



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 136  
26 febbraio 2013  
Anno XIII

## IN QUESTO NUMERO:

1. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PROFILATTICO dell'EMICRANIA nei BAMBINI e ADOLESCENTI: una METANALISI
2. FARMACI ANTIEPILETTICI in GRAVIDANZA e SVILUPPO COGNITIVO del NEONATO: i RISULTATI a 6 ANNI dello STUDIO NEAD
3. NUOVE INFORMAZIONI di SICUREZZA della FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE sull'UTILIZZO del FARMACO IPNOTICO ZOLPIDEM
4. IL SITO WEB: "ROARS"- RETURN ON ACADEMIC RESEARCH-

### 1. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PROFILATTICO dell'EMICRANIA nei BAMBINI e ADOLESCENTI: una METANALISI

I "mal di testa" sono fenomeni comuni nei bambini e negli adolescenti. Dai dati della letteratura, le cefalee di tipo tensionale sono, come per gli adulti, le più comuni, osservate in media in circa il 15% della popolazione in età pediatrica, contro il 4% di emicranie (*Lancet Neurol* 2006;5:268-74). La prevalenza dei sintomi emicranici aumenta con l'età, passando da un 2% dei bambini in età prescolare, al 7-10% dei bambini in età scolare, fino a punte del 23% negli adolescenti (*Headache* 1983;23:15-9). L'inquadramento diagnostico può essere complicato in questa fascia di popolazione, a causa dell'ampia varietà dei sintomi, compresi i dolori addominali, e per il fatto che i mal di testa possono rientrare fra la sintomatologia complessa di diverse sindromi, quali epilessie e disturbi mitocondriali. Il trattamento farmacologico è di tipo sintomatico o profilattico; gli agenti utilizzati per la profilassi sono ricompresi in diverse categorie farmaceutiche: antiepilettici (topiramato, acido valproico), antidepressivi (amitriptilina, trazodone), antistaminici (ciproheptadina), antipertensivi (propranololo, clonidina), bloccanti i canali del calcio (flunarizina), antinfiammatori non steroidei (naprossene). Ed è proprio nell'ambito della profilassi farmacologica dei mal di testa in età pediatrica (<18 anni) che un gruppo di ricercatori statunitensi ha condotto una metanalisi degli studi clinici disponibili dalle banche dati biomediche (PubMed, EMBASE, Cochrane Database of Clinical Trials) fino ad agosto 2012 (*Jama Pediatr, published on line January 28, 2013; doi:10.1001/jamapediatrics.2013.508*). Sono stati inclusi nell'analisi protocolli randomizzati, controllati contro placebo, o di confronto fra due o più medicinali nel trattamento sia delle emicranie, sia delle cefalee tensionali o croniche; il numero di attacchi/mese è stato considerato come variabile primaria di esito. La ricerca ha identificato 2918 articoli, solo 21 dei quali sono stati inclusi nella metanalisi dopo l'applicazione dei previsti criteri di inclusione ed esclusione: 13 protocolli controllati vs

placebo e 11 vs un farmaco comparatore, 3 dei quali prevedevano il confronto anche con placebo. Venti lavori erano inerenti al trattamento di emicranie episodiche (<15 attacchi/mese), un lavoro riguardava attacchi di mal di testa cronico giornaliero. La durata media dei trattamenti era di 12 settimane (range 4-16); l'età media dei partecipanti agli studi, composto per il 46% da bambine/ragazze, era di 11 anni (9-14). In base all'analisi, soltanto il topiramato ed il trazodone sono risultati statisticamente ( $p < 0,05$ ) più efficaci del placebo nel ridurre il numero di attacchi emicranici, con una differenza peraltro clinicamente modesta, di un attacco al mese. Fra i farmaci risultati inefficaci, clonidina, flunarizina, propranololo e acido valproico. Il *trial* con fluoxetina per il trattamento di mal di testa cronico giornaliero è risultato parimenti inefficace. Il placebo è risultato statisticamente significativo nel ridurre la frequenza degli attacchi emicranici, da una media di 5,6 a 2,9/mese. Dai confronti con i farmaci comparatori attivi, la flunarizina è risultata più efficace del piracetam, ma non superiore all'acido acetilsalicilico, alla diidroergotamina e all'acido valproico. Quali considerazioni si possono trarre da questa metanalisi? Innanzitutto emerge la scarsità dei dati controllati disponibili sul trattamento dei mal di testa nei bambini ed adolescenti; è importante sottolineare inoltre che **una non evidenza di efficacia non significa necessariamente evidenza di non efficacia** quando i dati disponibili per l'analisi sono così sparsi (*Jama Pediatr, published on line January 28, 2013; doi:10.1001/jamapediatrics.2013.1105*). Tutti i farmaci inclusi nell'analisi erano risultati efficaci negli adulti: secondo gli autori questo dato potrebbe suggerire differenze nei meccanismi sottesi alle emicranie fra bambini ed adulti, e nelle relative risposte ai trattamenti. Si conferma inoltre, in misura ancora maggiore rispetto agli adulti, l'importante effetto del placebo nel ridurre gli attacchi emicranici, un fattore da prendere in considerazione e tuttora trascurato nell'impostazione di disegni sperimentali attendibili per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antiemicranici, sia acuti che profilattici.

