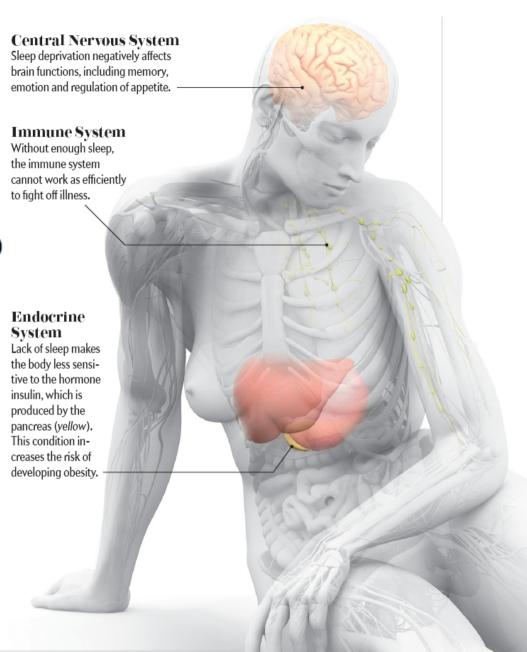


INSONIA

Claudio Mencacci

Direttore Salute Mentale e Neuroscienze ASST FBF-Sacco, Milano Presidente Società Italiana di Psichiatria





Scientific American, 2015

Don't Skimp on Sleep

Research has uncovered many ways that sleep deprivation impairs mental and physical health. Some of the best-studied and most significant impacts are highlighted below.

INSONNIA



Epidemiologia:

il 30-50% degli adulti fa esperienza occasionale di difficoltà nel riposo notturno;

il 6-13% soddisfa i criteri per un Disturbo del Sonno (DSM-5).

Definizione di insonnia (DSM-5):

condizione di insoddisfazione relativa alla quantità o qualità del sonno, caratterizzata da;

- difficoltà nell'iniziare il sonno
- difficoltà nel mantenere il sonno



Distress o netta riduzione della funzionalità in diverse aree (es. sociale, occupazionale, comportamentale).



Insomnia is estimated to affect 9%-15% of the world's population [1]. Not only is insomnia common, it is persistent over time. In a population-based longitudinal study characterizing the natural history of insomnia, the point prevalence of insomnia was 24% at baseline and, among individuals with insomnia, 74% reported the persistence of this disorder for at least one year [2]. In addition, chronic insomnia disorder is associated with other chronic conditions such as obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, anxiety and depression [1,3,4]. Notably, the relationship between insomnia and depression is bi-directional; individuals with insomnia are at significantly higher risk of developing depression, and persons with depression are at higher risk of developing insomnia [5].

INSONNIA

Definizione di insonnia (DSM-5):

condizione di insoddisfazione relativa alla quantità o qualità del sonno, caratterizzata da;

- difficoltà nell'iniziare il sonno
- difficoltà nel mantenere il sonno



Distress o netta riduzione della funzionalità in diverse aree (es. sociale, occupazionale, comportamentale).



INSONNIA: NON SOLO UN DISTURBO NOTTURNO



Nonostante sia definita un disturbo del sonno, l'insonnia ha **ripercussioni** che si estendono ben **oltre il periodo del sonno**, interessando significativamente il periodo di veglia.

Sintomi quali **affaticamento diurno**, **ansia** e **disturbi dell'umore** risultano più frequenti in soggetti affetta da insonnia.

INSONNIA E DISTURBI PSICHIATRICI

Disorder	Sleep continuity	Percentage of slow-wave sleep	REM ^b latency	Percentage of REM sleep
Affective disorder	Consistently decreased	Consistently decreased	Consistently decreased	Consistently increased
Anxiety	Consistently decreased	No change	No change	No change
Schizophrenia	Consistently decreased	No change	Decreased in some studies	No change
Eating disorder	Decreased in some studies	No change	Decreased in some studies	No change
Alcoholism	Consistently decreased	Consistently decreased	No change	Increased in some studies
Insomnia	Consistently decreased	Consistently decreased	No change	No change

b Rapid eye movement

INSONNIA E DISTURBI PSICHIATRICI

I tre quarti dei pazienti trattati dal MMG per insonnia manifestano anche un disturbo psichiatrico in atto.

