

Notiziario sui farmaci neurologici
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica della Clinica Neurologica
dell'Università di Bologna

Bollettino informativo al personale della Clinica Neurologica

IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI che POSSONO CAUSARE DISTURBI COGNITIVI negli ANZIANI
2. APOMORFINA per il TRATTAMENTO della DISFUNZIONE ERETTILE
3. REAZIONI AVVERSE CORRELATE all'USO di ACIDO NIFLUMICO e MORNIFLUMATO
4. La DIATERMIA PROVOCA GRAVI LESIONI in PAZIENTI PARKINSONIANI PORTATORI di IMPIANTO di NEUROSTIMOLAZIONE CEREBRALE

1. FARMACI che POSSONO CAUSARE DISTURBI
COGNITIVI negli ANZIANI

I pazienti anziani (per convenzione, dai 65 anni di età) possono più facilmente sviluppare disturbi cognitivi indotti da farmaci. Questo fenomeno è riconducibile in parte a modifiche farmacocinetiche, in particolare ad una minor efficienza metabolica e di eliminazione dei farmaci, dovuta alla riduzione della funzionalità epatica e renale che si osserva con l'avanzare dell'età. Importanti sono anche i cambiamenti farmacodinamici nell'anziano, ossia le modalità di interazione dei farmaci con i recettori ai siti di azione, dovuti, ad esempio, ad alterazioni del numero e dell'affinità dei recettori, o della permeabilità della barriera ematoencefalica. Da non trascurare inoltre che pazienti anziani hanno una maggiore probabilità di essere in trattamento con diversi farmaci, per il trattamento di patologie concomitanti, con un rischio aumentato di mutue interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. Fra i disturbi cognitivi, il **delirio** è il più chiaramente riconducibile ad intossicazione da farmaci. Si tratta di uno stato confusionale acuto caratterizzato da una rapida insorgenza e da disturbi cognitivi che possono avere un andamento fluttuante nel corso della giornata, con disorientamento, perdita di memoria a breve termine, alterato livello di coscienza e allucinazioni. L'età avanzata, disturbi cognitivi preesistenti e politerapie sembrano essere fattori predisponenti. Il trattamento dei pazienti con delirio comprende per primo un attento esame dei farmaci che possono più facilmente causare questi disturbi, per procedere alla loro eventuale sospensione. Come si può osservare nella Tabella riportata a fianco, i farmaci psicotropi sono gli agenti più facilmente interessati alla comparsa di uno stato confusionale acuto. La tossicità a carico del sistema nervoso centrale è generalmente relata alla dose, ma dipende anche in misura importante dalla vulnerabilità individuale del paziente. Alcuni farmaci inoltre, in particolare le benzodiazepine a lunga emivita d'eliminazione possono determinare uno stato confusionale cronico che può essere erroneamente scambiato per una demenza di tipo Alzheimer (*Ann Int Med* 1987;107:169). Per un approfondimento si rimanda a: - Moore AR, et al. Drug-induced

cognitive impairment in the elderly. *Drugs&Aging* 1999;15:15-28.

| CLASSE FARMACI | COMMENTI |
|--|--|
| ANTIBIOTICI Beta-lattamici Cefalosporine Fluorochinoloni | Dosi elevate, somministrazione endovenosa e insufficienza renale aumentano il rischio di tossicità |
| ANTICOLINERGICI Atropina, oxibutinina, scopolamina, anticolinergici antiparkinsoniani (triefenidile) | Elevato rischio di tossicità, anche per basse dosi, con atropina (anche in collirio), scopolamina e oxibutinina |
| ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI e INIBITORI RICAPTAZIONE SEROTONINA (ISRS) | Desipramina e nortriptilina hanno meno effetti anticolinergici di amitriptilina ; ISRS potenzialmente meno tossici |
| ANTIEPILETTICI | Potenzialmente tutti; maggiore il rischio in caso di politerapie |
| ANTIINFIAMMATORI non STEROIDEI | Particolarmente con indometacina |
| ANTISTAMINICI anti-H2 | Molti casi con cimetidina , specialmente ad alte dosi |
| ANTIPARKINSONIANI | Potenzialmente tutti, maggiore il rischio con farmaci ad attività anticolinergica e i dopamino-agonisti |
| ANTIPSICOTICI | Rischio più elevato con i farmaci a maggior attività anticolinergica (clorpromazina, tioridazina e clozapina); minore con risperidone |
| IPNOTICI/SEDATIVI Benzodiazepine | Lunga emivita d'eliminazione e alte dosi aumentano il rischio di tossicità. Una brusca sospensione delle benzodiazepine a breve emivita è causa frequente di delirio in pazienti ospedalizzati |
| FARMACI CARDIACI Digossina Beta-bloccanti Calcio-antagonisti Antiarritmici (chinidina, procainamide) ACE inibitori | Disturbi cognitivi possono presentarsi con la digossina anche alle concentrazioni considerate terapeutiche; per le altre classi di farmaci, segnalazioni di casi singoli |

