



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 142
25 settembre 2013
Anno XIII

IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI ANTIEPILETTICI e RISCHIO di IPOTIROIDISMO
2. APPORTO di NICOTINA con la DIETA e RISCHIO di MALATTIA di PARKINSON
3. MEDICINALI CONTENENTI ZOLPIDEM: AVVIO di una RIVALUTAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
4. IL SITO WEB: FACCIAMOCI CAPIRE

1. FARMACI ANTIEPILETTICI e RISCHIO di IPOTIROIDISMO

Segnaliamo questo mese un lavoro pubblicato sulla rivista *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (DOI:10.1002/pds.3498) che riporta i risultati di una ricerca epidemiologica condotta in Taiwan sul rischio di ipotiroidismo associato all'uso dei farmaci antiepilettici (FAE). L'ipotiroidismo può avere importanti ripercussioni cliniche, quali ipertensione diastolica, dislipidemia, coagulopatia e aterosclerosi, fattori che aumentano il rischio di eventi cardiovascolari (*JAMA* 2010;304:2481). Studi precedenti, focalizzati principalmente sulle alterazioni della funzionalità tiroidea in base agli esiti degli esami di laboratorio, hanno segnalato possibili deficit associati all'uso di carbamazepina (CBZ), fenitoina (PHT), acido valproico (VPA) e oxcarbazepina (OXC), il cui significato clinico non è comunque ben definito (*Arch Neurol* 1994;51:381-4; *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:863-72). Fra i possibili meccanismi sottesi al fenomeno, la competizione fra FAE e ormoni tiroidei per il legame alla globulina legante la tiroxina e l'accelerato metabolismo degli ormoni tiroidei determinato dai FAE potenti induttori del citocromo P450, quali CBZ, PHT e PB (*Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:863-72). Attingendo dalla banca dati nazionale che raccoglie i dati relativi all'assicurazione sanitaria resa obbligatoria in Taiwan dal 1995, i ricercatori hanno individuato, fra il 2004 e il 2010, 1 milione e 878.189 utilizzatori di FAE: 16.200 di questi erano in trattamento concomitante con L-tiroxina, analogo sintetico dell'ormone T4, indicato nella terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo. Una relazione causale fra assunzione di FAE e uso di L-tiroxina veniva sospettata, entro un arco temporale di un anno, qualora la proporzione di pazienti che avevano iniziato la L-tiroxina dopo l'introduzione dei FAE fosse superiore a quella dei pazienti che l'avevano utilizzata prima dei FAE. Il rapporto delle due proporzioni è stato descritto come rapporto di sequenza. Tale rapporto, corretto per i possibili fattori confondenti, quali età, sesso, esposizione a determinati fattori ambientali, politerapie non antiepilettiche, comorbidità, abitudini alimentari è risultato pari a 1,75 per PHT, 1,34 per VPA, 1,25 per PB, 1,22 per OXC, e 1,21 per CBZ. Nessuna associazione fra inizio di terapia con FAE e utilizzo di L-tiroxina è stato osservato per i FAE di "seconda generazione" quali

gabapentin, topiramato, lamotrigina e levetiracetam. Gli autori sottolineano che il rischio di ipotiroidismo associato a PHT entro 3 mesi dalla introduzione del FAE è risultato analogo a quello associato all'uso di amiodarone, farmaco di cui sono noti i possibili effetti acuti sulla funzionalità tiroidea (*J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:275-80). I risultati dello studio sembrano quindi supportare la nozione di un aumento del rischio di ipotiroidismo fra i pazienti in terapia con FAE, specie con PHT, VPA, PB, CBZ e OXC. Fra i punti di forza della ricerca, l'ampiezza della casistica esaminata complessivamente; fra i punti di debolezza, l'impossibilità di verifica della reale assunzione dei farmaci prescritti da parte dei pazienti, e la mancanza di esami di laboratorio che non permette di distinguere fra ipotiroidismo subclinico e conclamato. Da sottolineare infine la casistica limitata relativa ai FAE di seconda generazione, i cui possibili effetti sulla funzionalità tiroidea dovrebbero essere approfonditi da ulteriori indagini.

A cura di Manuela Contin

2. APPORTO di NICOTINA con la DIETA e RISCHIO di MALATTIA di PARKINSON

Il possibile effetto "protettivo" del fumo delle sigarette contenenti foglie della pianta di tabacco (*Nicotiana Tabacum* L.) essiccate e tritate e dell'uso di altre forme di tabacco relativamente al rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson (MP) è un dato che emerge in maniera consistente da gran parte degli studi epidemiologici ed è oggetto di ricorrenti indagini e discussioni da parte della comunità scientifica. Rimane peraltro ancora da chiarire se i componenti del fumo di tabacco siano effettivamente "protettivi" o se la bassa percentuale di fumatori fra i pazienti con MP rispecchi in realtà delle differenze comportamentali precliniche in soggetti predisposti a sviluppare la malattia. Fra le migliaia di componenti del fumo di tabacco, pianta appartenente alla famiglia delle Solanacee, particolare attenzione è stata rivolta alla nicotina, le cui proprietà "neuro protettive" sarebbero suggerite da una serie di studi sperimentali (*Mov Dis* 2012;27:947-57). La nicotina è contenuta anche in altre specie botaniche appartenenti alle Solanacee, i cui frutti e tuberi commestibili includono peperoni, pomodori, patate e melanzane. Anche se la quantità di nicotina assimilata con il consumo di queste verdure ed ortaggi è trascurabile rispetto a