Il disturbo psichiatrico più frequentemente associato risulta la depressione maggiore, anche nel setting della medicina generale.





DISTURBI DEL SONNO E SALUTE PUBBLICA

Gli effetti cumulativi a lungo termine dell'alterazione della durata del sonno e degli altri disturbi del sonno sono stati associati ad un'ampia gamma di problematiche mediche, incluse anche condizioni di pertinenza non psichiatrica per le quali la correlazione con alterazioni del pattern ipnico è stata da meno tempo indagata.

Effetti sulla salute a lungo termine



Harvey R. Colten and Bruce M. Altevogt, Editors, Committee on Sleep Medicine and Research (2006) Obesità in adulti e bambini

Diabete e ridotta tolleranza al

glucosio

Ipertensione

Ansia

Umore depresso

Abuso alcolico

INSONNIA E SINTOMI NEUROCOGNITIVI



- Una recente meta-analisi ha identificato deficit cognitivi significativi in soggetti affetti da insonnia (in assenza di sintomi depressivi), rispetto ai controlli.
- Aree interessate: attenzione, working memory, memoria episodica, problem solving.
- Tali risultati vengono supportati da studi di fRMI, secondo cui soggetti affetti da insonnia presentano un diminuita attivazione delle regioni della corteccia prefrontale, frontoparietale e del nucleo caudato durante lo svolgimenti di task neurocognitivi.

INSONNIA E SINTOMI NEUROCOGNITIVI



- L'impatto negativo dell'insonnia sulla funzionalità cognitiva può riconoscere diversi fattori causali, tra cui l'alterazione della microstruttura del sonno, l'associazione con sintomi depressivi, affaticamento e ansia diurne.
- Numerose osservazioni concordano nel sostenere una forte associazione tra insonnia e disregolazione emotiva (es., reattività, labilità emotiva, oscillazioni timiche, rabbia).

Forteier and Beaulieu, Sleep Med Rev 2012 Jansson-Frojmark et al., Br J Health Psychol 2015

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELL'INSONNIA

Igiene del sonno

Approccio cognitivo comportamentale

IGIENE DEL SONNO

Sleep bygiene rules

Wake up at the same time every day, regardless of when you went to sleep.

Maintain a consistent bedtime.

Exercise regularly, preferably in the late afternoon, but not within two to four hours of bedtime.

Perform relaxing activities before bed.

Keep your bedroom quiet and cool (extreme temperatures compromise sleep).

Do not watch the clock at night.

Avoid caffeine and nicotine for at least six hours before bedtime.

Drink alcohol only in moderation and avoid use for at least four hours before bedtime.

Avoid napping; it may interfere with the ability to fall asleep at night.

INTERVENTI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE INTERVENTO TERAPEUTICO

Trattamenti supportati empiricamente*

Controllo dello stimolo

Rilassamento muscolare

progressivo

Intenzione paradossa

Trattamenti probabilmente efficaci**

Restrizione del sonno

Biofeedback

Terapia cognitivo-

comportamentale

^{*}Secondo l'American Psychiatry Association

^{**} Supportati dall' American Psychiatry Association





Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy to Treat Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Michael Seyffert^{1,2,3}, Pooja Lagisetty^{2,3}, Jessica Landgraf³, Vineet Chopra^{2,4}, Paul N. Pfeiffer^{1,4}, Marisa L. Conte⁵, Mary A. M. Rogers²*

- 1 Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States of America,
 2 Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States of America,
 3 Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States of America,
 4 Veterans Administration Center for Clinical Management Research, Veterans
 Administration Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan, United States of America,
 5 Health
 Sciences Library, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States of America
- * maryroge@umich.edu



Background

Insomnia is of major public health importance. While cognitive behavioral therapy is beneficial, in-person treatment is often unavailable. We assessed the effectiveness of internet-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia.

