento del sonno;
- 3 tachicardia e palpitazioni;
- 4 ansia;
- 5 senso di oppressione a gola e torace;
- 6 dolori crampiformi addominali;
- 7 dolori muscolari al risveglio.

Ognuno dei 7 sintomi veniva valutato con uno *score* secondo il seguente schema:
0= assente; 1= lieve; 2= evidente.

Al momento della diagnosi tutti i 60 soggetti presentavano uno *score* complessivo uguale a 14. Lo *score* veniva assegnato dal clinico, responsabile dell'arruolamento del paziente, tramite visita ambulatoriale. Durante il corso dello studio un 8° parametro è stato considerato su tutti i 60 soggetti arruolati: la comparsa di sonnolenza al mattino, ritenuta essenzialmente un effetto avverso al trattamento, è stata quindi valutata a parte.

Disegno e durata dello studio (Tab 1)

Ai 20 soggetti, arruolati in assenza di terapia, veniva somministrato Neurofast® (preparato multistrato a rilascio differenziato, contenente *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata* e *Crataegus oxyacantha* (fornite da Indena, MI) sviluppato da Velleja Research (Pontenure, PC), prodotto da SIIT (Trezzano S/N, MI) e commercializzato da PharmExtracta, (Pontenure, PC), 1 compressa ogni 12 ore, lontano dai pasti, con la seconda somministrazione in prossimità dell'addormentamento. A 10 soggetti su 20 già in terapia con Lexotan® e a 10 soggetti su 20 già in terapia con Lexil®, il farmaco veniva sostituito con Neurofast® con identica posologia a quella prescritta per i 20 soggetti arruolati in assenza di terapia; ai 20 soggetti, provenienti dai gruppi trattati con la benzodiazepina, la terapia con Neurofast® veniva cominciata l'ultimo giorno di somministrazione del farmaco. La co-somministrazione durava quindi un solo giorno. Successivamente a quell'unico giorno di co-somministrazione il farmaco veniva sospeso e la sola terapia con Neurofast® veniva continuata. Ai restanti 20 soggetti (10 in terapia con Lexotan® e 10 in terapia con Lexil®) la terapia avviata all'arruolamento veniva continuata. Lo studio è durato 5 settimane. Il trattamento con 2 compresse/giorno di Neurofast® è durato 15 giorni. Quindi è stato ridotto ad 1 compressa/giorno. I 20 soggetti trattati con solo Lexotan® o solo Lexil® non hanno mai sospeso o ridotto il trattamento farmacologico. La rilevazione dello *score* clinico è stata eseguita al $t=0$ (arruolamento), e dopo 2 e 5 settimane.

Tabella 1 Disegno dello studio clinico con Neurofast in soggetti con insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni

N° Pazienti ($t=0$)	N°	Terapia (da 0 a 14 giorni)	Terapia (da 15 a 35 giorni)
20 (senza terapia)	→ 20	Neurofast (2 cpr/die)	Neurofast (1 cpr/die)
20 (Lexotan)	→ 10	Neurofast (2 cpr/die)	Neurofast (1 cpr/die)
	→ 10	Lexotan	Lexotan
20 (Lexil)	→ 10	Neurofast (2 cpr/die)	Neurofast (1 cpr/die)
	→ 10	Lexil	Lexil

RISULTATI

L'impiego del preparato multicomponente ha sostanzialmente migliorato il quadro clinico dei soggetti affetti da insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni viscerali (Tab 2). Per quasi tutti i parametri è stata riscontrata una progressiva riduzione dello *score* clinico, fino alla scomparsa: la tachicardia e il senso di oppressione alla gola e al torace (già dopo 2 settimane di tratta-

mento), l'incapacità a mantenere una buona qualità del sonno, gli stati d'ansia e i dolori muscolari al risveglio.

Tabella 2 Attività clinica (M±DS) del preparato multicomponente nel trattamento di 20 soggetti con insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni

Parametro	Score [^]		
	t=0	t=2sett	t=5sett
Difficoltà induzione sonno	2 ± 0	0.5 ± 0.5	0.12 ± 0.5
Disturbo mantenimento sonno	2 ± 0	0.5 ± 0.5	0
Tachicardia/palpitazioni	2 ± 0	0	0
Ansia	2 ± 0	0.5 ± 0.5	0
Senso oppressione gola/torace	2 ± 0	0	0
Dolori crampiformi addominali	2 ± 0	0.5 ± 0.5	0.25 ± 0.5
Dolori muscolari al risveglio	2 ± 0	0.5 ± 0.5	0

[^]ognuno dei 7 sintomi valutato con score 0=assente; 1=lieve; 2=evidente

Il prodotto è risultato anche molto attivo come preparato subentrante ad una precedente terapia con Bromazepam o Bromazepam+Propantelina, la cui sospensione immediata può talvolta condurre ad una esacerbazione della sintomatologia iniziale.

