



# REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE

Dott.ssa Anna Marra

# DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

## ESTRAZIONE DALLE RNF

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie del sistema nervoso						
Data Reazione: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	0	90	251	6	347	5,9%
VACCINO PNEUMOCOCCICO SACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	2	39	97	2	140	2,4%
VACCINO DIFTERICO/EPATITICO B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSICO ACELLULARE/POLIOMELITICO INATTIVATO/TETANICO	1	46	88	3	138	2,4%
OXALIPLATINO	1	46	88	0	135	2,3%
WARFARIN SODICO	11	99	10	0	120	2,1%
PACLITAXEL	0	26	85	0	111	1,9%
TRAMADOLO CLORIDRATO	0	52	57	2	111	1,9%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	0	33	63	1	97	1,7%
IDROCLOROTIAZIDE	0	56	35	0	91	1,6%
RAMIPRIL	0	42	46	0	88	1,5%
PARACETAMOLO	0	34	49	0	83	1,4%
VACCINO DIFTERICO/PERTOSSICO/POLIOMELITICO/TETANICO	0	15	65	2	82	1,4%
ACIDO ACETILSALICILICO	5	63	12	1	81	1,4%
VACCINO MENINGITE CEREBROSPINALE A C	0	10	68	3	81	1,4%
APIXABAN	14	58	8	0	80	1,4%

La maggior parte di queste ADR è correlata all'assunzione di farmaci antineoplastici

# ADR NEUROLOGICHE: ASPETTI CLINICI

I disturbi neurologici farmaco-indotti (**DIND**, drug-induced neurological disorder), classificati nell'ambito dei disturbi iatrogeni, sono quegli effetti indesiderabili inattesi, a carico del SNC ed SNA, determinati da farmaci o associati al loro impiego.

I farmaci possono alterare il SN per:

1. **effetto diretto (neurotossicità primaria): neuropatie, assonopatie, mielinopatie**
2. **effetto indiretto (neurotossicità secondaria)**, cioè mediante disturbi sistemici che, a loro volta, possono influire negativamente sul SN.

I DIND si presentano con le stesse manifestazioni cliniche di molteplici disturbi neurologici di diversa genesi. I **fattori** che possono **predisporre** allo sviluppo di queste ADR sono:

- o Politerapie;
- o Età avanzata o età pediatrica;
- o Comorbilità;
- o Storia pregressa di ADR
- o Farmaci con ristretto indice terapeutico

**TABELLA 5****Alcuni farmaci che provocano più frequentemente neuronopatie<sup>1,12,17,25,31-33</sup>**

<b>Farmaci</b>	<b>Segni neurologici</b>	<b>Meccanismi di neurotossicità</b>
<b>Aminoglicosidi</b>	Perdita dell'udito	Degenerazione dell'orecchio interno (organo del Corti)
<b>Bismuto</b>	Encefalopatia (disturbi emotivi, mioclono)	Perdita neuronale in gangli basali e cellule di Purkinje del cervelletto
<b>Chinino</b>	Restringimento del campo visivo	Vacuolizzazione delle cellule del ganglio ottico
<b>Cloramfenicolo</b> (alte dosi)	Neurite ottica; neuropatia periferica sensoriale	Perdita neuronale nella retina; degenerazione assonale nel SNP
<b>Disulfiram</b>	Neurite ottica; encefalopatia; convulsioni; cefalea	Degenerazione neuronale in varie aree cerebrali (da accumulo di dopamina)
<b>Fenitoina</b>	Encefalopatia (nistagmo, vertigini, atassia, coma)	Degenerazione delle cellule di Purkinje nel cervelletto