Objectives

The primary objectives were to determine whether online cognitive behavioral therapy for insomnia could improve sleep efficiency and reduce the severity of insomnia in adults. Secondary outcomes included sleep quality, total sleep time, time in bed, sleep onset latency, wake time after sleep onset, and number of nocturnal awakenings.

Results

We found 15 trials, all utilizing a pretest-posttest randomized control group design. Sleep efficiency was 72% at baseline and improved by 7.2% (95% CI: 5.1%, 9.3%; p<0.001) with internet-delivered cognitive behavioral therapy versus control. Internet-delivered cognitive behavioral therapy resulted in a decrease in the insomnia severity index by 4.3 points (95% CI: -7.1, -1.5; p = 0.017) compared to control. Total sleep time averaged 5.7 hours at baseline and increased by 20 minutes with internet-delivered therapy versus control (95% CI: 9, 31; p = 0.004). The severity of depression decreased by 2.3 points (95% CI: -2.9, -1.7; p = 0.013) in individuals who received internet-delivered cognitive behavioral therapy compared to control. Improvements in sleep efficiency, the insomnia severity index and depression scores with internet-delivered cognitive behavioral therapy were maintained from 4 to 48 weeks after post-treatment assessment. There were no statistically significant differences between sleep efficiency, total sleep time, and insomnia severity index for internet-delivered versus in-person therapy with a trained therapist.

Conclusion

In conclusion, internet-delivered cognitive behavioral therapy is effective in improving sleep in adults with insomnia. Efforts should be made to educate the public and expand access to this therapy. Registration Number, Prospero: CRD42015017622

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'INSONNIA

FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'INSONNIA

Agent Trade name	Class FDA indica	FDA indication	ndication t _{max} (h)	(h)	Binding profile				Metabolism				
					Benzo binding		MT1- MT2		Anti- alpha-1		Anti- mAch		
Flurazepam	Dalmane	Ben zodiaze pine	Insomnia	0.5-1.5	40-250	+++							CYP2C19, CYP3A4
Quazepam	Doral	Benzodiazepine	Insomnia	2	20-120	+++							CYP3A4, CYP2C19
Estazolam	Prosom	Benzodiazepine	Insomnia	1.5-2	10-24	+++							CYP3A4
Temazepam	Restoril	Benzodiazepine	Insomnia	1-3	8-20	+++							Glucuronide conjugation
Triazolam	Halcion	Benzodiazepine	Insomnia	1-3	2-5.5	+++							CYP3A4, glucuronide conjugation
Clonazepam	Klonopin	Benzodiazepine	Seizures, anxiety	1-2	35-40	+++							CYP2B, CYP3A4, acetylatio
Lorazepam	Ativan	Benzodiazepine	Anxiety	1-3	12-15	+++							Glucuronide conjugation
Alprazolam	Xanax	Benzodiazepine	Anxiety	1-3	12-14	+++							CYP3A4/5, CYP2C19
Diazepam	Valium	Benzodiazepine	Anxiety, musde spasm, seizures	0.5-2	20-50	+++							CYP2B, CYP2C19, CYP3A4, glucuronide conjugation
Chlordiazepoxide	Librium	Benzodiazepine	Anxiety, ETOH withdrawal	0.5-4	5-100	+++							CYP2B, CYP2C19, CYP3A4, glucuronide conjugation
Zolpidem (MR)	Ambien	Imidazopyridine	Insomnia	1.7-2.5	2.0-5.5	+++							CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9
Zaleplon	Sonata	Pyrazolopyrimidine	Insomnia	1.1	0.9 - 1.1	+++							Aldehyde oxidase, CYP3A-
Eszopidone	Lunesta	Cyclopyrrolone	Insomnia	1.3-1.6	6-7	+++							CYP3A1, CYP2E1
Ramelteon	Rozerem	Propionamide	Insomnia	0.7-0.95	0.8-2			+++					CYP1A2, CYP2C, CYP3A4
Amitriptyline	Elavil	Tertiary amine tricyclic	MDD	2-5	10-100		+++			+++		+++	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D CYP2C9
Doxepin	Sinequan	Tertiary amine ricyclic	MDD, anxiety	1.5-4	10-50		+++			+++		+	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D CYP2C9, CYP1A2
Trazodone	Desyrel	Chlorophenylpiperazine	MDD	1-2	7-15				+++	+++			CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2
Mirtazapine	Remeron	Tetracyclic	MDD	0.25-2	20-40		+++		+++				CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Quetiapine	Seroquel	Dibenzothiazepine derivative	Schizophrenia mania	1	7		++		+	+++	+		CYP2D6, CYP3A4
Olanzapine	Zyprexa	Thiobenzodiazepine	Schizophrenia mania	5	30		+++		+++	++	++	+++	CYP1A2
Risperidone	Risperdal	Benzisoxazole derivative	Schizophrenia mania	1	3-20		+		+++	+++	++		CYP2D6, CYP3A4
Diphenhydramine	Benadryl	Ethanolamine	Allergy, OTC sleep aid	2-3	5-11		+++					+++	CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 CYP2C19
Doxylamine succinate	Unisom	Ethanolamine	Allergy, OTC sleep aid	1.5-2.5	10-12		+++					+++	CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9

