



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 158
27 febbraio 2015
Anno XV

IN QUESTO NUMERO:

1. MORTE IMPROVVISA per ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO ASSOCIATA all' EPILESSIA e all'USO di ALCUNI FARMACI ANTIEPILETTICI
2. SUPPLEMENTO di CREATINA e PROGRESSIONE della MALATTIA di PARKINSON
3. IDROSSIZINA e RISCHIO CARDIACO: le CONCLUSIONI dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
4. IL SITO WEB: "DEJA VU"

1. MORTE IMPROVVISA per ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO ASSOCIATA all' EPILESSIA e all'USO di ALCUNI FARMACI ANTIEPILETTICI

La morte improvvisa è circa 20 volte più frequente nella popolazione di pazienti con epilessia rispetto alla popolazione di controllo (*Epilepsy Currents 2011; 11:45-9*). Da alcuni anni la Morte improvvisa e Inaspettata in Epilessia è oggetto di molta attenzione da parte della comunità scientifica, con lo scopo finale di riuscire a ridurre e prevenire questa tragica conseguenza. I meccanismi possibilmente sottesi a questo evento sono molteplici e sovrapposti (cardiaci, respiratori, vegetativi) (*Curr Neurol Neurosci Rep 2014; 14: 502-8*). In un recente articolo un gruppo di ricercatori olandesi ha riportato i risultati di uno studio sull'associazione tra epilessia, uso dei farmaci antiepilettici (FAE) e Morte Improvvisa per Arresto Cardiocircolatorio (*Heart 2015;101:17-22*). Gli autori hanno attinto da un *database* osservazionale longitudinale, alimentato da un gruppo consistente di medici di base, contenente registrazioni di 478.661 pazienti adulti. Nel corso del follow-up (almeno un anno, per un totale di 1.905.382 anni-persona) 14.259 persone sono decedute e, di queste, 926 di Morte Improvvisa per Arresto Cardiaco (classificate in accordo alle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia) (*Eur Heart J 2001;22:1374-450*). Per confronto rispetto a questi 926 casi, gli autori hanno selezionato, in modo random dal restante gruppo dei pazienti morti durante il follow-up, fino a 20 controlli per ciascun caso di Morte Improvvisa Cardiaca (9.832 controlli, Morti non Improvvise o Traumatiche). Dai risultati è emerso che nel gruppo di Morte Improvvisa per Arresto Cardiaco, l'epilessia è tre volte più frequente rispetto al gruppo di controllo (1,5% vs 0,5%; OR 2,8; CI 1,4-5,3). Questo maggiore rischio è riconducibile ai pazienti con epilessia "attiva" (definita come presenza di crisi negli ultimi due anni), 90% dei quali farmacoresistenti e quasi tutti in monoterapia. Questo sottogruppo di soggetti ha mostrato un rischio di Morte Improvvisa per Arresto Cardiaco quasi 6 volte maggiore rispetto ai controlli (0,9% vs 0,1%; OR 5,8; CI 2,1-15,6). Al contrario nei soggetti con epilessia controllati da più di 2 anni il rischio non è

risultato differente dai controlli. L' 87% dei soggetti che assumevano FAE era in monoterapia. L'uso dei FAE è risultato associato ad un maggior rischio sia nelle epilessie con crisi negli ultimi 2 anni (0,9% vs 0,1%; OR 6,4 ; CI 2,4-17,4), sia nei soggetti non epilettici (1,0% vs 0,4%; OR 2,3 ; CI 1,0-5,2), ma non nei soggetti con epilessia controllati da almeno 2 anni. Il più alto rischio di Morte Improvvisa per Arresto Cardiaco osservato nei soggetti in terapia con FAE è risultato correlato all'utilizzo di farmaci con meccanismo di blocco dei canali del sodio: fenitoina (PHT), carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina, lamotrigina e gabapentin (GBP), rispetto agli altri FAE ricompresi nello studio (levetiracetam, fenobarbitale, primidone, vigabatrin, clonazepam, etosuccinimide e valproato). L'analisi sui singoli farmaci ha mostrato un rischio maggiore per CBZ (1,1% vs 0,3%; OR 3,2; CI 1,1-9,2) e GBP (0,3% vs 0,06%; OR 5,7; CI 1,2-27,9), ma non per PHT. Lo studio non riporta le dosi assunte dai pazienti, o le concentrazioni plasmatiche dei farmaci. Non sono emerse differenze significative in base all'età o al sesso dei soggetti, mentre nel gruppo delle Morti Improvvise per Arresto Cardiaco è stato registrato un maggior numero di comorbidità. In conclusione, lo studio rafforza l'idea che l'epilessia "attiva" possa indurre un maggior rischio di Morte Improvvisa Cardiaca e che l'uso di FAE bloccanti i canali del sodio sia significativamente implicato in questo evento. Per quanto riguarda questa categoria di farmaci, è auspicabile uno studio che ne consideri anche le dosi ed eventualmente le concentrazioni plasmatiche, in modo da poter includere anche queste variabili nella valutazione dei possibili meccanismi.

