



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

# neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*  
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 209  
24 ottobre 2019  
Anno XIX

## IN QUESTO NUMERO:

1. **RECENTI SVILUPPI** in TEMA di **DISORDINI** del **MOVIMENTO INDOTTI** da **FARMACI (II PARTE)**
2. **EFFETTO** del **LEVETIRACETAM** sul **PROFILO LIPIDICO** e sui **LIVELLI** degli **ORMONI TIROIDEI** in **BAMBINI** con **EPILESSIA**: uno **STUDIO PROSPETTICO**
3. **CANNABIDILOLO APPROVATO** dall'**AGENZIA EUROPEA** dei **MEDICINALI** nel **TRATTAMENTO** delle **SINDROMI** di **LENNOX-GASTAUT** e **DRAVET**

### 1. RECENTI SVILUPPI in TEMA di DISORDINI del MOVIMENTO INDOTTI da FARMACI (II PARTE)

Proseguiamo in questo numero la sintesi della rassegna pubblicata di recente su *Lancet Neurology* sui farmaci che inducono disordini del movimento ([http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30152-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30152-8)) (vedi n° 208 di *neuro...Pillole*). Questa seconda parte tratta in particolare ulteriori forme di disordini del movimento da antipsicotici e disordini del movimento da altri farmaci.

#### Disordini del movimento da antipsicotici

##### 3. Distonie acute

Gli autori analizzando la letteratura concludono che le distonie acute sono reazioni più frequenti con l'uso di antipsicotici di prima generazione (17%) rispetto agli antipsicotici di seconda generazione (< 2%). Questi effetti si osservano anche con gli antiemetici e procinetici. Compaiono rapidamente all'inizio della terapia o all'incremento di dose e sono più frequenti in età infantile. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono crisi oculogire, blefarospasmo, distonia del tronco e cervicale, distonia oromandibolare e laringo-faringea. La distonia può essere focale, segmentale o generalizzata e se severa può comportare complicazioni molto severe che richiedono a volte trattamenti salva-vita. Queste distonie rispondono rapidamente al trattamento con anticolinergici (IV o IM) anche se si possono ripresentare dopo qualche ora all'esaurimento dell'effetto acuto anticolinergico. Il trattamento sintomatico, se necessario anche da eseguire con urgenza, deve essere accompagnato dalla sospensione del farmaco antipsicotico responsabile. Nel caso di dover somministrare comunque un antipsicotico in soggetti che hanno già avuto un episodio iatrogeno acuto, gli autori consigliano l'uso di antipsicotici con minore affinità per i recettori D2 e un trattamento profilattico con anticolinergici.

##### 4. Acetisia acuta e subacuta

L'acetisia acuta può comparire entro poche ore dall'inizio del trattamento con bloccanti dopaminergici ma può evidenziarsi nel 50% dei soggetti entro un mese. Quando severa, può manifestarsi inizialmente anche con peggioramento dei sintomi psicotici. Gli autori sottolineano che l'acetisia acuta e le discinesie tardive iatrogene possono essere fenomenologicamente identiche anche se rispondono in modo

opposto alla sospensione della terapia. L'acetisia migliora rapidamente mentre le discinesie tardive inizialmente non si modificano o possono peggiorare. I dati della letteratura mostrano una prevalenza di acetisia di circa il 20% in una popolazione di soggetti schizofrenici trattati, con una differenza tra farmaci (4% quietapina e olanzapina, 20% con altri antipsicotici di seconda generazione e il 50% con aloperidolo). Studi in aperto suggeriscono che per alleviare i sintomi possa essere utilizzata una terapia con propranololo, con antagonisti della 5-idrossitriptamina (mianserina, mirtazapina, trazodone), con vitamina B6 o con benzodiazepine (*Int J Neuro psychopharmacol* 2014;17:823-32).

#### Disordini del movimento da altri farmaci

##### 1. Parkinsonismo iatrogeno

Differenti studi, anche epidemiologici, hanno evidenziato che la terapia con **litio** può essere associata alla comparsa di parkinsonismo, anche con Dat-SPECT normale e concentrazioni ematiche nel range terapeutico (*Parkinsonism Rel Disord* 2018;53:37-41; *American Association for Geriatric Psychiatry* 2016;24:301-9). Un altro farmaco che ha mostrato una associazione con alcuni segni di parkinsonismo (tremore a riposo) è il **valproato** (VPA) (*CNS Drugs* 2016;30:527-40). In una casistica di 118 pazienti trattati con VPA, 8% mostrava un tremore a riposo che scompariva in media entro 4-5 mesi dalla sospensione del farmaco (*Parkinsons Dis* 2017;44:147-50). Anche alcuni calcioantagonisti come **flunarizina** e **cinnarizina** mostrano effetti parkinsonizzanti nel 3% dei soggetti trattati (*Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:365-71). Alcuni altri farmaci della classe degli antidepressivi e antistaminici sono probabilmente associati a parkinsonismo, come indicato dal database di farmacovigilanza francese (*Mov Disord* 2011;26:2226-31), (vedi n° 122 di *neuro...Pillole*).