*A cura di Manuela Contin*

## 2. FARMACI ANTIEPILETTICI in GRAVIDANZA e SVILUPPO COGNITIVO del NEONATO: i RISULTATI a 6 ANNI dello STUDIO NEAD

Ci eravamo già occupati nel 2009 dello studio **NEAD**, indagine prospettica, osservazionale, condotta fra il 1999 e il 2004 in 25 centri per la cura delle epilessie negli Stati Uniti e in Gran Bretagna con lo scopo di valutare lo sviluppo cognitivo in bambini esposti in utero a differenti farmaci antiepilettici (FAE) (vedi n° 94 di **neuro...Pillole**). Dopo la pubblicazione degli esiti nei bambini a 3 anni di età (*N Engl J Med* 2009;360:1597-605) sono stati riportati lo scorso mese i risultati ottenuti a 6 anni, in 224 dei 311 bambini inclusi nell'analisi primaria (*Lancet Neurol* 2013;12:244-52). Il quoziente intellettivo (QI) è stato considerato come variabile primaria di esito. L'analisi corretta per il QI e l'età della madre, la dose del FAE, l'età gestazionale alla nascita e l'uso materno pre-concepimento di folati ha confermato l'evidenza, già registrata ai 3 anni di età, di un **QI significativamente ridotto** (in media di 7-10 punti) **nei bambini esposti all'acido valproico (VPA)**, (n=49) rispetto alla carbamazepina (CBZ), (n=61), alla lamotrigina (LTG), (n=74) e alla fenitoina (PHT), (n=40). L'associazione fra uso di VPA e QI del bambino si è confermata dose-dipendente. I bambini esposti al VPA hanno conseguito punteggi inferiori rispetto ai bambini esposti a tutti gli altri FAE nelle misure di abilità verbali e mnemoniche, e inferiori solamente rispetto a quelli esposti a LTG nelle funzioni non verbali ed esecutive. Nell'insieme i valori di QI a 6 anni, considerati più stabili rispetto a quelli ottenuti in età minori, più strettamente correlati al QI dell'adulto e maggiormente predittivi delle prestazioni scolastiche, sono risultati correlati significativamente ai valori ottenuti a 3 anni di età. Già in base ai dati dello studio NEAD raccolti a 3 anni, la Food and Drug Administration statunitense aveva diramato una nota di sicurezza riguardo i possibili rischi di un ridotto sviluppo cognitivo nei bambini esposti in utero al VPA (<http://www.fda.gov/DrugsDrugSafety/ucm261543.htm>).

*A cura di Manuela Contini*

## 3. NUOVE INFORMAZIONI di SICUREZZA della FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE sull'UTILIZZO del FARMACO IPNOTICO ZOLPIDEM

Con un comunicato del 10 gennaio scorso la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha diramato nuove informazioni di sicurezza relative all'utilizzo dello **zolpidem**, ipnotico non benzodiazepinico a breve durata d'azione indicato nel trattamento a breve termine dell'insonnia. L'FDA raccomanda in particolare che la dose assunta prima di coricarsi sia ridotta, in quanto nuove evidenze mostrano che le concentrazioni plasmatiche del farmaco al mattino possono raggiungere valori (>50 ng/mL) tali da compromettere le attività che richiedono attenzione, tra cui la guida. Le donne mostrano

in particolare una velocità di eliminazione di zolpidem nel plasma inferiore rispetto agli uomini, pertanto viene raccomandato di abbassare la dose standard del farmaco dagli attuali 10 a 5 mg/die nella popolazione di sesso femminile. Anche per gli uomini viene comunque raccomandata una dose iniziale di 5 mg/die, ritenuta sufficiente in molti casi, da aumentare eventualmente ad un massimo di 10 mg/die, ponendo cautela nei pazienti che devono guidare o svolgere attività che richiedono attenzione la mattina successiva. Ricordiamo che l'utilizzo di zolpidem alla dose di 10 mg/die era stato associato con clamore in passato alla possibile comparsa di comportamenti anomali durante il sonno, quali camminare, guidare, oltre a disordini caratterizzati da un consumo incontrollato di cibo durante la notte, spesso con amnesia dell'accaduto il mattino successivo (vedi n° 62 e 83 di **neuro...Pillole**). Per saperne di più: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>.

*A cura di Manuela Contini*

## 4. IL SITO WEB: "ROARS" - RETURN ON ACADEMIC RESEARCH -

**ROARS**, *Return on Academic Research* ([www.roars.it](http://www.roars.it)) (il titolo fa il verso a ROI, Return On Investments, un indice di redditività del capitale investito in ambito industriale e finanziario) è un sito creato da accademici e ricercatori italiani al fine di "avviare la costruzione di un *network* [interdisciplinare] di soggetti che lavorano nell'università e nella ricerca", per discutere temi quali diritto allo studio, riforma universitaria, valutazione delle ricerche.

*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 Contini

**Redazione** Fiorenzo Albani, Manuela Contini, 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/](http://www.dibinem.unibo.it)

**Stampa** in proprio

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