A cura di Roberto Riva

2. SUPPLEMENTO di CREATINA e PROGRESSIONE della MALATTIA di PARKINSON

La creatina è un composto endogeno presente in alta percentuale nel muscolo (95%, per 2/3 in forma fosforilata, come fosfocreatina), cervello e cellule ematiche. Nel tessuto muscolare la creatina viene convertita in modo irreversibile in creatinina e quindi escreta nelle urine in una quantità proporzionale alla massa muscolare. La creatina viene rimpiazzata sia mediante la sintesi endogena, che avviene a

partire dagli aminoacidi glicina e arginina, contribuendo per circa il 50% del fabbisogno giornaliero, sia dall'apporto esogeno dato dall'alimentazione, stimabile, per una dieta bilanciata, a circa 1 grammo/die. Creatina e fosfocreatina giocano un ruolo fondamentale nell'omeostasi dell'adenosina trifosfato (ATP), molecola altamente energetica, la cui idrolisi nelle cellule muscolari libera l'energia necessaria alla contrazione. Da modelli sperimentali, la creatina inoltre sembrerebbe possedere un ruolo di prevenzione del danno tissutale attraverso due meccanismi: la stabilizzazione delle membrane biologiche e la produzione di ATP (vedi n° 68 di **neuro...Pillole**). Segnaliamo questo mese la pubblicazione dei risultati di un ampio studio multicentrico, in doppio cieco, per gruppi paralleli, controllato con placebo, che ha valutato la possibile efficacia della **creatina** nel rallentare la progressione clinica della Malattia di Parkinson (MP) (*JAMA 2015;313:584-93*). Sono stati inclusi nello studio 1741 pazienti con MP in terapia con agenti dopaminergici, reclutati entro 5 anni dalla diagnosi in 45 centri clinici negli USA e in Canada, fra il 2007 e il 2010 e seguiti fino al 2013. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o creatina, alla dose di 10 g/die, per un periodo minimo di 5 anni. L'efficacia della creatina è stata valutata in base ad un punteggio globale risultante da una serie di scale cliniche, fra le quali la PDQ-39 per la valutazione della qualità di vita e la scala di Schwab & England per la valutazione della capacità di svolgere le attività quotidiane. Lo studio è stato interrotto dopo un follow-up mediano di 4 anni che ha coinvolto 955 pazienti, in base all'esito di un'analisi *ad interim* pianificata in precedenza, che ha mostrato che non vi era alcuna differenza nella progressione clinica di MP tra i due gruppi trattati con creatina o placebo. Non sono state parimenti osservate differenze significative fra i due trattamenti nella comparsa di reazioni indesiderate. Questi risultati non supportano l'utilizzo di creatina come agente "neuroprotettivo" nella MP e sono in linea con gli esiti di sperimentazioni precedenti (*Neurology 2006;67:1262-4*).

A cura di Manuela Contin

3. IDROSSIZINA e RISCHIO CARDIACO: le CONCLUSIONI dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei medicinali ha completato e pubblicato in questo mese gli esiti della rivalutazione delle specialità contenenti **idrossizina** (Atarax®), principio attivo ricompreso nella categoria degli psicolettici ed ansiolitici, indicato in Italia nel trattamento a breve termine degli stati ansiosi e delle dermatiti allergiche accompagnate da prurito (vedi n° 150 di **neuro...Pillole**). La revisione era stata avviata nel maggio 2014 in seguito al sospetto di un rischio di possibili effetti indesiderati cardiaci associati all'uso del farmaco. Il PRAC ha concluso che "l'idrossizina è associata a un rischio basso ma definito di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta. Il Comitato raccomanda di continuare a usare idrossizina solo se vengono intraprese misure di minimizzazione del rischio relative ai problemi di ritmo cardiaco". Fra le misure

suggerite, l'utilizzo del medicinale alla minor dose efficace, per il più breve tempo possibile. L'impiego negli anziani non è raccomandato. La dose massima giornaliera non deve superare i 100 mg negli adulti (50 mg negli anziani se l'uso non può essere evitato) e i 2 mg/kg nei bambini di peso superiore ai 40 kg. Da evitare l'utilizzo nei pazienti che presentano già fattori di rischio per disturbi del ritmo cardiaco o che stanno assumendo altri medicinali che aumentano il rischio di prolungamento del QT. Per saperne di più:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Idrossizina_riepilogo_raccomandazioni_PRAC.pdf Copyright © AIFA
A cura di Manuela Contin

4. IL SITO WEB: "DEJA VU"

Deja Vu (<http://dejavu.vbi.vt.edu/dejavu/>) è un database di citazioni Medline estremamente simili, molte delle quali costituiscono casi di doppia pubblicazione degli stessi dati o di plagiarismo, due pratiche generalmente considerate non accettabili nella comunità scientifica. L'identificazione di queste pubblicazioni è resa oggi possibile da strumenti di "text similarity searching" quali eTBLAST (<http://etest.vbi.vt.edu/etblast3>). Le principali riviste scientifiche utilizzano strumenti come questo per valutare la similitudine dei manoscritti sottoposti con la letteratura già pubblicata. Deja Vu nasce come progetto di ricerca finanziato dalla Hudson Foundation e dall'Health and Human Services Office of Research Integrity statunitense, è ancora attivo ma al momento langue per, indovinate, carenza di fondi...
A cura di Fiorenzo Albani

RINGRAZIAMENTI

La dottoressa Barbara Mostacci, epilettologa dell'UOC Clinica Neurologica dell'IRCCS-Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna ha contribuito alla stesura dell'articolo: "Morte Improvvisa per Arresto Cardiocircolatorio associata all'Epilessia e all'uso di alcuni Farmaci Antiepilettici".
Grazie molte dalla Redazione.

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