**TABELLA 4** Esempi di neurotossicità secondaria a disturbi indotti da farmaci su altri sistemi?

Disturbi farmaco-indotti e sistema primario coinvolto	Segni neurologici (neurotossicità secondaria)	Farmaci
<b>Deficienza di vitamine</b> (B1, B6, B12)	Atassia; demenza	Isoniazide; cloramfenicolo; anticonvulsivanti
<b>Disordini cardiovascolari</b>		
- Aritmie cardiache (sindrome del QT lungo)	Vertigini; sincope; ischemia cerebrale	Antiarritmici (tipo IA e III); antipertensivi; nitrovasodilatatori; antipsicotici; antidepressivi triciclici
- Ipotensione	Ischemia cerebrale; possibile infarto cerebrale	Corticosteroidi; contraccettivi orali; antiemcranici; ciclosporina; eritropoietina; decongestionanti nasali; antipertensivi (effetto rebound alla sospensione)
- Ipertensione	Cefalea; encefalopatia ipertensiva o emorragia cerebrale	Adrenalina (nelle reazioni allergiche); corticosteroidi; eritropoietina
<b>Disordini elettrolitici</b>	Encefalopatia; convulsioni; edema cerebrale; coma	Anticonvulsivanti (oxcarbazepina, carbamazepina); diuretici
<b>Disordini ematologici</b> (della coagulazione)	Emorragia cerebrale; trombosi cerebrale	Anticoagulanti
<b>Disordini endocrini</b>		
- Ipotiroidismo	Psicosi; depressione; atassia; convulsioni; declino delle funzioni mentali; sindrome del tunnel carpale	Sulfonamidi; litio
- Iperitiroidismo	Tremore; miopatia	Amiodarone; glucocorticoidi; anticonvulsivanti
<b>Disordini epatici</b>	Encefalopatia epatica; coma	Paracetamolo; antitumorali (5-fluorouracile)
<b>Disordini metabolici</b>	Encefalopatia; convulsioni; edema cerebrale; coma	Betabloccanti; ipoglicemizzanti; litio (nei diabetici); salicilati (alte dosi)
<b>Disordini renali</b>	Encefalopatia uremica; coma	Aminoglicosidi
<b>Disordini respiratori</b>	Diminuita ventilazione; ipossia cerebrale	Barbiturici; analgesici oppioidi



# CLASSIFICAZIONE ADR: SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA

Molteplici sono i farmaci che possono causare ADR con sintomi neurologici, i principali sintomi neurologici osservabili nei DIND sono:

## ○ CEFALEA

È sintomatologia maggiormente riportata. Se compare per la prima volta in stretta relazione temporale con l'esposizione a una determinata sostanza, può essere considerata come **cefalea secondaria** e attribuita alla sostanza anche se le caratteristiche cliniche sono assimilabili all'emicrania, alla cefalea di tipo intensivo o alla cefalea a grappolo. L'**uso regolare di ormoni estrogeni**, può essere associato all'aumento di frequenza o alla comparsa di cefalea o emicrania. La sospensione dell'estrogeno dopo la fine di un ciclo di terapia può indurre cefalea e/o emicrania.

È determinata da un effetto farmacologico diretto, come la **vasocostrizione alla base di ipertensione maligna**, o da un **effetto indiretto, come nell'ipertensione intracranica indotta da farmaci** (nel caso di utilizzo prolungato di steroidi anabolizzanti, amiodarone, carbonato di litio, terapia sostitutiva con ormoni tiroidei e tetracicline).

## ○ CRISI EPILETTICHE

Sono più comuni le **crisi generalizzate**. I meccanismi ipotizzati attraverso cui i farmaci possono indurre crisi sono sia **diretti** sul SNC (disturbi sul metabolismo energetico, alterazioni a carico della neurotrasmissione eccitatoria e/o inibitoria, tossicità diretta sui neuroni) sia **indiretti** (alterazioni emodinamiche, ipossia cerebrale, aritmie cardiache, ipoglicemia indotta da eccesso di insulina).

**Fattori di rischio** per lo sviluppo di convulsioni sono: familiarità per epilessia, alterazioni strutturali dell'encefalo (tumori cerebrali ed esiti di stroke), traumi cranici, alterazioni infiammatorie delle meningi, disturbi psichiatrici, età (anziani e neonati)

