



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 155
28 novembre 2014
Anno XIV

IN QUESTO NUMERO:

1. **UTILIZZO di AGONISTI DOPAMINERGICI e DISTURBI COMPULSIVI: un'ANALISI delle SEGNALAZIONI PERVENUTE alla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE**
2. **DISFUNZIONE del SISTEMA dell'OREXINA, DISTURBI del SONNO e DECLINO COGNITIVO nella MALATTIA di ALZHEIMER**
3. **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sui MEDICINALI CONTENENTI PSEUDOEFREDINA**
4. **IL SITO WEB: "COMET INITIATIVE"**

1. UTILIZZO di AGONISTI DOPAMINERGICI e DISTURBI COMPULSIVI: un'ANALISI delle SEGNALAZIONI PERVENUTE alla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE

In passato ci siamo già occupati della possibile relazione tra disturbi del controllo degli impulsi (DCI) e l'utilizzo di Dopamino Agonisti (DA) (vedi n° 53 e 70 di *neuro...Pillole*), classe di farmaci indicati nel trattamento della malattia di Parkinson (MP), della sindrome delle gambe senza riposo e dell'iperprolattinemia (*Parkinsons Dis* 2012;2012:603631. doi:10.1155/2012/603631). La tipologia dei comportamenti ricompresi fra i DCI è ampia, dal gioco d'azzardo patologico, all'ipersessualità, allo shopping compulsivo, fino al *punding*, comportamento stereotipato caratterizzato da una forte attrazione per attività complesse, afinalistiche e ripetitive, come montare e smontare elettrodomestici o altri apparecchi. Dalle casistiche riportate, la prevalenza dei DCI in pazienti in terapia con DA è stimata tra il 6 e il 24% (*Neurol Clin Pract* 2012; 2:267-74; *Sleep* 2010;33:81-87). Spesso tali disturbi non vengono riconosciuti, o sono minimizzati dai pazienti, e possono avere conseguenze molto gravi dal punto di vista lavorativo, economico e familiare. In un recente articolo (*JAMA Intern Med* doi:10.1001/jamainternmed.2014.5262) è stata pubblicata un'analisi retrospettiva di tutte le segnalazioni di DCI associate ai farmaci presenti nel registro delle segnalazioni degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FDA) statunitense, in un intervallo di tempo compreso tra il 2003 e il 2012. Sono state individuate complessivamente 1580 segnalazioni di DCI, di cui 710 attribuite all'utilizzo di DA approvati dalla FDA (pramipexolo-PRA, ropinirolo-ROP, cabergolina, bromocriptina, rotigotina e apomorfina). Dall'analisi di questi risultati, PRA (410 casi) e ROP (188 casi) sono risultati i più frequentemente associati a DCI, possibilmente anche per la loro maggiore affinità per i recettori D3, ritenuti principalmente coinvolti nello sviluppo di DCI. Per tutti e sei i DA l'associazione con DCI è risultata comunque significativa. Tra i DCI registrati, il gioco d'azzardo patologico è risultato essere il più frequente, seguito da ipersessualità, shopping compulsivo e poriomania (impulso

irresistibile a viaggiare). Da notare che l'associazione fra DA e comparsa di DCI è stata osservata nel trattamento di tutte e tre le patologie sopramenzionate per le quali trovano indicazione. I dati pubblicati presentano i limiti delle analisi basate sulla segnalazione spontanea di eventi avversi, non registrati in maniera sistematica: le singole segnalazioni non provano necessariamente una relazione causale, ma solo il sospetto che questa relazione sia presente; il numero delle segnalazioni non fornisce indicazioni utili sull'incidenza delle reazioni avverse, a causa delle differenze nella durata ed entità dei trattamenti. Nell'insieme lo studio comunque rafforza la nozione della relazione tra DA e DCI e sensibilizza ulteriormente medici, pazienti e familiari sulla possibilità di incorrere in questi effetti collaterali.

A cura di Giovanna Lopane

2. DISFUNZIONE del SISTEMA dell'OREXINA, DISTURBI del SONNO e DECLINO COGNITIVO nella MALATTIA di ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer (MA) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da una progressiva perdita di memoria e da un graduale declino cognitivo, che pone importanti problematiche dal punto di vista sociale e sanitario (vedi n° 139 di *neuro...Pillole*). Nell'ambito dello studio dei meccanismi patogenetici sottesi alla malattia, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata negli ultimi anni sui disturbi del sonno (risvegli notturni, alterazione delle fasi non-REM/REM), considerati fra i sintomi precoci di MA. Dal punto di vista biochimico, l'*orexina*, un neuropeptide secreto da un gruppo di neuroni dell'area ipotalamica laterale, riveste un ruolo principale nella regolazione dell'attenzione, dello stato di veglia e dell'assunzione di cibo. Il malfunzionamento del sistema dell'*orexina* è coinvolto, ad esempio, nella narcolessia (patologia caratterizzata da attacchi di sonno ricorrenti e irresistibili durante il giorno) e nei disturbi del comportamento alimentare. Gli studi che finora hanno indagato la possibile relazione fra l'*orexina* ed il processo neurodegenerativo della MA hanno fornito evidenze discordanti (*Neurobiol Aging* 2012;33:1642-50; *J Alzheimers Dis*