Il subentro del prodotto è stato eseguito co-somministrando i 2 preparati (preparato multicomponente e Bromazepam oppure preparato multicomponente e Bromazepam+Propantelina) per un solo giorno. Al subentro con preparato multicomponente non solo non si è assistito ad un effetto *rebound*, ma la sintomatologia, precedentemente risolta dal farmaco, si è mantenuta entro lo stesso score clinico di risoluzione dimostrando sostanziale similitudine in termini di efficacia clinica (Tab 3).

Tabella 3 Attività clinica (M±DS) del preparato multicomponente, subentrante ad un precedente trattamento (1 mese) con Bromazepam o Bromazepam+Propantelina, nel trattamento di 20 soggetti con insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni

Parametro [°]	Score [^]			
	t=0	t=2sett	t=5sett	
Induzione sonno	(2 ± 0)	0	0	0
Mantenimento sonno	(2 ± 0)	0	0	0
Tachicardia/palpitazioni	(2 ± 0)	0	0	0
Ansia	(2 ± 0)	0	0	0
Oppressione gola/torace	(2 ± 0)	0	0	0
Dolori crampiformi	(2 ± 0)	0.25 ± 0.5	0.25 ± 0.5	0.12 ± 0.25
Dolori al risveglio	(2 ± 0)	0.25 ± 0.5	0.25 ± 0.5	0

[^]ognuno dei 7 sintomi valutato con score 0=assente; 1=lieve; 2=evidente
[°]tra parentesi lo score relativo all'inizio della terapia con Bromazepam o Bromazepam+Propantelina

Come atteso, i due farmaci Bromazepam o Bromazepam+Propantelina dimostrano grande efficacia, annullando praticamente l'intero quadro sintomatologico (Tab 4).

Tabella 4 Attività clinica (M±DS) di Bromazepam e Bromazepam+Propantelina nel trattamento di 10 soggetti (per farmaco) con insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni

Parametro	Score [^]			
	t=0	t=2sett	t=5sett	
Induzione sonno	(2 ± 0)	0	0	0
Mantenimento sonno	(2 ± 0)	0	0	0
Tachicardia/palpitazioni	(2 ± 0)	0	0	0
Ansia	(2 ± 0)	0	0	0
Oppressione gola/torace	(2 ± 0)	0	0	0
Dolori crampiformi	(2 ± 0)	0.12 ± 0.5	0.12 ± 0.5	0.12 ± 0.25
Dolori al risveglio	(2 ± 0)	0.12 ± 0.5	0	0

[^]ognuno dei 7 sintomi valutato con score 0=assente; 1=lieve; 2=evidente
[°]in parentesi lo score relativo all'inizio della terapia con Bromazepam o Bromazepam+Propantelina

Infine, tutti i 60 soggetti arruolati sono stati inoltre valutati per il parametro 'presenza di sonnolenza al mattino' ritenuto sostanzialmente un effetto avverso conseguente alla terapia stessa. La sonnolenza è risultata praticamente assente nei 40 soggetti trattati con preparato multicomponente e molto evidente nei soggetti trattati con Bromazepam o Bromazepam+Propantelina (Tab 5).

Tabella 5 Presenza di 'sonnolenza al mattino' (M±DS) in soggetti, con insonnia complicata da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni, trattati con preparato multicomponente, Bromazepam o Bromazepam+Propantelina

Trattamento	N° Pazienti	Score [^]		
		t=0	t=2sett	t=5sett
Bromazepam	10	0	2 ± 0	2 ± 0
Bromazepam+Propantelina	10	0	2 ± 0	2 ± 0
Preparato Multicomponente	40	0	0	0

Score 0=assente; 1=lieve; 2=evidente

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le situazioni di insonnia colpiscono circa il 10-15% della popolazione adulta. Il 50-75% circa di questi soggetti presenta un quadro sintomatologico complicato da disturbi neurovegetativi e somatizzazioni viscerali come tachicardia, palpitazioni, ansia, senso di oppressione alla gola e al torace, dolori crampiformi addominali (in assenza di patologie d'organo), dolori muscolari al risveglio, etc. L'uso di derivati erballi altamente standardizzati permette di contrastare alcuni parametri che carat-

terizzano il quadro sintomatologico descritto.