MDD = major depressive disorder; $t_{1/2}$ includes the half-lives of the parent compound and major active metabolites; OTC = over-the-counter; information in table from Refs. 9-53. Anti-5HT2-Serotonin Type 2 Receptor Antagonist; Anti-alpha-1 - Alpha 1 Adrenergic Antagonist; Anti-Dopa - Dopamine Antagonist; Anti-H1 - Antihistamine; Anti-mAch - Muscarinic Cholinergic Antagonist; Benzo - Benzodiazepine; CYP - Cytochrome P450; ETOH - Alcohol; MR - Modified release; MT1-MT2 - MelatoninType 1 and Type 2 Receptor Antagonist; $t_{1/2}$ - Half-life; t_{max} - Time to maximum blood level.

BENZODIAZEPINE NEL TRATTAMENTO DELL'INSONNIA

BENZODIAZEPINE

Tutte le benzodiazepine (BDZ) svolgono un'attività:

ansiolitica

ipnotico-sedativa

miorilassante

anticonvulsivante

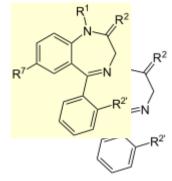
Si riconoscono benzodiazepine:

a emivita lunga (> 30 ore)

a emivita intermedia (10-30 ore)

a emivita breve (< 10 ore)

BENZODIAZEPINE



Le BDZ come classe riducono la latenza del sonno ed aumentano il tempo totale di sonno.

La durata dell'azione delle BDZ è primariamente correlata alla relativa emivita di eliminazione.

La possibile persistenza di sonnolenza diurna è da correlarsi alle caratteristiche farmacocinetiche della molecola utilizzata.

