



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 135  
25 gennaio 2013  
Anno XIII

## IN QUESTO NUMERO:

1. **BENEFICI dell'ATTIVITA' FISICA nella MALATTIA di PARKINSON: TRE TIPI di ESERCIZIO a CONFRONTO**
2. **FARMACI ANTIEPILETTICI e VARIAZIONI del PESO CORPOREO in PAZIENTI con EPILESSIA**
3. **STABILITA' dei PRINCIPI ATTIVI e SCADENZA delle SPECIALITA' MEDICINALI**
4. **IL SITO WEB: LA COMMISSIONE del FARMACO di AREA VASTA EMILIA CENTRALE**

### 1. BENEFICI dell'ATTIVITA' FISICA nella MALATTIA di PARKINSON: TRE TIPI di ESERCIZIO a CONFRONTO

Sempre più numerose sono le evidenze pubblicate in letteratura dei benefici dell'attività fisica, riabilitativa e/o aerobica, nel trattamento della Malattia di Parkinson (MP), tanto da essere proposta come parte integrante della terapia farmacologica (vedi n° 120 di *neuro...Pillole*). In uno studio recente (*Arch Neurol 2012 Nov 5:1-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.646*) sono stati messi a confronto tre programmi con diverse tipologie di esercizio, in un *trial* di tipo prospettico, randomizzato, che ha coinvolto 67 pazienti con MP, ad uno stadio clinico compreso fra I e III della scala Hoehn & Yahr. I pazienti assegnati al primo gruppo praticavano un esercizio ad "alta intensità", che consisteva in 30 minuti su *tapis-roulant* al 70-80% della frequenza cardiaca massima; i pazienti del secondo gruppo effettuavano un esercizio a "bassa intensità", consistente in 50 minuti su *tapis-roulant* al 40-50% della frequenza cardiaca massima; quelli assegnati al terzo gruppo effettuavano esercizi di *stretching* e resistenza che consistevano in 2 serie da 10 ripetizioni per ogni gamba, su tre tipi di macchine per l'allenamento di resistenza. Ogni gruppo veniva sottoposto ad un allenamento di tre sedute settimanali per tre mesi, per un totale di 36 sedute. Al termine dell'allenamento i pazienti sono stati valutati in quattro ambiti: la velocità di deambulazione, la *performance* cardiaca (misurata attraverso il consumo massimo di ossigeno, con test spirometrico), la forza muscolare e il punteggio UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale-sezione III). La velocità di deambulazione è stata valutata mediante il test del cammino dei sei minuti (6MW), che ha mostrato un miglioramento significativo rispetto alla situazione pre-allenamento per tutte le tipologie di esercizio: più efficace è risultato l'esercizio a "bassa intensità", con un miglioramento del 12% ( $p=0,001$ ). La *performance* cardiovascolare ha mostrato un miglioramento significativo per entrambe le tipologie di esercizio aerobico (7-8%,  $p<0,05$ ), mentre è risultata imm modificata nel gruppo sottoposto ad esercizi di resistenza. Infine la forza muscolare e il punteggio UPDRS sono migliorati

significativamente solo nel gruppo che aveva effettuato gli esercizi di resistenza. Considerate nel complesso, tutte le tipologie di esercizio confrontate hanno dato dei miglioramenti in ambiti diversi delle prestazioni sia motorie che cardiovascolari, anche se gli stessi autori ammettono che per questo tipo di studi è impossibile eliminare del tutto l'effetto placebo. L'esercizio a bassa intensità sembrerebbe dare sostanziali vantaggi sulla deambulazione e sul movimento con una maggiore possibilità di applicabilità clinica, specie nel paziente anziano o maggiormente compromesso dal punto di vista motorio; è tuttavia necessario proseguire nelle ricerche mettendo a confronto tipologie combinate di esercizio, per cercare di identificare la migliore strategia da inserire attivamente nella terapia della MP. Come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento al lavoro (*Arch Neurol 2012 Nov 5:1-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.772*) i programmi di esercizio fisico contribuiscono fra l'altro ad aumentare nei pazienti la consapevolezza delle proprie capacità ed il coinvolgimento diretto nelle cure, con un maggior grado di aderenza e soddisfazione (*Mov Dis 2005;20:616-9*).

A cura di Giovanna Lopane

### 2. FARMACI ANTIEPILETTICI e VARIAZIONI del PESO CORPOREO in PAZIENTI con EPILESSIA

Ci siamo occupati ripetutamente in passato delle segnalazioni delle possibili variazioni del peso corporeo indotte dalla terapia con i farmaci antiepilettici (FAE), sia di vecchia che di nuova generazione (vedi n° 5, 34, 92, 130 di *neuro...Pillole*). L'argomento è stato oggetto di una recente ricerca retrospettiva osservazionale condotta consultando il data base elettronico di medicina generale relativo ad una popolazione di un milione e centomila pazienti nel Galles (*JNNP Dec 12 2012. doi: 10.1136/jnnp-2012-303688*). Sono stati inclusi nell'analisi pazienti con una diagnosi di epilessia di età  $\geq 18$  anni, il cui peso corporeo era stato misurato fino a 12 mesi prima e fra i 3-12 mesi dopo l'introduzione di uno dei seguenti FAE: carbamazepina (CBZ), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), acido valproico (VPA), topiramato (TPM). Per ciascun paziente sono state calcolate le

