



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 212  
28 gennaio 2020  
Anno XX

## IN QUESTO NUMERO:

1. **IPERLIPIDEMIA** in PAZIENTI *DE NOVO* TRATTATI con FARMACI ANTIEPILETTICI: uno STUDIO di POPOLAZIONE
2. NUOVI SISTEMI di MICROCAMPIONAMENTO EMATICO nel MONITORAGGIO TERAPEUTICO del GAMMA-IDROSSIBUTIRRATO di SODIO in PAZIENTI con NARCOLESSIA TIPO 1
3. APPROVATA dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE una FORMULAZIONE SPRAY NASALE di DIAZEPAM

### 1. IPERLIPIDEMIA in PAZIENTI *DE NOVO* TRATTATI con FARMACI ANTIEPILETTICI: uno STUDIO di POPOLAZIONE

I pazienti con epilessia spesso necessitano di trattamenti farmacologici cronici, che possono durare tutta la vita. Alcuni dei farmaci antiepilettici (FAE), specie quelli di prima generazione, possono avere effetti metabolici nel lungo termine. E' stata ad esempio riportata in molti studi una associazione fra **FAE potenti induttori del citocromo P450**, quali carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale e aumento delle concentrazioni plasmatiche delle lipoproteine marcatori di rischio cardiovascolare, in particolare il **colesterolo totale (CT)** e il **colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (C-LDL)**, la frazione aterogena capace di favorire la comparsa di lesioni aterosclerotiche. Da studi su modelli animali tale effetto di tipo indiretto sarebbe riconducibile all'induzione di un particolare isoenzima, CYP51A1, coinvolto nella omeostasi del colesterolo (*Curr Treat Options Neurol 2010;12:300-8*). Scarsi a tutt'oggi gli studi controllati sulla possibile associazione fra FAE di seconda generazione e aumento dei biomarcatori di rischio vascolare. Questa categoria di FAE ricomprende nel complesso agenti che possiedono un minor effetto d'induzione enzimatica e di conseguenza ci si attende che siano associati ad un minor rischio vascolare. L'oxcarbazepina è stata associata ad un aumento di C-LDL dopo sei mesi di terapia cronica in pazienti adulti *de novo* (*Epilepsia 2013;54:e146-9*). Un incremento significativo di CT e C-LDL è stato riportato anche in un gruppo di bambini dopo 8-18 mesi di trattamento (*Eur J Neurol 2014;21:118-23*). Un incremento di C-LDL è stato riportato, sempre in pazienti *de novo*, dopo sei mesi di trattamento con levetiracetam (*Epilepsia 2013;54:e146-9*). Uno studio osservazionale di recente pubblicazione ha valutato l'incidenza di nuova diagnosi di iperlipidemia in pazienti *de novo* con epilessia, dopo il primo trattamento delle crisi, attingendo da un ampio *data base* amministrativo di richieste assicurative negli USA (*Epilepsia 2020; https://doi.org/10.1111/epi.16420*). Sulla base dei dati raccolti, relativi al periodo 2005-2009, i soggetti sono stati suddivisi in due

gruppi; a) in terapia con i FAE forti induttori sopra menzionati; b) in terapia con tutti i rimanenti FAE, classificati genericamente come "non forti induttori". Degli 11.374 soggetti inclusi nell'analisi, 8778 (77%) appartenevano al gruppo b e 2596 (23%) al gruppo a. Nuove diagnosi di iperlipidemia sono state rintracciate, in un periodo medio di *follow-up* di 1,2 anni, nel 14,6% di soggetti in terapia con FAE "forti induttori" enzimatici vs il 10,7% dei soggetti trattati con "non forti induttori" ( $p < 0,001$ ). Iperlipidemia e uso di FAE induttori sono risultati associati ad un'età più avanzata ed al sesso maschile. Dopo aver tenuto conto nell'analisi di una serie di possibili covariabili cliniche, i pazienti in terapia con FAE induttori presentavano un rischio del 23% maggiore di successiva diagnosi di iperlipidemia ( $p < 0,001$ ). Nonostante alcuni limiti dello studio (la natura osservazionale, il periodo limitato di *follow-up*, le diagnosi non validate di iperlipidemia ed epilessia), gli autori sottolineano che l'utilizzo di FAE induttori si conferma associato a possibili comorbidità, accompagnate da un maggior utilizzo di risorse e costi aggiuntivi.