Double-blind, placebo-controlled studies reporting efficacy in primary insomnia in adults

	Sleep onset latency	Sleep maintenance: awakenings and/or WASO
Benzodiazepines	Triazolam 0.25 mg; $N = 1507^{54}$ $N = 83^{55,a}$ 0.5 mg; $N = 277^{56}$ Flurazepam 30 mg; $N = 60^{57}$ $N = 157^{58}$ Estazolam 2 mg; $N = 148^{58}$ 1-2 mg; $N = 379^{59}$ Quazepam 30 mg; $N = 57^{60}$ Temazepam 30 mg; $N = 75^{61}$	Triazolam 0.5 mg; $N = 277^{56}$ Flurazepam 30 mg; $N = 157^{58}$ Quazepam 30 mg; $N = 57^{60}$ Temazepam 30 mg; $N = 75^{61}$ Estazolam 0.25–2 mg; $N = 15^{62a}$ 2 mg; $N = 148^{58}$ 1–2 mg; $N = 379^{59}$
Non-benzodiazepines	Zolpidem 10 mg; $N = 75^{63,a}$ $N = 203^2$ $N = 615^{64}$ $N = 163^{73,b}$ $N = 199^{74,b}$ Zolpidem CR 12.5 mg; $N = 212^{65,a}$ $N = 1025^{75,b}$ Zaleplon 10 mg; $N = 113^{66,a}$ $10-20$ mg; $N = 83^{55,a}$ $N = 615^{64}$ Eszopiclone 3 mg; $N = 788^{67}$ $N = 830^{99}$ $2-3$ mg; $N = 308^{68,a}$	Eszopiclone 3 mg; $N = 788^{67}$ $N = 830^{99}$ $2-3$ mg; $N = 308^{68,a}$ Zolpidem 10 mg; $N = 199^{74,b}$ Zolpidem CR 12.5 mg; $N = 212^{65,a}$ $N = 1025^{75,b}$
Ramelteon	Ramelteon 4-32 mg; $N = 107^{70,a}$	
Antidepressants	Doxepin 25 mg; $N = 10^{71}$ 6 mg; $N = 67^{69}$,a	Doxepin 25 mg; $N = 10^{71}$ 25 – 50 mg; $N = 47^{72}$, a 1,3,6 mg; $N = 67^{69}$, a

BENZODIAZEPINE: STUDI DI EFFICACIA

Al momento, sono diversi gli studi randomizzati vs placebo che riportano una significativa differenza di efficacia a favore del trattamento attivo nell'induzione e mantenimento del sonno.

WASO, wake after sleep onset.

Polysomnographic studies.

b Study employing non-nightly medication dosing.



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/smrv



CLINICAL REVIEW

A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: The empirical basis for U.S. clinical practice

Andrew D. Krystal*

Nonostante l'elevata prevalenza della condizione di insonnia **cronica**, la maggior parte degli studi clinici RCT riguarda la somministrazione a **breve termine di BDZ**.

E', tuttavia, superata la credenza secondo cui il trattamento farmacologico a lungo termine con BDZ è inevitabilmente associato allo sviluppo di tolleranza e dipendenza.



REVIEW ARTICLE

Hypnotic medication in the treatment of chronic insomnia: non nocere! Doesn't anyone care?

Milton Kramer

New York University, School of Medicine, Department of Psychiatry and Sleep Consultation Service, New York, NY, USA and Sleep Consultation Service

There are a limited number of open studies treating chronic insomniacs with benzodiazepines or benzodiazepine agonists for 1 year or more and they all report positive results. Pakes *et al.* [49] report positively on a study of 21 chronic psychiatric inpatients who took 0.5–1.0 mg of triazolam for 1 year. Clark *et al.* [50] reviewed a study in which 37 adult chronic psychiatric patients were given loprazolam nightly for 12 months and whose sleep was improved. Maarek *et al.* [51] described the effective treatment for 1 year of 49 outpatients treated by their general practitioners with 10–20 mg of zolpidem. Schenck *et al.* [52] treated 25 chronic insomniacs with clonazepam or alprazolam for over 1 year and obtained substantial improvement. None of these trials reported significant, disturbing side-effects.

Utilizzo di benzodiazepine a lungo termine

BENZODIAZEPINE: UTILIZZO INTERMITTENTE

La maggior parte degli studi clinici utilizza BDZ in somministrazione serale 1 volta/die.