**2. APOMORFINA per il TRATTAMENTO della
DISFUNZIONE ERETTILE**

Alla fine di Maggio, il Ministero della Sanità ha accordato l'autorizzazione al commercio delle specialità medicinali **Ixense®** (Takeda Europe), **Uprima®** (Abbott Lab. LTD) e **Taluvian®** (Abbott S.p.A.), **compresse sublinguali** da 2 e 3 mg, in blister da 2, 4 e 8 compresse, a base di **apomorfina cloridrato**, per il trattamento dell'impotenza sessuale maschile (disfunzione erettile). L'apomorfina è un agente dopaminergico centrale già utilizzato, per via sottocutanea o endovenosa, in pazienti con malattia di Parkinson agli stadi più avanzati, invalidati da blocchi motori importanti. La sua azione, a livello ipotalamico, favorisce l'avvio degli impulsi nervosi che attraverso il sistema dopaminergico sono coinvolti nel meccanismo dell'erezione. L'assorbimento delle compresse, da far sciogliere sotto la lingua per circa 10 minuti, è piuttosto rapido e la comparsa dell'effetto si verifica nell'arco di 20 minuti. Dai dati di sperimentazione clinica disponibili, riportati nella scheda tecnica del prodotto, l'apomorfina sembra avere una efficacia modestamente superiore a quella del placebo nel portare a compimento un rapporto sessuale. Gli effetti collaterali più comuni (dal 4 al 7% dei soggetti trattati) comprendono nausea, cefalea, vertigini, e sonnolenza. Più raramente (0,2% dei casi) si sono verificate sincopi e svenimenti. Il farmaco è controindicato in pazienti con ipertensione non controllata e ipotensione posturale. Poco note sono le possibili interazioni con terapie concomitanti, ad esempio con farmaci antidepressivi.

**3. REAZIONI AVVERSE CORRELATE all'USO di ACIDO
NIFLUMICO e MORNIFLUMATO**

In un comunicato del 12 Luglio, il Ministero della Sanità segnala, sulla base dei dati ottenuti da uno studio di sorveglianza attiva condotto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Ospedale Santobono di Napoli (*Arch Dis Child* 2001;84:430), il rischio di un'incidenza più elevata di **reazioni avverse di tipo mucocutaneo**, anche gravi (vasculiti, porpora di Schonlein-Henoch) in bambini trattati con **acido niflumico** e il suo derivato esterificato **morniflumato** (Niflam®, Flomax®, Morniflu®) rispetto ai controlli. L'acido niflumico è un agente **antiinfiammatorio non steroideo** ampiamente utilizzato nei bambini in Italia, in sospensione orale e in supposte. Alla luce di queste segnalazioni, il Ministero raccomanda una attenta valutazione dell'uso di questo farmaco nei pazienti pediatrici e preannuncia che un aggiornamento delle schede tecniche delle specialità medicinali a base di acido niflumico e morniflumato è già in corso.

**4. La DIATERMIA PROVOCA GRAVI LESIONI in
PAZIENTI PARKINSONIANI PORTATORI di
IMPIANTO di NEUROSTIMOLAZIONE CEREBRALE**

Gli impianti di neurostimolazione cerebrale profonda (DBS) (Activa®, Medtronic) sono dei sistemi di terapia neurochirurgica

messi a punto nella metà degli anni 90, che utilizzano degli impulsi elettrici per stimolare il cervello e bloccare i segnali trasmessi da aree cerebrali (globo pallido, nucleo subtalamico) la cui iperattività si traduce nelle manifestazioni cliniche della malattia di Parkinson ed è coinvolta nei meccanismi di comparsa dei movimenti indesiderati indotti dalla terapia con levodopa. Questi sistemi, (riservati a **gruppi di pazienti accuratamente selezionati**, per i quali il controllo farmacologico dei sintomi sia diventato estremamente difficile, specie a causa di discinesie molto invalidanti) includono l'impianto di un elettrodo in aree cerebrali ben definite (attualmente, prevalentemente nel nucleo subtalamico), collegato ad uno stimolatore, simile a un pacemaker cardiaco, a sua volta impiantato sotto la pelle, nella regione sottoclavicolare e attivato dal paziente mediante un magnete. In una lettera del 6 Luglio, la ditta Medtronic segnala che si sono verificati di recente incidenti seri a pazienti impiantati con DBS che si sono sottoposti a trattamenti di **diatermia** (ossia produzione di calore) **elettromagnetica, ad onde corte, microonde e ultrasuoni**. I trattamenti diatermici vengono usati da molti operatori sanitari, compresi i fisioterapisti, per mitigare il dolore, diminuire la rigidità e gli spasmi muscolari, ridurre le contratture, favorire le cicatrizzazioni. Quando l'energia della terapia diatermica interagisce con i sistemi di neurostimolazione, può provocare danni ai tessuti nervosi e gravi conseguenze per il paziente, in quanto l'energia della diatermia può essere trasmessa attraverso il sistema impiantato. La diatermia può danneggiare anche il sistema di neurostimolazione, con conseguente perdita dell'efficacia terapeutica, rendendo necessario un trattamento chirurgico per rimuovere o sostituire parti del sistema impiantato. E' quindi molto importante che i pazienti, prima di sottoporsi a qualunque tipo di "applicazioni", facciano presente di essere portatori di impianto di DBS.

II SITO WEB

[Comitato Telethon, Fondazione Onlus
http://www.telethon.it/](http://www.telethon.it/)

Dedicata soprattutto allo studio delle malattie genetiche, l'attività del Comitato si avvale del contributo di alcuni tra i più noti scienziati italiani, e del supporto di migliaia di donatori piccoli e grandi. Il sito contiene informazioni sulle ricerche svolte, sulle patologie studiate, sulle iniziative di raccolta dei fondi, e tutto quanto può servire per conoscere meglio l'azione del Telethon.

La Redazione:
Manuela Contin
Fiorenzo Albani
Roberto Riva

Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica
Clinica Neurologica
Via Foscolo 7-40123 Bologna- Italy
Tel: 051-6442197
Fax: 051-6442190
E-mail: pillole@neuro.unibo.it
<http://www.neuro.unibo.it/farm/pillole.htm>