##### 2. Tremore iatrogeno non parkinsoniano

Il tremore iatrogeno si presenta tipicamente come un tremore d'azione, posturale e cinetico. Si può manifestare come segno isolato o associato ad altri segni neurologici o sistemici e dovrebbe essere differenziato dalle altre sindromi tremorigene (*Mov Disord* 2018;33:75-87). Il **litio** è frequentemente associato alla comparsa di tremore iatrogeno, che si evidenzia in circa un terzo dei pazienti trattati, specie negli anziani. È un tremore dose dipendente e in alcuni casi migliora col tempo e si risolve

con la sospensione del farmaco (*Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014;129:17-23). Anche il **valproato** induce frequentemente tremore (circa l'80% dei pazienti in terapia anche se solo nel 25% è fastidioso) soprattutto negli anziani e nell'uso psichiatrico. E' correlato alla dose e all'oscillazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco, come suggerito dalla minor ampiezza del tremore riscontrata con l'uso delle formulazioni a lento rilascio rispetto a quelle a pronto rilascio (*Epilepsia* 2005;46:320-3). Se il tremore è fastidioso ed è necessario continuare il trattamento il propranololo è il farmaco più utilizzato ed efficace (*Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014;129:17-23). Altri farmaci possono essere responsabili di tremore non parkinsoniano, sebbene in misura minore, come: amitriptilina, antidepressivi inibitori della ricaptazione di serotonina, amiodarone, ciclosporina, tacrolimus, teofillina, agonisti beta adrenergici (ad esempio, salbutamolo, salmeterolo) e bloccanti dei recettori dopaminergici (aloperidolo, metoclopramide).

*A cura di Roberto Riva*

**2. EFFETTO del LEVETIRACETAM sul PROFILO LIPIDICO e sui LIVELLI degli ORMONI TIROIDEI in BAMBINI con EPILESSIA: uno STUDIO PROSPETTICO**

E' noto che il trattamento a lungo termine con alcuni dei farmaci antiepilettici (FAE) di prima generazione può essere associato a dislipidemia e/o disturbi della tiroide. Aumenti dei livelli sierici di lipidi sono stati osservati in terapia con carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale (*Curr Treat Options Neurol* 2010;12:300-8). Diminuzioni delle concentrazioni di tiroxina (T4), tiroxina libera (fT4), triiodotironina (T3), triiodotironina libera (fT3) e ipotiroidismo subclinico sono stati riportati in bambini e adulti trattati con i FAE sopramenzionati e con valproato (*Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:741-50). E' stato suggerito che i cambiamenti nel metabolismo lipidico e tiroideo indotti da questi FAE potrebbero aumentare il rischio cardiovascolare nei pazienti con epilessia (*Eur J Intern Med* 2017;38:17-24). I dati relativi agli effetti dei nuovi FAE sulla funzionalità tiroidea ed il rischio vascolare sono tuttora carenti e limitati per lo più a piccole casistiche di pazienti. Di recente è stato pubblicato un lavoro che ha indagato prospetticamente l'effetto del **levetiracetam** (LEV), uno dei più utilizzati FAE di seconda generazione, sul profilo lipidico e sui livelli sierici di ormoni tiroidei in bambini con epilessia (*Epilepsy Res* 2019;155:106162. *Epub* 2019 Jul 4). Trentanove bambini (21 femmine, 18 maschi, età media 6,8 anni), trattati per epilessia di nuova insorgenza con LEV in monoterapia, ad una dose di 10-35 mg/kg/die, sono stati inclusi nello studio. Colesterolo totale, colesterolo lipoproteico a bassa (LDL-C) ed alta densità (HDL-C), trigliceridi (TG), lipoproteina (a), apolipoproteina A-I, apolipoproteina B, T4, fT4 e tireotropina (TSH) sono stati misurati prima e dopo 6 e 12 (n = 28) mesi di monoterapia. I TG sono risultati significativamente ridotti a 6 e 12 mesi di trattamento con LEV. Il rapporto TG/HDL-C è significativamente diminuito ai 6 e 12 mesi di trattamento, mentre il rapporto LDL-C/HDL-C è risultato ridotto ai 12 mesi. Non sono emerse modifiche significative negli altri analiti. Gli autori concludono che la monoterapia con LEV a lungo termine

non causa alterazioni potenzialmente dannose degli ormoni tiroidei e dei lipidi sierici nei bambini con epilessia. Sottolineano che il LEV sembrerebbe addirittura esercitare un effetto favorevole sui lipidi sierici. Il meccanismo sotteso a tale effetto rimane sconosciuto e deve essere confermato in una popolazione più ampia. Per quanto riguarda gli ormoni tiroidei, altri due studi longitudinali non hanno trovato variazioni significative di fT4 e TSH in bambini trattati con LEV fino a 12 mesi di terapia cronica (*Seizure* 2014;23:29-35; *Epilepsy Behav* 2019;90:15-9). Al contrario, in uno studio trasversale è stato trovato un livello medio significativamente inferiore di fT4 in 12 bambini in terapia cronica con LEV rispetto ad un gruppo di controlli sani (*J Child Neurol* 2015;30:451-7). Fra i limiti dello studio riconosciuti dagli stessi autori, l'esigua numerosità campionaria e la mancanza di un gruppo di controllo di pazienti con epilessia non trattati.

*A cura di Manuela Contin*

**3. CANNABIDILO APPROVATO dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI nel TRATTAMENTO delle SINDROMI di LENNOX-GASTAUT e DRAVET**

Nel mese scorso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione alla commercializzazione del **cannabidiolo** (CBD) in soluzione orale (Epidiolex®, GW Pharma International B.V., Olanda). Il farmaco è indicato nella terapia aggiuntiva, in associazione al clobazam, delle crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut e di Dravet, in soggetti di età  $\geq 2$  anni. Come si ricorderà (vedi n° 194 di **neuro...Pillole**), la Food and Drug Administration statunitense aveva autorizzato la commercializzazione di Epidiolex nel giugno 2018. **Per saperne di più:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)

*A cura di Manuela Contin*

**neuro...Pillole**

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna  
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

**Proprietà** Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

**Direttore responsabile** Manuela Contin

**Redazione** Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva

**Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica  
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna  
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

**E-mail:** [dsn.farmaco@unibo.it](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

<http://www.dibinem.unibo.it/>

**Stampa** in proprio

**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06