L'uso della valeriana nell'insonnia, o nella cattiva qualità del sonno, potrebbe definirsi 'ancestrale' o almeno 'millenario' visto che già gli antichi romani ne facevano uso.

In tempi più recenti l'estratto standardizzato di valeriana titolato in acidi valerici (tra 0.3% e 0.8%, a seconda delle diverse Farmacopee) è stato clinicamente dimostrato attivo nell'insonnia (da lieve a moderata) e varie specialità medicinali, in Europa e nel Mondo, contengono l'estratto di valeriana con o senza altri ingredienti attivi, spesso anch'essi di origine estrattiva. Anche la passiflora rientra nel gruppo dei derivati erbali definibili come 'sedanti naturali'. Mentre però per la valeriana gli Autori, anche se non tutti, tendono a mettere in evidenza un probabile meccanismo d'azione centrale (GABA recettori), per la passiflora si sono più recentemente ipotizzati meccanismi d'azione periferici e quindi spasmolitici. In questo senso l'estratto di passiflora potrebbe essere paragonato, in maniera meramente didattica, a quello di camomilla. Questa, ottimo spasmolitico agente sulla muscolatura liscia, determina, come conseguenza fisiologica, uno stato di evidente rilassamento che, a sua volta, è capace di influenzare positivamente i meccanismi di presa del sonno. Allo stesso modo la passiflora si comporterebbe come uno spasmolitico capace di un effetto miorilassante la muscolatura liscia. In questo senso sarebbe direttamente capace di un'azione antagonista sulle somatizzazioni viscerali e indirettamente capace di favorire i meccanismi di addormentamento del soggetto. Tra le caratteristiche del quadro sintomatico caratterizzato da insonnia e ansia, le alterazioni del ritmo cardiaco e il senso di oppressione al torace è tipico e ben descritto.

I derivati del biancospino, caratterizzati da una frazione oligomero procianidolica, sono stati a lungo investigati in clinica in quanto capaci di opporsi efficacemente alle alterazioni del ritmo cardiaco. La maggior parte degli studi sono stati condotti da Autori tedeschi e proprio in Germania esistono molte specialità medicinali contenenti tale derivato per la prevenzione e la terapia delle aritmie.

In virtù di tali attività, e dopo averne ottimizzato gli assorbimenti tramite sviluppi galenici che tenevano in considerazione i tempi di rilascio delle differenti frazioni, è stato approntato per la verifica clinica un preparato multicomponente (vedi Materiali e Metodi). La sua efficacia è stata paragonata a due rimedi di comune impiego in farmacoclinica (Lexotan® e Lexil®).

Per valutare gli effetti dei tre differenti trattamenti sono stati quindi arruolati 60 soggetti accomunati dalla diagnosi descritta in precedenza: venti di questi soggetti erano già in terapia con Bromazepam e altri 20 con Bromazepam+Propantelina. Venti soggetti erano invece in assenza di terapia. Questi ulti-

mi, e altri 20 provenienti in maniera numericamente equivalente dai gruppi trattati con Bromazepam e con Bromazepam+Propantelina (10+10), sono stati trattati con il preparato multicomponente.

I restanti soggetti hanno continuato la terapia cominciata con Bromazepam (10) e con Bromazepam+Propantelina (10).

I risultati ottenuti mettono in luce l'azione clinica del preparato multicomponente. Questo appare evidente sia che il trattamento venga cominciato in soggetti senza terapia, e quindi con un quadro sintomatologico compromesso, sia che il formulato multicomponente subentri in soggetti il cui quadro sintomatologico è già stato efficacemente contrastato da una benzodiazepina o da una benzodiazepina associata ad un miorilassante.

In questo secondo caso il preparato multicomponente contrasta efficacemente l'effetto *rebound* atteso e legato alla sospensione del trattamento con la benzodiazepina o con la sua associazione con il miorilassante. Dopo circa 5 settimane di valutazione i soggetti trattati con i tre trattamenti presentano quadri sintomatologici assolutamente sovrapponibili. Sostanziale invece la differenza tra i tre gruppi (preparato multicomponente *vs* benzodiazepina e *vs* benzodiazepina con miorilassante) per quanto concerne la sonnolenza al mattino. Decisamente evidente nei soggetti con benzodiazepina da sola o associata al miorilassante, questa è nulla nei soggetti trattati con il preparato multicomponente.

