

RENATO ROSSI    GIUSEPPE RESSA

# IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



**ventiseiesimo modulo**

© 2004 Pillole.org

## L'EQUILIBRIO ACIDO BASE

Rossi:

Quando mi hai proposto di inserire un capitolo sull'equilibrio acido-base mi è quasi venuto un colpo. Sono convinto che sia l'argomento più odiato nel corso universitario.

Ressa:

Beh, in effetti è così.

Questo poteva dipendere anche da fatto che, quando veniva studiato, gli esami di chimica, che ne sono alla base, erano stati affrontati nei primi anni di università ed erano stati gioiosamente rimossi a favore di altri più gratificanti che si occupavano dell'aspetto clinico della professione.

Vorrei solo richiamare le nozioni minime, per non rimanere con questo "buco nero" nella preparazione di base.

Rossi:

Speriamo bene.

Ressa:

Cominciamo col ricordare che il pH dell'organismo umano viene fisiologicamente mantenuto attorno a 7.4 con oscillazioni tra 7.35 e 7.45; nelle situazioni patologiche i valori variano tra 7.35 e **6.8** (acidosi estrema) e tra 7.45 e **7.8** (alcalosi estrema); oltre questi limiti c'è la morte.

Rossi:

Vorrei definire cosa si intende per pH, acido e base. Come hai detto i concetti di chimica sono stati rimossi quindi non diamo nulla per scontato.

Per pH si intende la concentrazione degli ioni idrogeno  $[H^+]$ : quando il pH si riduce vuol dire che aumenta tale concentrazione e viceversa.. Una sostanza si definisce acida quando è in grado di liberare  $H^+$  e basica quando è in grado di legare  $H^+$ .

Ressa:

Ottimo.

Siccome mantenere costante il pH è essenziale per l'organismo, esistono dei sistemi tampone che lo stabilizzano, essi sono molteplici ma il più importante è quello tra l'acido carbonico e il bicarbonato perché, di gran lunga, il più concentrato e, inoltre, ubiquitario (liquido interstiziale, plasma, globuli rossi).

Rossi:

Sì, ma a cosa servono questi sistemi tampone?

Ressa:

Come ho già detto servono a mantenere il pH stabile, requisito essenziale per un buon funzionamento delle cellule.

A questo punto dobbiamo, per forza, ricordare una reazione chimica fondamentale per capire il tutto

**CO<sub>2</sub> (anidride carbonica) + H<sub>2</sub>O è in equilibrio con H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (acido carbonico) è in equilibrio con H<sup>+</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (bicarbonato).**

Nell'equilibrio (pH 7.4) ci sono 20 parti di bicarbonato (24 mEq) e 1 parte di acido carbonico (1.2 mEq)

Questo sistema tampone ha il grosso vantaggio, rispetto agli altri, di avere due vie di regolazione: RESPIRATORIA E METABOLICA, sostenute, rispettivamente, dal POLMONE e dal RENE; è l'unico, inoltre, ad avere una via di fuga esterna (la respiratoria).

Il polmone controlla l'acido carbonico e ha la capacità di operare in pochi minuti una correzione RAPIDA delle variazioni del pH (tramite gli atti respiratori); il rene ha un'azione più LENTA e progressiva (di giorni) e governa il bicarbonato e gli ioni idrogeno.

Le malattie che intaccano i polmoni e i reni non solo provocano una caduta di efficienza del sistema tampone principale, non attuando il giusto compenso a situazioni patologiche esterne che modificano il pH, ma fanno sì che il malfunzionamento di questi organi causi esso stesso le condizioni di acidosi o alcalosi.

Rossi:

Spiegaci la sequenza di eventi che si susseguono quando una patologia tende a modificare il pH fisiologico.

Ressa:

Esistono 3 tipi di processi tramite i quali si può raggiungere un particolare stato acido base:

- 1 Un solo evento (respiratorio o metabolico): ad esempio una iperventilazione che tende a causare una alcalosi (respiratoria), il vomito di succo gastrico che provoca una alcalosi (metabolica)
- 2 Un solo evento è seguito da una compensazione fisiologica normale: ad esempio una iperventilazione può essere corretta con l'escrezione di urina alcalina, l'alcalosi metabolica può essere compensata da una acidosi respiratoria (rallentamento del respiro)
- 3 Più eventi contemporanei possono causare quadri misti.