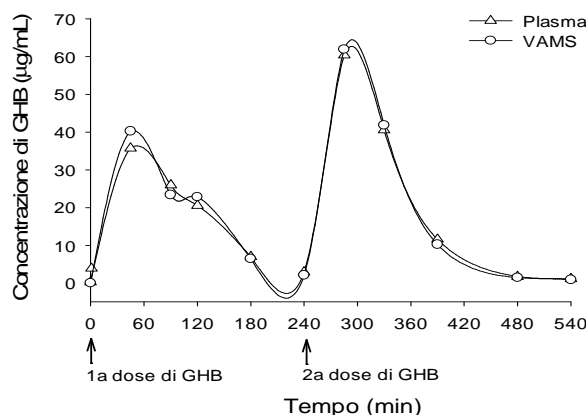
*A cura di Manuela Contini*

### 2. NUOVI SISTEMI di MICROCAMPIONAMENTO EMATICO nel MONITORAGGIO TERAPEUTICO del GAMMA-IDROSSIBUTIRRATO di SODIO in PAZIENTI con NARCOLESSIA TIPO 1

L'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) è un composto endogeno neuroattivo presente in molti tessuti che possiede proprietà peculiari sul sistema nervoso centrale. Il GHB ha proprietà neuromodulatorie con effetti significativi sul sistema dopaminergico e GABAergico e con effetti minori sui sistemi colinergico, adrenergico e serotoninergico. Come sale sodico (sodio oxibato, Xyrem®, UCB Pharma S.A., Belgio) è indicato negli adulti nel trattamento dell'ipersonnolenza diurna e della cataplessia che caratterizzano la **narcolessia Tipo 1**, malattia neurologica cronica rara caratterizzata da ipersonnolenza diurna, cataplessia, paralisi del sonno, allucinazioni e sonno notturno molto perturbato. E' utilizzato inoltre come farmaco "off-label" nel trattamento di questi importanti sintomi nei bambini (*Lancet Child Adolesc Health 2018;2:483-94*), (vedi n° 200 di **neuro...Pillole**). Il farmaco è assunto in 2 somministrazioni, una serale al momento di coricarsi e l'altra almeno 2,5-4 ore dopo,