In conclusione, in base ai risultati ottenuti, il formulato multi-componente in forma di compressa multistrato per uso orale può essere considerato, in via preliminare, un formulato sicuro ed efficace nel contrastare i sintomi legati all'insonnia, anche se complicati da disordini neurovegetativi e somatizzazioni viscerali. Ulteriori indagini, finalizzate a confermare il dato su numerosità più ampie e indirizzate a mettere in luce il potenziale periodo di *wash-out* al quale un paziente può essere sottoposto senza che il quadro sintomatologico ricompaia nella sua totalità, dovranno essere presto approntate.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Raggi A, Perani D, Giaccone G, Iannaccone S, Manconi M *et al* (2008)
The behavioural features of fatal familial insomnia: A new Italian case with pathological verification
Sleep Med 26 12-16
- 2 Reeder CE, Franklin M, Bramley TJ (2007)
Current landscape of insomnia in managed care
Am J Manag Care 13(5 Suppl) S112-S116
- 3 de Niet GJ, Tiemens BG, Lendemeijer HH, Hutschemaekers GJ (2008)
Perceived sleep quality of psychiatric patients
J Psychiatr Ment Health Nurs 15(6) 465-470

- 4 Krakow B (2006)**
Nightmare complaints in treatment-seeking patients in clinical sleep medicine settings: diagnostic and treatment implications
Sleep 29(10) 1313-1319
- 5 Passarella S, Duong MT (2008)**
Diagnosis and treatment of insomnia
Am J Health Syst Pharm 65(10) 927-934
- 6 van Straten A, Cuijpers P (2008)**
Self-help therapy for insomnia: A meta-analysis.
Sleep Med Rev 25 32-36
- 7 Owens J (2008)**
Classification and epidemiology of childhood sleep disorders
Prim Care 35(3) 533-546
- 8 Altena E, Van Der Werf YD, Strijers RL, Van Someren EJ (2008)**
Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy
J Sleep Res 17(3) 335-343
- 9 Sun JL, Lin CC, Tsai PS, Chou KR (2008)**
[Insomnia: concept analysis.]
Hu Li Za Zhi 55(5) 79-84
- 10 Doerr JP, Voderholzer U (2008)**
[Insomnia]
Med Monatsschr Pharm 31(9) 339-345
- 11 Tariq SH, Pulisetty S (2008)**
Pharmacotherapy for insomnia
Clin Geriatr Med 24(1) 93-105
- 12 Xiang YZ, Shang HC, Gao XM, Zhang BL (2008)**
A comparison of the ancient use of ginseng in traditional Chinese medicine with modern pharmacological experiments and clinical trials.
Phytother Res 22(7) 851-858
- 13 Bonaccorsi A (2007)**
[How to correctly use herbs]
Assist Inferm Ric 26(4) 219-226
- 14 Gooneratne NS (2008)**
Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults
Clin Geriatr Med (1) 121-138
- 15 Capasso F, Grandolini G, Izzo A (2006)**
Fitoterapia Ed Sprinter, Napoli
- 16 Escop (2003)**
Monographs Thieme Ed, London
- 17 OMS (2002)**
Monografie di piante medicinali Vol. 1, Ed. SI.FIT, Siena
- 18 OMS (2002)**
Monografie di piante medicinali Vol. 2, Ed. SI.FIT, Siena
- 19 Saeed SA, Bloch RM, Antonacci DJ (2007)**
Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders
Am Fam Physician 76(4) 549-556
- 20 Sarris J (2007)**
Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review
Phytother Res 21(8) 703-716
- 21 Meolie AL, Rosen C, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N et al (Clin Practice Rev Comm; Am Acad Sleep Med) (2005)**
Oral non prescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence
J Clin Sleep Med 1(2) 173-187
- 22 Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG (2007)**
Passiflora for anxiety disorder
Cochrane Database Syst Rev 24(1) CD004518
- 23 Pittler MH, Guo R, Ernst E (2008)**
Hawthorn extract for treating chronic heart failure
Cochrane Database Syst Rev 23(1) CD005312
- 24 Rechci_ski T, Kurpesa M (2005)**
[Oligomeric procyanidins from hawthorn extract as supplementary therapy in patients with left ventricle systolic dysfunction]
Przeegl Lek 62(4) 243-244
- 25 Ju LY (2005)**
[*Crataegus oxyacantha* (aubepine) in the use as herb medicine in France]
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 30(8) 634-640
- 26 Chang WT, Dao J, Shao ZH (2005)**
Hawthorn: potential roles in cardiovascular disease
Am J Chin Med 33(1) 1-10
- 27 Li H, Yang B (2004)**
[Studies on processing of *Fructus Crataegi*]
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 29(6) 501-504
- 28 Holubarsch CJ (2005)**
[Evidence-based medicine with hawthorn extract]
Pharm Unserer Zeit 34(1) 58-64
- 29 Biolab (2007)**
Acute Oral Toxicity
Report SAM3929i-1