# ESEMPI DI FARMACI ASSOCIATI A CEFALEA

**TABELLA 1** Alcuni farmaci associati a cefalea

Vasopattivi/cardiovascolari	<b>Vasodilatatori</b>	Diidralazina Isosorbide dinitrato	Isosorbide mononitrato Nitrito di amile	Pimobendan Nitroglicerina	Molsidomide
	<b>Attivatore canali K<sup>+</sup></b>	Nicorandil			
	<b>Inibitori fosfodiesterasi</b>	Sildenafil	Enoximone		
	<b>Antagonista α1</b>	Prazosina			
	<b>Alfabloccanti</b>	Tamsulosina			
	<b>Betabloccanti</b>	Bucindololo Dilevalolo	Betaxololo Carteololo	Procaterolo Bisoprololo	Sotalolo Penbutololo
	<b>ACE inibitori</b>	Spirapril Quinapril	Benazepril Ramipril	Lisinopril Enalapril	
	<b>Antagonisti recettori angiotensina II</b>	Tasosartan Irbesartan	Valsartan		
	<b>Diuretici</b>	Brinzolamide	Dorzolamide	Amiloride	
	<b>Antiarritmici (classe IC)</b>	Flecainide	Lorcainide	Propafenone	
<b>Calcioantagonisti</b>	Nisoldipina Isradipina	Nifedipina Lacidipina	Felodipina Nitrendipina	Diltiazem Amlodipina	
	<b>Antibiotici</b>	Fleroxacina Lomefloxacina	Cinafloxacina Mupirocina	Levofloxacina Piperacillina	
<b>Antivirali</b>	Efavirenz Ribavirina Zidovudina Lamivudina	Stavudina Valaciclovir Foscarnet Abacavir	Cidofovir Fanciclovir Amprenavir	IFN beta-1a IFN alfa-2b	
	<b>Antagonisti recettori 5-HT</b>	Ondansetron Tropisetron	Dolasetron Granisetron		
	<b>Anti-H<sub>2</sub></b>	Nizatidina			
	<b>Antinfiammatori</b>	Dimetilsulfossido	Sulfasalazina		
Miscellanei	<b>Prostaglandine</b>	Iloprost	Alprostadil	Dinoprostone	Enprostil
	<b>Interleuchine</b>	rhIL-11 IL-3	IL-4 IL-6	IL-10	
	<b>Retinoidi</b>	Tretinoina	Alitretinoina	Etretinato	Acitretina
	<b>Antineoplastici, immunosoppressori</b>	Tacrolimus Tegafur	Micofenolato Ciclosporina	Gusperimus Leflunomide	
	<b>Ormoni</b>	Nafarelin Leuprolide	Progesterone Mifepristone	Goserelin Bicalutamide	Droloxifene
	<b>Steroidi</b>	Mometasone Flunisolide	Triamcinolone Budenoside	Fluticasone	
	<b>Opioidi</b>	Tramadolo	Nalbufina		
	<b>Psicoattivi</b>	Modafinil	Zotepina		
	<b>Benzodiazepine</b>	Adinazolam	Clobazam		
	<b>Antipsicotici</b>	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidone
<b>Farmaci attivi sul SNC</b>	<b>Antidepressivi</b>	Viloxazina Nefazodone Clovoxamina	Sibutramina Venlafaxina Fluoxetina	Rolipram Paroxetina Tianeptina	Sertralina Fluvoxamina
	<b>Inibitore MAO</b>	Moclobemide			
	<b>Inibitore reuptake 5-HT e NA</b>	Milnacipran			



# ESEMPI DI FARMACI ASSOCIATI A CRISI EPILETTICHE

**TABELLA 2** Alcuni farmaci e sostanze associati a crisi epilettiche per effetto diretto o indiretto

<b>Anestetici</b>	Cefalosporine	FANS	Betabloccanti
Locali	Carbapenem	ASA	Bromocriptina
Generali	Chinoloni	Indometacina	Canfora
<b>Antidepressivi*</b>	<b>Antineoplastici</b>	Diclofenac	Cloralio idrato
Triciclici	Agenti alchilanti	<b>Analgesici narcotici</b>	Desmopressina
Inibitori MAO	Antimetaboliti	Morfina	Digossina
SSRI	Alcaloidi	Meperidina*	Domperidone
<b>Antipsicotici</b>	della vinca	<b>Mezzi di contrasto</b>	Eritropoietina
Butirrofenoni	<b>Stimolanti del SNC*</b>	per radiologia*	Flumazenil*
Fenotiazine*	Teofillina	<b>Vaccini*</b>	Ganciclovir
Clozapina*	Caffeina	<b>Miscellanei</b>	Insulina*
Litio	Cocaina	Aciclovir	Interferone alfa
<b>Antiepilettici</b>	Amfetamine	Alcol*	Levodopa
<b>Antistaminici</b>	Metilfenidato	Allopurinolo*	Melatonina
<b>Antimalarici</b>	<b>Immunosoppressori</b>	Aminofillina*	Metildopa
<b>Antimicrobici*</b>	Glucocorticoidi	Aspartame	Ondansetron
Betalattamici	Ciclosporina	Atropina solfato	Terbutalina
Penicilline	Azatioprina	Baclofen	Tiroxina

\* Di riscontro frequente.