Tuttavia è stato stimato che il 41% dei pz trattati con BDZ per insonnia assume tali farmaci con **modalità intermittente.** Questo regime presenta vantaggi in termini di costo e di minore esposizione al trattamento.

Studi controllati verso placebo indicano che l'utilizzo intermittente di tali farmaci è associato ad un **beneficio** sostenuto nelle notti di assunzione, senza effetti collaterali correlati a tale regime di assunzione.

BENZODIAZEPINE: CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

FARMACO	$ m t_{1/2~(ore)}$	Principali metaboliti attivi	$ m t_{1/2(ore)}$ metabolita
Adinazolam	2 - 4	Desmetiladinazolam	2-4
Alazepam	10 - 20	Desmetildiazepam	40 - 50
Alprazolam	6 - 20		
Bromazepam	10 - 20		
Brotizolam	4-7		
Clobazam	10 - 30	Desmetilclobazam	35 - 45
Clonazepam	20 - 40		
Clorazepato	Profarmaco	Desmetildiazepam	40 - 150
Clordiazepossido	5 - 30	Desmetilclordiazepossido	6 - 24
		Demoxepam	30 - 60
		Desmetildiazepam	40 - 150
Desmetildiazepam	40 - 150	Oxazepam	5 - 15
Diazepam	20 - 60	Desmetildiazepam	40 - 150
Estazolam	10 - 30		
Flunitrazepam	15 - 30	Desmetilflunitrazepam	25 - 30
Flurazepam	2-3	Desalchilflurazepam	40 - 100
Loprazolam	4-7	Piperazina N-ossido derivato	10 - 12
Lorazepam	8 - 24		
Lormetazepam	9 - 15		
Medazepam	2-4	Desmetildiazepam	40 - 150
		Diazepam	20 - 80
Midazolam	2-3		
Nitrazepam	15 - 40		
Oxazepam	5 - 15		
Prazepam	Profarmaco	Desmetildiazepam	40 - 150
Quazepam	20 - 50	2-oxoquazepam	20 - 50
		Desachilflurazepam	40 - 100
Temazepam	8 - 15		
Triazolam	2 - 3		

I FARMACI IPNOTICI

CLASSE	SOSTANZA	EMIVITA (ore)	NOME COMMERCIALE
Benzodiazepine Emivita lunga	Flurazepam (metaboliti attivi)	40 - 250	Dalmadorm Flunox
	Quazepam (metaboliti attivi)	40 - 250	Felison Quazium Oniria
Benzodiazepine	Estazolam	15 - 20	Esilgan
Emivita intermedia	Flunitrazepam	19 - 28	Roipnol Darkene Valsera
	Lormetazepam Nitrazepam	10 - 15 $25 - 30$	Minias Mogadon
	Temazepam	8 - 22	Euipnos Normison
Benzodiazepine Emivita breve	Triazolam	2-3	Halcion Songar
Imidazopiridine Emivita breve	Zolpidem	2-3	Stilnox Niotal
Ciclopirroloni Emivita breve	Zopiclone	3,5-6,5	Imovane

ASPETTI FARMACOLOGICI DEI DISTURBI DEL SONNO

ipnotici o ipnoinduttori

Gocce

Vantaggi

- meglio personalizzabile la posologia, soprattutto nei pazienti anziani
- permettono più facilmente un programma di riduzione a scalare, per poi sospendere il farmaco una volta ottenuto il risultato
- effetto più rapido per più veloce assorbimento

Svantaggi

- più scomode da usare
- più frequentemente associate a comportamenti di auto aggiustamento della posologia con conseguente sottodosaggio/sovradosaggio

ASPETTI FARMACOLOGICI DEI DISTURBI DEL SONNO

Come prevenire il rischio di tolleranza / dipendenza

- scoraggiare l'autogestione della terapia farmacologica
- evitare l'assunzione di farmaci per tempi eccessivamente lunghi
- proporre l'uso non quotidiano dei farmaci.
- nei casi in cui una terapia ipnotica si riveli inefficace nei tempi prescritti (max due settimane), si può valutare di passare ad altro agente ipnotico, a condizione di mantenere dosaggi terapeutici e di monitorare il paziente nelle settimane successive