Quando una sola patologia è di grado severo il compenso dei sistemi tampone non è completo perchè supera le loro capacità di correzione, questo può anche accadere quando i polmoni o il rene non svolgono le proprie funzioni in modo perfetto, a causa di patologie proprie .

Rossi:

Come si valuta l'equilibrio acido-base?

Ressa:

Si valuta con l'**emogasanalisi (EGA)**, che si esegue su sangue arterioso prelevato dall'arteria radiale al polso. L'esame dosa i 3 indici fondamentali per definire l'equilibrio acido base.

I valori normali sono:

- **pH : 7.36-7.44**
- **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : 21-29 mEq/litro**
- **pCO<sub>2</sub>: 35-45 mmHg**

Quelli riscontrati nel paziente vanno riportati su un'apposita tabella che ci dà un'idea della situazione del caso in esame.

Si parla di acidosi quando il pH è inferiore a 7.36 e di alcalosi quando il pH è superiore a 7.44.

Le combinazioni patologiche possibili di alterato equilibrio acido base con variazioni del pH sono **OTTO**, con quadri singoli e quadri misti:

QUADRI SINGOLI: acidosi respiratoria, acidosi metabolica, alcalosi respiratoria, alcalosi metabolica

QUADRI MISTI: acidosi metabolica e acidosi respiratoria, alcalosi metabolica e alcalosi respiratoria, acidosi metabolica e alcalosi respiratoria, alcalosi metabolica e acidosi respiratoria.

Una volta incasellata la situazione nell'apposito diagramma (disponibile su tutti i testi di clinica), rimane il problema di capire la causa dell'alterato equilibrio.

Rossi:

Quella che segue è tecnicamente la definizione di acidosi e alcalosi respiratorie e metaboliche. Ovviamente sono andato a controllare in vari testi perchè non la ricordavo:

- acidosi respiratoria:  $pCO_2 > 45$  mmHg
- acidosi metabolica: bicarbonati  $< 21$  mEq/litro
- alcalosi respiratoria:  $pCO_2 < 35$  mmHg
- alcalosi metabolica: bicarbonati  $> 29$  mEq/litro

Sulla base dei valori di  $pCO_2$  e dei bicarbonati è possibile quindi costruire la tabella a cui accennavi.

	Bicarbonati normali	Bicarbonati aumentati	Bicarbonati ridotti
$pCO_2$ normale	normalità	alcalosi metabolica	acidosi metabolica
$pCO_2$ aumentata	acidosi respiratoria	acidosi respiratoria + alcalosi metabolica	acidosi respiratoria + acidosi metabolica
$pCO_2$ ridotta	alcalosi respiratoria	alcalosi respiratoria + alcalosi metabolica	alcalosi respiratoria + acidosi metabolica

Quali sono le cause delle alterazioni dell'equilibrio acido-base?

Ressa:

Nella tabella che segue riporto le cause principali.

#### **ACIDOSI METABOLICA**

- 1 Diabete mellito scompensato
- 2 Ipercatabolismo lipidico (digiuno, traumi )
- 3 Insufficienza renale cronica
- 4 Oligo anurie da qualsiasi causa
- 5 Diarrea
- 6 Ileostomia
- 7 Intossicazione da alcool
- 8 Fistole biliari e pancreatiche
- 9 Terapia con acetazolamide (Diamox)
- 10 Acidosi lattica
- 11 Ipotermia

Sintomatologia generale: iperpnea, ottundimento mentale, vomito, aumento della diuresi (eccetto IRA e IRC), disidratazione

#### **ACIDOSI RESPIRATORIA**

- 1 Insufficienza respiratoria acuta e cronica
- 2 Sovradosaggio di morfina o barbiturici
- 3 Ipotermia

Sintomatologia generale: sonnolenza, coma, contrazioni muscolari, cianosi

#### **ALCALOSI METABOLICA**

- 1 Vomito persistente da qualsiasi causa
- 2 Sindrome latte alcali (eccessiva ingestione di antiacidi e latte)

Sintomatologia generale: respiro lento, tetania, nefrocalcinosi

#### **Situazioni MISTE :**

- 1 Paziente in shock nel quale si sviluppa una IRA e che viene ventilato artificialmente: acidosi metabolica e alcalosi respiratoria
- 2 Ipotermia: acidosi metabolica e respiratoria

Rossi:

Puoi illustrarci qualche caso clinico in modo da rendere l'argomento un pò meno ostico?