quanto derivante dal fumo di tabacco, sia attivo che passivo, potrebbe comunque contribuire al potenziale effetto protettivo mediato dalla stimolazione dei recettori nicotinici cerebrali $\alpha 4\beta 2$ (*Arch Gen Psychiatry* 2006;63:907-15). Sulla base di questi presupposti un gruppo di ricercatori statunitensi ha intrapreso uno studio di popolazione su di un campione di 490 pazienti con nuova diagnosi di MP, reclutati fra il 1992 e il 2008, e 644 controlli per valutare, con l'ausilio di un questionario, la possibile relazione fra consumo in età adulta di Solanacee, in particolare peperoni, patate, pomodori, e diagnosi di MP (*Ann Neurol*, 9 May 2013, DOI:10.1002/ana.23884). La concentrazione di nicotina derivante da questi ortaggi è stata calcolata, sul peso a secco, in base ai dati disponibili dalla letteratura. Dall'analisi, corretta per possibili fattori confondenti quali consumo di altre verdure, età, sesso, razza, uso di tabacco e di caffeina, è emersa una relazione inversa, statisticamente significativa, fra rischio di MP e consumo di Solanacee. Il consumo di tutte le altre verdure in generale non è risultato correlato al rischio di sviluppare la malattia. L'ipotetico effetto "protettivo" esercitato dalle Solanacee è risultato più evidente per i peperoni: un consumo di peperoni per 2-4 volte alla settimana è stato associato ad una riduzione del rischio di MP superiore al 30%. La riduzione del rischio di MP associata al consumo di Solanacee in generale è risultata simile nei due sessi, ma più evidente negli uomini e nelle donne che non avevano mai fumato o che lo avevano fatto per un ridotto periodo di tempo. Già in passato differenti studi epidemiologici avevano riportato una relazione inversa fra MP e consumo di pomodori (*Mov Dis* 1999;14:28-37), patate (*Neurology* 1996;47:636-43) e una dieta "mediterranea" ad alto contenuto di verdure, fra cui pomodori e peperoni (*Mov Dis* 2012;27:771-4), senza focalizzarsi sul possibile contributo derivante dalla nicotina introdotta con queste verdure. Per ammissione degli stessi autori i risultati di quest'ultimo studio devono comunque essere interpretati con cautela, considerando l'apporto comunque modesto di nicotina derivante dalla dieta e la mancanza di dati sui possibili effetti biologici nell'uomo di concentrazioni relativamente basse di nicotina a livello cerebrale. Ulteriori ricerche sono necessarie per rafforzare il nesso causale fra apporto di nicotina con la dieta e ridotto rischio di MP, e per individuare i relativi interventi dietetici o farmaceutici potenzialmente "protettivi" nei confronti della malattia. **A cura di Manuela Contin, Giovanna Lopane**

3. MEDICINALI CONTENENTI ZOLPIDEM: AVVIO di una RIVALUTAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Avevamo già segnalato nel mese di febbraio 2013 (vedi n° 136 di *neuro...Pillole*) le nuove informazioni di sicurezza diramate dalla Food and Drug Administration statunitense in merito alla riduzione delle dosi raccomandate del farmaco **zolpidem**, utilizzato nel **trattamento a breve termine dell'insonnia**. Tali raccomandazioni scaturivano dall'analisi del rischio di sonnolenza residua e reazioni rallentate nel giorno successivo all'assunzione del farmaco, tali da compromettere le attività che richiedono attenzione, fra cui la guida di veicoli. Nel giugno 2013

anche l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato, su richiesta dell'Italia, una rivalutazione dell'uso dello zolpidem, esaminando le segnalazioni relative a problemi nella guida o ad incidenti stradali nei pazienti che avevano assunto il farmaco. Per il momento l'EMA non ha ritenuto giustificato alcun cambiamento del foglietto illustrativo dei medicinali a base di zolpidem registrati nella Unione Europea, concludendo che "analisi più dettagliate di ulteriori informazioni sui benefici e rischi di zolpidem, comprese le informazioni di efficacia alle dosi più basse, sono necessarie per una decisione". Per saperne di più: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicato_Zolpidem_EMA.pdf Copyright © AIFA.

A cura di Manuela Contin

4. IL SITO WEB: FACCIAMOCI CAPIRE

A tutti è capitato di scrivere un documento chiedendosi se fosse abbastanza chiaro per il lettore cui era indirizzato. Gli "analizzatori di leggibilità" sono programmi che valutano un testo in base a dei parametri predefiniti e forniscono un indice di leggibilità. Sul sito LABS (<http://labs.translated.net/>) potete trovare un analizzatore di leggibilità gratuito, assieme ad altri interessanti strumenti (avete scritto un testo in croato e volete correggere eventuali errori? Ecco "[Correttore Ortografico](#)" in venti lingue). Un altro analizzatore di leggibilità per la lingua italiana (ma non gratuito) è [CENSOR](#), sul sito <http://www.Eulogos.net>.

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, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 3- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

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

Stampa in proprio

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