ASPETTI FARMACOLOGICI DEI DISTURBI DEL SONNO

Particolare cautela richiede l'uso di BDZ negli anziani per il rischio di cadute con fratture di femore e per la possibilità di effetto paradosso (eccitazione)

PERCORSO DECISIONALE

BDZ Insonnia BDZ "Ansiolitiche" Ipnoinducenti Difficoltà di addormentamento BDZ "Ipnoinducenti" (ultra) Breve Intermedia BDZ emivita Emivita (ultra) breve Lunga Insonnia Terminale

MM Medicina Multidisciplinare n. 1 2015

Emivita Intermedia/lunga





DISTURBI DEL SONNO E COSTI SOCIALI

I disturbi del sonno hanno inoltre un significativo impatto economico, spesso sottovalutato: si stima che solo negli USA centinaia di miliardi di dollari l'anno vengano spesi per i costi medici diretti connessi con visite mediche, servizi ospedalieri, prestazioni e acquisto di farmaci per la cura dei disturbi del sonno e delle lesioni e patologie direttamente o indirettamente attribuibili ad essi. A questi costi "diretti" vanno poi sommati quelli indiretti derivanti dalla ridotta produttività dei soggetti affetti da disturbi del sonno.





DISTURBI DEL SONNO E COSTI SOCIALI

La perdita di sonno e disturbi del sonno influiscono negativamente sulle prestazioni, la sicurezza e la qualità di vita dell'individuo. Al di là di gravi catastrofi riconducibili ad errori umani per colpi di sonno od eccessiva sonnolenza, quasi il 20 per cento di tutte le lesioni gravi da incidenti stradale sono riconducibili a sonnolenza del conducente, indipendentemente dagli effetti dell'alcool.





DISTURBI DEL SONNO E COSTI SOCIALI

Costi sociali diretti e indiretti



Performance deficits in occupational tasks

Sleep disorders related diseases care

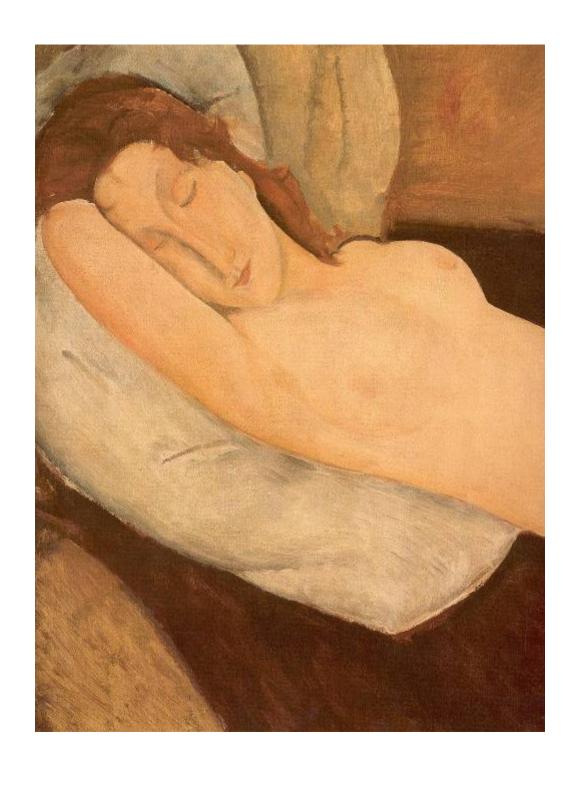
Drugs prescriptions

Motor Vehicle Crashes

Work-Related Injuries and errors

Falls in Older People

Medical errors



Grazie per l'attenzione