Ressa.

Certamente.

Paziente con disturbi respiratori di tipo ostruttivo e respirazione difficoltosa.

L' EGA mostra: pH normale, pO<sub>2</sub> bassa, pCO<sub>2</sub> elevata, bicarbonati elevati.

Il malato a causa della sua malattia non ventila in maniera sufficiente, la pCO<sub>2</sub> aumenta ed quindi il

pH tende a virare verso l'acidosi. Il compenso renale fa sì che venga accelerato il riassorbimento di bicarbonati mentre aumenta l'escrezione di ioni H<sup>+</sup>, si crea urina acida.

Abbiamo quindi una acidosi respiratoria (testimoniata dalla pCO<sub>2</sub> elevata) associata ad una alcalosi metabolica compensatoria (testimoniata dai bicarbonati elevati), il pH ancora normale ci dice che la condizione è, per il momento, compensata.

E' chiaro che questo compenso ha un limite e se non viene corretta, almeno parzialmente, la condizione patologica di base, si scivolerà in una acidosi respiratoria non compensata.

Giovane paziente iperpnocica, disidratata, glicemia elevata, urine con glucosio e corpi chetonici.

L'EGA mostra: pCO<sub>2</sub> bassa, pH normale, bicarbonato basso.

In questo caso il *primum movens* è una acidosi metabolica da accumulo di corpi chetonici (testimoniata dai bicarbonati bassi).

Si ha un compenso respiratorio con iperventilazione per eliminare una maggiore quantità di CO<sub>2</sub>; vi è quindi anche una alcalosi respiratoria compensatoria (testimoniata dalla pCO<sub>2</sub> ridotta).

Il pH normale ci fa dire che, per il momento, la situazione è compensata.

Ovviamente se non viene curata la malattia di base (con insulina) questo compenso ha i suoi limiti e persino con un'iperventilazione massiccia che può portare la pCO<sub>2</sub> a valori bassissimi il pH scenderebbe comunque e si avrebbe una acidosi metabolica non compensata.

Rossi:

Vediamo un caso di disturbo misto più complesso.

Ressa:

Bambina affetta da malattia reumatica, trattata con salicilato di sodio: frequenza respiratoria aumentata (da salicilato) e vomito (per l'azione gastrolesiva della terapia).

L'EGA mostra: pH elevato, bicarbonato aumentato, pCO<sub>2</sub> bassa.

La pCO<sub>2</sub> bassa ci fa dire che c'è una alcalosi respiratoria mentre i bicarbonati aumentati indicano una contemporanea alcalosi metabolica dovuta al vomito. Il pH elevato indica che la situazione non è compensata.

Successivamente viene effettuata un'altra EGA che dimostra un pH normale, pCO<sub>2</sub> bassa e bicarbonato basso. Cosa è successo?

La pCO<sub>2</sub> bassa indica che vi è ancora una alcalosi respiratoria, questa volta associata ad una acidosi metabolica testimoniata dai bicarbonati bassi; infatti il vomito e la non sufficiente alimentazione con carboidrati aveva provocato una attivazione del metabolismo lipidico con chetosi, da cui l'apparente normalizzazione del pH.

Rossi:

Un pò complicato. Devo ammettere comunque che grazie alle tue spiegazioni e al ripasso che abbiamo fatto insieme le cose ora mi appaiono più comprensibili.

\*\*\*

# L'INSONNIA

Rossi:

L'insonnia è una delle principali cause di consultazione in medicina generale. Si stima che circa il 25-30% dei pazienti ultrasessantenni soffra (o ritenga di soffrire) di un qualche disturbo del sonno. Nei pazienti più giovani la percentuale è minore, attestandosi sul 5-10%. Oltre a provocare uno scadimento della qualità di vita l'insonnia può tendere alla cronicizzazione.

I pazienti che lamentano questo disturbo per mesi hanno una probabilità elevata di andare incontro anche a problematiche di tipo psichico, soprattutto depressione.

Ressa:

Mi sembra che l'insonnia rappresenti un esempio interessante di quanto la pratica medica quotidiana si discosti dalle raccomandazioni codificate e teoriche delle linee guida.