2012;29:125-32). Nel mese scorso sono stati pubblicati i risultati di uno studio caso controllo condotto da un gruppo di ricercatori italiani che aveva come obiettivo quello di valutare, in pazienti con MA, la relazione fra grado di deficit cognitivo, concentrazioni cerebrospinali di orexina, delle proteine tau e di β -amiloide 1-42, (biomarcatori ormai consolidati a supporto di una diagnosi di MA), e i possibili cambiamenti nell'architettura del sonno, registrati polisomnograficamente ([JAMA Neurol doi:10.1001/jamaneurol.2014.2510](http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2510)). Quarantotto pazienti non trattati farmacologicamente sono stati inclusi nello studio; in base al grado di deterioramento cognitivo, misurato secondo il test Mini-Mental State-Examination (MMSE), 21 pazienti sono stati classificati con una compromissione lieve (punteggio ≥ 21) e 27 con una compromissione moderata-severa (MMSE < 21). Il gruppo di controllo era costituito da 29 soggetti non affetti da demenza, paragonabili ai pazienti per età e sesso. Dai risultati, i pazienti con MA da moderata a severa mostravano concentrazioni medie di orexina significativamente più alte rispetto ai controlli, ed un sonno più disturbato in confronto ai controlli e ai pazienti con MA lieve. Nell'insieme dei pazienti, le concentrazioni di orexina sono risultate positivamente correlate alle concentrazioni di proteina tau totale e strettamente relate alle variabili polisomnografiche (latenza dell'addormentamento, tempo di veglia dopo l'insorgenza del sonno, efficienza del sonno, sonno REM). Il deficit dell'architettura del sonno è risultato a sua volta correlato al grado di deterioramento cognitivo. Secondo gli autori, questi dati suggeriscono una disfunzione del sistema oressinergico nella MA, con una sovraespressione al procedere del processo neurodegenerativo. In un editoriale di accompagnamento ([JAMA Neurol doi:10.1001/jamaneurol.2014.2819](http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2819)) viene sottolineato come il sonno sia necessario per l'eliminazione dei prodotti neurotossici dal cervello e che la degenerazione dei sistemi di regolazione sonno-veglia potrebbe contribuire ai processi patologici sottesi alla MA. Fra le ipotesi d'intervento terapeutico, viene suggerito l'uso di antagonisti dei recettori dell'orexina come potenziali farmaci mirati alla sottoregolazione del sistema oressinergico, in funzione non solo della gestione dei disturbi del sonno nella MA, ma anche per un possibile effetto "neuroprotettivo".

A cura di Manuela Contin

3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sui MEDICINALI CONTENENTI PSEUDOEFREDINA

Il mese scorso, con una Nota Informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è stata richiamata l'attenzione in merito alla presenza di **pseudoefedrina**, molecola appartenente alla classe delle anfetamine, e **vietata per il doping**, nei seguenti medicinali: Actifed, Actigrip, Actigrip Giorno & Notte, Actifed Composto, Neurofen Influenza e Raffreddore, Reactine. Si tratta di prodotti per automedicazione, dispensabili senza obbligo di ricetta, nei quali pseudoefedrina è associata ad altri principi attivi, quali paracetamolo, ibuprofene, destrometorfano. Questi prodotti trovano indicazione nel trattamento sintomatico delle riniti allergiche, della tosse, delle

affezioni congestizie delle prime vie respiratorie, e dei sintomi dell'influenza. Come ricordato nella Nota "pseudoefedrina è inclusa nella Lista delle sostanze Proibite in competizione: S6-Stimolanti, quando la sua concentrazione urinaria è > 150 $\mu\text{g/mL}$ ". I Fogli illustrativi di tutti i prodotti contenenti pseudoefedrina sono stati aggiornati con la seguente **avvertenza per chi svolge attività sportiva**: "l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping". Per saperne di più: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_pseudoefedrina_doping.pdf Copyright © AIFA

A cura di Manuela Contin

4. IL SITO WEB: "COMET INITIATIVE"

Le revisioni sistematiche hanno l'obiettivo di fornire al lettore un quadro sintetico ma esauriente dello stato della ricerca su un intervento o su una strategia terapeutica, valutando i metodi utilizzati negli studi e misurando l'effetto di un trattamento in diversi contesti. Costituiscono quindi uno strumento per riassumere in modo efficiente le informazioni su cui basare le decisioni. Gli esiti considerati negli studi sulla stessa patologia possono essere, però, anche molto diversi, rendendo difficile, e a volte impossibile, la compilazione di una revisione sistematica significativa. Inoltre, il valore che un clinico può dare ad un esito potrebbe essere diverso da quello che, allo stesso esito, potrebbe assegnare un paziente o un familiare. La **COMET** (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) **Initiative** vuole produrre per ogni patologia un set di **esiti essenziali**, raccolti in un database gratuito e di libero accesso (comet-initiative.org), da utilizzare in tutti gli studi controllati randomizzati. COMET è finanziata dall'UK Medical Research Council e dall'Unione Europea, ha legami con numerosi ricercatori nel mondo e cerca attivamente la partecipazione di pazienti e pubblico laico.

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 1/8- 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