variazioni di peso registrate dopo l'introduzione del FAE. Dall'analisi dei dati, che ha interessato 1423 pazienti rispondenti ai criteri d'inclusione, registrati nel data base dal 1988 al 2011, CBZ [(n=362, 47% uomini (u)) e LTG (n=297, 34% u) non sono risultate associate a variazioni significative del peso; LEV (n=201, 42% u) e VPA (n=496, 50% u) sono risultati associati ad un aumento mentre il TPM (n=67, 27% u) ad una riduzione significativa del peso corporeo. I dati ottenuti confermano la nozione del possibile aumento di peso indotto dal VPA (*Epilepsia* 2007;48:42-5) e della riduzione associata alla terapia con TPM (*Epilepsy Res* 2011;95:189-9). La LTG è generalmente considerata "neutra" in termini di possibili variazioni di peso (*Neurol* 2000;54:973-5); l'utilizzo di CBZ è stato associato ad aumento di peso (*Epilepsy Res* 2000;41:23-8), o a peso invariato (*Acta Neurol Scand* 2003;107:165-75). Quanto al LEV, da i dati finora pubblicati, ricavati dall'analisi di 4 trial clinici prospettici randomizzati vs placebo su di un totale di 970 pazienti con epilessia (631 in terapia con LEV e 339 trattati con placebo) non si evidenziavano variazioni significative del peso corporeo associate all'utilizzo del FAE (*Epilepsy Res* 2003;56:121-6). D'altro canto, erano stati segnalati in passato 4 casi di marcato dimagrimento apparentemente associati all'introduzione della terapia con LEV (*BMJ* 2003;327:905). Lo studio dei ricercatori britannici è quindi il primo che documenta una possibile associazione fra LEV e aumento di peso in una popolazione di pazienti con epilessia. Fra i meccanismi d'azione sottesi al fenomeno, gli autori suggeriscono il possibile ruolo esercitato dalla proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), target molecolare del LEV: l'interazione con tale proteina, rinvenuta nelle cellule secernenti insulina nei ratti, potrebbe contribuire a modificare la secrezione d'insulina in risposta al glucosio (*J Cell Sci* 2005;118:5647-60).

*A cura di Manuela Contin*

### 3. STABILITA' dei PRINCIPI ATTIVI e SCADENZA delle SPECIALITA' MEDICINALI

Da tempo sono in corso dibattiti in merito alla potenza relativa dei farmaci oltre la data di scadenza riportata in etichetta. La data di scadenza assicura che la potenza dichiarata del farmaco duri **almeno** fino alla data fissata sulla base della stabilità del prodotto conservato nel suo contenitore chiuso, ma non significa necessariamente che il farmaco sia instabile in un periodo più lungo (vedi n° 23 di *neuro...Pillole*). Un'analisi pubblicata di recente su di una serie di specialità medicinali scadute da molti anni (28-40 anni), rinvenute nelle confezioni originali ancora integre nel magazzino di una farmacia ha dimostrato che 12 dei 15 principi attivi misurati avevano mantenuto quantitativi pari ad almeno il 90% di quanto dichiarato in etichetta (*Arch Intern Med* 2012 Oct 8;1-2. doi:10.1001/archinternmed.2012.4501). Fra i principi attivi misurati, barbiturici (fenobarbitale, pentobarbitale, secobarbitale), codeina, caffeina, clorfeniramina, paracetamolo. Solo nel caso dell'acido acetilsalicilico e di anfetamine i quantitativi sono risultati <90% rispetto a quanto dichiarato in etichetta. Gli autori della ricerca sottolineano come questi dati siano in linea con quanto emerso dal programma governativo

statunitense di estensione della "vita di scaffale" dei farmaci (SLEP), in base al quale la data di scadenza dell'88% di 122 differenti farmaci conservati in condizioni ambientali ideali è stata estesa di più di 1 anno (*Biosecur Bioterror* 2009;7:101-7). Nel lavoro vengono messi in risalto anche i benefici derivanti da una appropriata riconsiderazione ed eventuale prolungamento della data di scadenza dei farmaci, specie in termini di risparmi per la spesa sanitaria.

*A cura di Manuela Contin*

### 4. IL SITO WEB: La COMMISSIONE del FARMACO di AREA VASTA EMILIA CENTRALE

Le Aziende Sanitarie del territorio delle Province di Bologna e Ferrara (AUSL di Bologna, Imola e Ferrara, Aziende ospedaliero-universitarie S. Orsola - Malpighi di Bologna e S. Anna di Ferrara, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli) hanno costituito la Commissione del Farmaco di Area Vasta Emilia Centrale (<http://www.cpfbologna.it>) (ex "Commissione provinciale") per condividere metodi e strumenti per la valutazione dei farmaci e per elaborare un unico Prontuario Terapeutico di Area Vasta in uso nelle proprie Strutture, con il fine ultimo di perseguire il miglior uso delle risorse in ambito farmaceutico e terapeutico. Nel sito è possibile consultare diversi documenti, quali ad esempio il Prontuario di Area Vasta, le segnalazioni di farmacovigilanza, la normativa sulla prescrizione dei farmaci fuori indicazione.

*A cura di Fiorenzo Albani*

#### **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** Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Clinica Neurologica, Via Foscolo 7-40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751

**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