Quest'ultime, infatti, enfatizzano molto l'approccio non farmacologico che però, almeno secondo la mia esperienza, trova uno spazio limitato, specialmente negli anziani, cioè in quei malati che più soffrono di tale patologia.

Ma andiamo con ordine. Come si può classificare l'insonnia?

Rossi:

L'insonnia viene classificata in maniera diversa.

La tabella 1 riporta due classificazioni basate sulla durata e sulle caratteristiche cliniche.

## **Tabella 1: Classificazioni dell'insonnia**

### **Classificazione in base ai caratteri clinici**

- a) Insonnia da ridotta durata del sonno
- b) Insonnia da risveglio precoce
- c) Insonnia da difficoltà ad addormentarsi

### **Classificazione in base alla durata**

- a) Insonnia transitoria
- b) Insonnia persistente o cronica

Ressa:

Tuttavia bisogna notare che nello stesso paziente possono coesistere forme miste (per esempio ridotta durata del sonno e risvegli precoci), mentre altre volte vengono riferiti disturbi del sonno non immediatamente classificabili in una delle categorie precedenti (per esempio soggetti che riferiscono innumerevoli risvegli e riaddormentamenti durante la notte). E' chiaro, inoltre, che la definizione di sonno di durata ridotta o di risveglio precoce è arbitraria perché si tratta di aspetti molto soggettivi.

Rossi:

Oltre a questo giova ricordare che spesso l'insonnia è un sintomo molto soggettivo.

In realtà vi è una certa discordanza tra la valutazione soggettiva che fa il paziente del suo disturbo e le valutazioni oggettive che si possono fare in un “laboratorio del sonno”.

È stato osservato (paragonando le affermazioni dei pazienti con registrazioni fatte in una clinica del sonno) che soggetti che riferivano di soffrire di insonnia da giorni in realtà arrivavano a dormire per parecchie ore in modo continuo. È probabile però che il loro non fosse un sonno riposante ed efficace, donde la riferita insonnia.

In questo campo assistiamo perciò ad una divaricazione tra quello che viene “oggettivato” dalla scienza e quello che “pensa o sente” il paziente. Si tratta di un fenomeno frequente in Medicina Generale: si pensi per esempio al “mal di gola” riferito dal paziente molto disturbante, tale talora da impedirgli di dormire o deglutire ma che all’esame obiettivo appare al medico con un quadro assolutamente povero di segni clinici.

In questi casi più che di insonnia parlare di “sonno non efficace”: spesso il coniuge conferma che il paziente dorme, ma evidentemente si tratta di un sonno superficiale, non riposante, e il paziente riferisce, erroneamente di non dormire (ma forse non tanto erroneamente se per dormire intendiamo un sonno come Dio comanda).

Ressa:

So di farti una domanda terribile, ma quali sono le cause dell'insonnia?

Rossi:

Le cause dell’insonnia sono molte [1,2]. Ma in generale il medico sa già in partenza quanto poco utile sia nella pratica ambulatoriale cercare di definire o di “scoprire” la causa dell’insonnia. In altri termini una diagnosi eziologica dell’insonnia raramente serve a migliorare la gestione del problema. Un’eccezione parziale a questa regola è l’insonnia dovuta all’uso di particolari farmaci in cui la sospensione (se possibile) porta alla scomparsa o all’attenuazione del disturbo. Un’altra eccezione è l’insonnia secondaria a qualche patologia (per esempio scompenso cardiaco, lombalgia, ipertrofia prostatica, sindromi dolorose, ecc.): in questi casi il trattamento della causa può risolvere il disturbo.

La tabella 2 riassume comunque le principali cause dell’insonnia.

#### **Tabella 2: Cause principali dell’insonnia**

**Cause mediche:** dolore, dispnea, prostatismo, ipertiroidismo, sindrome da astinenza nell’alcolista, demenza, disturbi psichici, sindrome delle gambe senza riposo, sindrome delle apnee notturne, ecc.

**Cause psicologiche :** ansia, depressione, problematiche familiari, economiche, lavorative, lutto, divorzio, altri eventi stressanti

**Scarsa igiene del sonno:** dormire durante il giorno, coricarsi troppo presto, letto scomodo, condizioni non favorevoli della camera da letto (troppo calda o troppo fredda), abuso di alcol o caffeina, cambiamenti di orari, pasti abbondanti prima di coricarsi, ecc.