nel corso della notte. Il GHB è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con un picco di concentrazione plasmatica a 0,5-1,25 ore (*Br J Clin Pharmacol* 2016;81:980-8). Il cibo riduce e rallenta l'assorbimento del GHB (*J Clin Pharmacol* 2003;43:59-65). Il volume di distribuzione è molto variabile tra soggetti e l'eliminazione è saturabile alle dosi più alte, indicando una cinetica non lineare. A causa delle caratteristiche farmacocinetiche e alle modalità di somministrazione il GHB può essere presente al risveglio mattutino a concentrazioni capaci di produrre effetti residui e tossici/collaterali clinicamente significativi. Tra questi i più importanti sono la sonnolenza e un deficit delle prestazioni psicomotorie, che nei soggetti che svolgono particolari attività mattutine, ad esempio la guida, o compiti che richiedono attenzione, come l'attività scolastica, possono risultare particolarmente invalidanti. Di uguale importanza gli effetti collaterali come nausea, vomito ed emicrania. La possibilità di monitorare le concentrazioni plasmatiche di GHB al mattino, al domicilio, nei pazienti che lamentano questi effetti collaterali potrebbe essere utile per comprendere i potenziali meccanismi farmacocinetici sottostanti e ottimizzare la posologia. Negli ultimi anni in ambito chimico-analitico si sono consolidate metodiche d'analisi di farmaci e composti endogeni su **gocce di sangue essiccato**, ottenute mediante puntura del dito eseguita con apposite lancette. Tale modalità di prelievo ha il vantaggio di poter essere gestita in autonomia da parte del paziente, al posto del tradizionale prelievo ematico venoso. Nella metodica messa a punto per prima, chiamata "Dried Blood Spot" (DBS) la goccia di sangue viene depositata su particolari supporti di carta bibula; nella metodica più recente denominata "VAMS®" (Volumetric Absorptive Microsampling), la goccia viene fatta assorbire sull'estremità di un supporto, simile ad un bastoncino "cotton floc" a dimensioni, proprietà e porosità controllate che determinano il volume di campione assorbito. Rispetto alla tecnica DBS tale metodica presenta il vantaggio di essere indipendente dall'ematocrito e di consentire un campionamento più preciso. In entrambi i casi la goccia viene fatta essiccare ed il dispositivo può essere spedito direttamente dal paziente al laboratorio d'analisi. In questo mese è stato pubblicato il lavoro che descrive l'esperienza acquisita nel nostro Laboratorio di Neurofarmacologia clinica in merito allo **sviluppo e validazione dell'analisi delle concentrazioni ematiche di GHB mediante VAMS® in pazienti con narcolessia di Tipo 1** (*Biomed Chromatogr* 2020; <https://doi.org/10.1002/bmc.4781>). Il metodo è stato applicato in via preliminare per misurare le concentrazioni di GHB da prelievi venosi seriatati eseguiti in un paziente per la caratterizzazione del profilo farmacocinetico delle due dosi, serale e notturna di GHB (3 g per ciascuna dose). I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti dalla misura di GHB su plasma, dopo aver applicato un opportuno fattore di correzione. Come si osserva in **Figura 1**, i profili delle concentrazioni di GHB ottenuti mediante VAMS® e da plasma sono risultati del tutto sovrapponibili. I risultati positivi dello studio offrono prospettive di applicazione di questa metodica per il campionamento a distanza di GHB, nel monitoraggio degli eventuali effetti residui del mattino.

**FIGURA 1. PROFILO DELLE CONCENTRAZIONI DI GHB OTTENUTE DA PLASMA VS VAMS®**



*A cura di Manuela Contini, Roberto Riva*

**3. APPROVATA dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE una FORMULAZIONE SPRAY NASALE DI DIAZEPAM**

In questo mese la Food and Drug Administration statunitense ha approvato una **formulazione spray nasale di diazepam** (Valtoco®, Neurelis Inc., CA, USA) indicata nel trattamento in acuto di "episodi intermittenti e stereotipati di attività convulsiva, come cluster di convulsioni e convulsioni ripetitive acute, distinti dallo schema convulsivo abituale del paziente", in soggetti dai 6 anni di età. Lo sviluppo di questa formulazione, proposta come più pratica rispetto a quella per via rettale, era iniziata circa 10 anni fa ed aveva avuto una battuta d'arresto nel 2016, a causa dei risultati insoddisfacenti nel confronto della bioequivalenza con la formulazione in gel rettale. Gli studi clinici, ripresi nel 2017, hanno mostrato nel complesso un buon profilo di efficacia e sicurezza. Fra gli effetti indesiderati più comuni, sonnolenza, mal di testa e disturbi al naso. Lo spray di diazepam intranasale è commercializzato a dosaggi di 5, 7,5 e 10 mg. La dose suggerita è di 0,2-0,3 mg/kg, in base al peso e all'età del paziente. Viene raccomandato di usare questo prodotto per trattare al massimo un cluster di crisi ogni 5 giorni, e per non più di 5 episodi al mese. **Per saperne di più:** <https://www.drugs.com/history/valtoco.html>

*A cura di Manuela Contini*

**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** Manuela Contini, 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](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

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

**Stampa** in proprio

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