# CLASSIFICAZIONE ADR: SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA

## ○ **DISTURBI DEL SONNO**

Ipersomnia, cioè l'eccessiva sonnolenza diurna, può essere causata da numerosi farmaci, attraverso effetti sedativi o frammentazione e riduzione dell'efficacia del sonno notturno. L'effetto è maggiore nell'età estreme della vita e nei pazienti con insufficienza renale o epatica, nei quali si può avere accumulo di sedativi/ipnotici. Anche l'insonnia è un effetto frequente di numerosi farmaci, specie in soggetti predisposti. I disturbi del sonno osservati durante i trattamenti farmacologici sono:

### ○ **IPERSONNIA**

Attacchi di sonno (farmaci sedativi); restless legs syndrome (benzodiazepine, carbamazepina, cimetidina, antipsicotici ed antidepressivi)

Sindrome delle apnee notturne (alcol, anestetici, antipertensivi, narcotici, ipnotici)

### ○ **INSONNIA**

Insonnia d'addormentamento o deficit del mantenimento del sonno (stimolanti del SNC, quali anfetamine, caffeina, metilfenidato, nicotina, efedrina, corticosteroidi, SSRI, IMAO, teofillina).

Rebound da sospensione di ipnotici.

### ○ **PARASONNIE** (disturbi motorio-comportamentali in sonno)

# CLASSIFICAZIONE ADR: SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA

## ○ ATASSIA

Ciclosporina, litio, fenitoina, alcuni antineoplastici, possono indurre disfunzione cerebellare che solitamente non si associa a segni d'ipertensione intracranica e regredisce dopo sospensione della farmacologia.

## ○ CADUTE

Possono verificarsi in numerose condizioni neurologiche e associarsi o meno a perdita di coscienza. Si manifestano soprattutto in età senile e sono associate ad alcune categorie terapeutiche: **antidepressivi** (antidepressivi triciclici); antiepilettici; antistaminici; ansiolitici/ipnotici (benzodiazepine); antipsicotici; analgesici oppioidi; vasodilatatori. Una delle principali cause di caduta è la sedazione, i farmaci più frequentemente interessati al problema sono gli antidepressivi. I **vasodilatatori** possono indurre cadute attraverso ipotensione ortostatica o sincope.

# CLASSIFICAZIONE ADR: SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA

## o SINDROMI VERTIGINOSE

Numerosi farmaci possono causare tale sintomatologia attraverso effetti di tipo sia neurologico, sia sistemico. Tra i primi vi sono: **tossicità vestibolare** (aminoglicosidi), **tossicità cerebellare** (anticonvulsivanti), **depressione dei sistemi d'integrazione centrali** (ipnotici). Tra gli effetti sistemici, si ricordano: ipotensione, vasculiti, disturbi ematologici.

## o DISTURBI DEL LINGUAGGIO/DISASTRIA

Possono derivare da ADR a diversi livelli del SN, come corteccia cerebrale, cervelletto (la parola scandita può derivare da un effetto tossico cerebellare indotto da farmaci come fenitoina e litio), affetto anticolinergico centrale (come gli antidepressivi triciclici), blocco neuromuscolare, discinesie tardive.

## o VESCICA NEUROLOGICA

Possono essere determinate da: encefalopatia, mielopatia e neuropatia autonoma

## o VOMITO

Per stimolazione del centro del vomito a livello del tronco encefalico, diverse condizioni possono causarlo, come meningite asettica (es. atb,cht, ibuprofene), cefalea, encefalopatia, pseudotumor cerebrali (ipertensione intracranica benigna

# INTERAZIONI TRA FARMACI CHE AGGRAVANO LA NEUROTOSSICITA'

La cosomministrazione di due o più farmaci può aggravare la neurotossicità per interazioni sia di tipo farmacodinamico, sia farmacocinetico.

Diversi fattori che possono aumentare la probabilità di interazione sono:

- impiego di farmaci che inducono o inibiscono gli enzimi epatici biotrasformanti i farmaci;
- farmaci a basso indice terapeutico;
- farmaci con molteplici azioni farmacologiche;
- pazienti ad elevato rischio di neuro tossicità (anziani, malati).

Le interazioni tra farmaci che portano a DIND generalmente si verificano nelle seguenti circostanze:

- ▣ aumento della neurotossicità di un farmaco utilizzato per disturbi del SNC che interagisce con un altro farmaco attivo o no sul SNC che ne altera la biotrasformazione;
- ▣ aumento della potenziale neurotossicità per interazione tra farmaci utilizzati per disturbi diversi da quelli del SNC.