**Cause farmacologiche:** ormoni tiroidei, calcioantagonisti, contraccettivi orali, betastimolanti, antidepressivi , diuretici, antiparkinsoniani, metilxantine, rebound da sospensione brusca di ipnotici, ecc.



Ressa:

Gli anziani in particolare possono avere molti motivi di preoccupazione o di ansia: solitudine, problemi economici, malattie mediche o mentali, paura di ammalarsi ecc.

Rossi:

Naturalmente spesso queste condizioni si sovrappongono tra loro nello stesso paziente per cui risulta difficilissimo districarle e in ogni caso impossibile agire per modificarle. Si pensi per esempio ad un'insonnia legata a problematiche relazionali/coniugali/economiche, tutte condizioni nelle quali, anche se individuate, il medico non può che limitarsi a generiche pratiche di counselling sulla cui reale utilità vi sarebbe molto da discutere.

Ressa:

E' possibile un approccio non farmacologico all'insonnia?

Rossi:

Bella domanda. Un aspetto cruciale è in effetti quello del trattamento non farmacologico, da tutti consigliato come primo step irrinunciabile che deve precedere la somministrazione del farmaco. Le raccomandazioni si sprecano e ogni trattato riporta sia consigli per migliorare la qualità e la quantità del sonno sia accorgimenti pratici per ridurre l'ansia e la tensione che possono causare disturbi dell'addormentamento [2]. Molti di questi consigli sono semplici pratiche dettate dal buon senso, altri sono tecniche di rilassamento muscolare difficili da far comprendere e soprattutto da far mettere in atto.

Nella tabella 3 sono riportate le raccomandazioni che più frequentemente si trovano in letteratura.

### **Tabella 3: Raccomandazioni per chi soffre di insonnia**

Non dormire di giorno

Coricarsi solo quando si avverte sonno

Non leggere o guardare la TV a letto

Non svolgere attività stressanti prima di coricarsi

Se qualche problema vi assilla rimandarlo al giorno dopo ("la notte porta consiglio", anche se è più facile a dirsi che a farsi)

Non assumere bevande stimolanti o alcol la sera; evitare il fumo

Evitare cene abbondanti

Alzarsi dal letto se non ci sia addormenta in 30 minuti

Svegliarsi sempre alla stessa ora al mattino

Mettere per iscritto le preoccupazioni che impediscono il sonno

Tenere un diario dell'insonnia

Ressa:

Al di là delle buone intenzioni o delle dichiarazioni di principio non resta però che constatare come l'approccio non farmacologico sia difficile. L'esperienza quotidiana dimostra che consigli di questo tipo, condivisibili in linea di principio, non vengono attuati che parzialmente e incostantemente dai pazienti, con risultati scarsi.

Rossi:

E' proprio così, e allora non resta che aggrapparsi ai farmaci.

Ressa:

Come rispondere perciò al paziente che ritiene di dover/poter alleviare “subito” il suo disturbo?

Rossi:

La terapia farmacologia, giudicata spesso una scorciatoia impropria, rappresenta a mio parere una risposta appropriata/possibile e soprattutto spesso l'unica realistica.

Esistono essenzialmente due tipi di farmaci che vengono usati per il trattamento dell'insonnia: gli ipnotici ansiolitici (benzodiazepine) e quelli non ansiolitici (i cosiddetti farmaci Z: zolpidem, zaleplon e zopiclone). I barbiturici sono stati ormai abbandonati [1].

Anche se non ci sono pochi dati al proposito, nelle forme lievi può essere usata la valeriana, talora utile grazie alla sua blanda azione ansiolitica [1].

Gli ipnotici non ansiolitici non sono necessariamente più sicuri delle benzodiazepine né ci sono dati per affermare che, nell'uomo, siano più efficaci. Destano preoccupazione i risultati di uno studio secondo cui lo zolpidem aumenta il rischio di fratture di femore negli anziani rispetto alle benzodiazepine e ad altri psicofarmaci [2] ma si tratta di un dato che richiede conferme.