# INTERAZIONI TRA FARMACI CHE AGGRAVANO LA NEUROTOSSICITA'

**TABELLA 9** Alcuni esempi di disturbi neurologici dovuti a interazioni tra farmaci<sup>12</sup>

Farmaco	Interazione	Segni neurologici	Meccanismo
<b>Antibiotici fluorochinolonici</b> (ofloxacina)	FANS (diclofenac)	Aumento del rischio di convulsioni	Inibizione dell'acido $\gamma$ -aminobutirrico (GABA)
<b>Deidroergotamina</b>	Macrolidi (per esempio eritromicina)	Nausea; vomito; ischemia vasospastica centrale e periferica	Aumento dei livelli plasmatici di deidroergotamina (per inibizione del CYP3A4 da parte dei macrolidi)
<b>Disulfiram</b>	Omeprazolo	Neurotossicità del disulfiram (confusione, disorientamento, reazioni psicotiche)	Aumento dei livelli plasmatici di disulfiram (per inibizione del citocromo P450 da parte dell'omeprazolo)
<b>Ergotamina</b>	Sumatriptan	Aumentato vasospasmo periferico nell'emicrania	Interazione farmacodinamica su recettori serotoninergici postsinaptici tra un agonista (ergotamina) e un antagonista (sumatriptan)
<b>Fenitoina</b>	Isoniazide	Neurotossicità della fenitoina (atassia, iperreflessia, nistagmo, tremori)	Aumento dei livelli plasmatici di fenitoina
	Fluoxetina	Neurotossicità della fenitoina	Aumento dei livelli plasmatici di fenitoina (per inibizione del CYP2C9 da parte dell'R-isomero di fluoxetina)
<b>Litio</b>	Diuretici, ACE inibitori	Neurotossicità del litio (ipotonia, tremori, polidipsia, confusione)	Aumento del riassorbimento renale del litio
<b>Sertralina</b>	Macrolidi (per esempio eritromicina)	Elevato rischio di sindrome serotoninergica (ipertensione, ipertermia, mioclono, agitazione)	Aumento dei livelli plasmatici di sertralina (per inibizione del CYP3A4 da parte dell'eritromicina)
<b>Teofillina</b>	IFN alfa-2a	Neurotossicità da teofillina (nausea, vomito, cardiopalmo, convulsioni)	Meccanismo non noto
<b>Trimetoprim</b> (solo o in combinazione con sulfametossazolo)	Amantadina	Insonnia; convulsioni; depressione; anoressia; allucinazioni; capogiri	Diminuita clearance renale del trimetoprim



## CASO CLINICO

### Notti agitate

Piero L., 46 anni, insegnante, con una storia familiare positiva per malattia di Parkinson (PD), affetto da diversi anni da un disturbo depressivo, iniziò in primavera un trattamento con fluoxetina (40 mg/die). Il paziente aveva una storia personale e patologica nei limiti di norma e non denunciava disturbi del sonno, a parte una certa tendenza all'insonnia d'addormentamento e ai risvegli precoci.

Dopo alcune settimane dall'inizio della terapia, e nonostante una buona risposta della sintomatologia psichiatrica, si presentò a un nuovo controllo ambulatoriale per la comparsa di sonnolenza diurna e di un disturbo del sonno notturno caratterizzato da "agitazione motoria", verbigerazione incomprensibile, comportamento aggressivo, in qualche caso caduta dal letto con traumatismo.

Il paziente denunciò inoltre un disturbo onirico con comparsa di sogni a contenuto aggressivo ("sono inseguito da una muta di cani rabbiosi", "ho violenti alterchi con degli sconosciuti, arrivando fino alle vie di fatto").

La moglie, involontario bersaglio durante il sonno di pugni e calci, riferì che il marito sembrava "mettere in atto" i propri sogni.

Percorso diagnostico.

- Esami ematochimici di base nella norma.
- Pannello autoanticorpale (comprendente anticorpi anti-canale del potassio) negativo.
- RM encefalo nella norma.
- Esame neurologico nella norma.
- Profilo neuropsicologico: non segni di deterioramento cognitivo.
- Epworth Sleepiness Scale: 11/24, ipersonnolenza diurna lieve (patologica >10/24).
- Polisonnografia notturna: organizzazione macrostrutturale del sonno caratterizzata da normale alternanza NREM-REM, lieve incremento degli stadi 1-2 del sonno NREM; moderato allungamento della latenza e lieve decremento percentuale del sonno REM. Durante il sonno REM perdita della normale atonia, con netto incremento di movimenti frammentari e verbigerazione. Non sono stati registrati episodi comportamentali coincidenti con attività onirica.

Fu posta diagnosi clinico-strumentale di RBD (vedi p. 197).

La sospensione della fluoxetina concorse con un miglioramento netto, seppure non completo, della sintomatologia notturna e della lieve sonnolenza diurna.