Nelle insonnie transitorie (legate a cambiamenti delle abitudini, malattie intercorrenti, eventi stressanti) la somministrazione di una benzodiazepina è spesso efficace e risolutiva. L'unica avvertenza è quella di rivalutare il paziente dopo breve tempo (15-20 giorni) per una sospensione programmata del farmaco.

Ressa:

E nell'insonnia cronica, quella che più ci dà filo da torcere?

Rossi:

Nell'insonnia cronica e in quella dell'anziano la terapia farmacologia ha un'efficacia minore, spesso i pazienti richiedono un farmaco alternativo, “una medicina più forte” perché non rispondono più all'ipnotico che stanno assumendo. L'efficacia delle benzodiazepine è stata dimostrata in studi clinici per periodi fino a 4 settimane. La durata consigliata del trattamento è fino a 28 settimane [1].

Tuttavia nella pratica clinica si assiste ad un uso cronico dell'ipnotico: studi retrospettivi hanno dimostrato un'efficacia soggettiva anche di anni [1]. Ci sono invece pochi dati per quanto riguarda gli ipnotici non ansiolitici.

Ressa:

Purtroppo gli ipnotici sono gravati da effetti collaterali e dal rischio della dipendenza. Puoi dare alcuni consigli per ridurre questi pericoli?

Rossi:

Alcune raccomandazioni, evidenziate nella tabella 4, possono aiutare a ridurre il fenomeno di tachifilassi e il rischio di dipendenza.

**Tabella 4: Raccomandazioni per l'uso degli ipnotici**

- 1) Usare i dosaggi più bassi efficaci
- 2) Scegliere benzodiazepine a breve emivita e senza metaboliti (per es. temazepam, lorazepam, triazolam, brotezolam)
- 3) Rivedere periodicamente la necessità del trattamento e proporre periodi di sospensione
- 4) Sospendere i farmaci gradualmente
- 5) Consigliare somministrazioni intermittenti (3-4 giorni alla settimana)
- 6) Gli ipnotici non benzodiazepinici (zolpidem, zaleplon, zopiclone) potrebbero essere una alternativa alle benzodiazepine nel trattamento a lungo termine dell'insonnia perché hanno probabilmente minori rischi di dipendenza e causano meno frequentemente insonnia rebound alla sospensione
- 7) Il passaggio da una benzodiazepina ad un ipnotico non benzodiazepinico non è ben standardizzato; è consigliabile ridurre gradualmente la dose della benzodiazepina e introdurre durante questa fase l'ipnotico non ansiolitico

Ressa:

In conclusione?

Rossi:

L'insonnia, soprattutto quella cronica, è una patologia di difficile trattamento, in cui le varie opzioni non farmacologiche, da più parti consigliate, sono in genere deludenti e difficilmente utilizzabili nel contesto della pratica di tutti i giorni, anche per la carenza di operatori dedicati.

I farmaci – i cui benefici a lungo termine rimangono incerti – sono, nell'insonnia cronica, una risposta incompleta e richiedono alcune semplici misure per limitare effetti collaterali e fenomeni di dipendenza. La somministrazione degli ipnotici a lungo termine dovrebbe, comunque, essere evitata, trattando ove possibile le cause sottostanti, ma si sa che tra il dire e il fare... I pazienti in trattamento cronico dovrebbero essere aiutati a sospendere l'assunzione dell'ipnotico ricorrendo alla riduzione graduale del farmaco e all'aiuto di un supporto psicologico strutturato [4]. Per questo scopo occorrerebbero però figure sanitarie dedicate che attualmente sono assenti nel panorama assistenziale italiano.

Ressa:

Insomma, si potrebbe dire che in mezzo più che il mare ci sta quasi un oceano...

## **Bibliografia**

1. Estivill, A. Bov, D. Garca-Borreguero, J. Gibert, J. Paniagua, G. Pin, F.J. Puertas, R. Cilveti and members of the Consensus Group. Consensus on Drug Treatment, Definition and Diagnosis for Insomnia. *Clinical Drug Investigation* 23(6) : 351-385; 2003
2. John W. G. Tiller. The management of insomnia: an update. *Aust Prescr* 2003;26:78-81.
3. Holbrook AM. Treating insomnia. *BMJ* 2004; 329:1198-1199
4. Cosa non va nella prescrizione degli ipnotici? *Drug and Therapeutics Bulletin*. Edizione Italiana 2004, Vol. 13: 89-93.

\*\*\*