

**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

Il numero di Dicembre di *neuro...Pillole* esce in leggero anticipo, in tempo per augurare a tutti i lettori  
un

**Buon Natale e Felice Anno Nuovo**

La Redazione

---

**IN QUESTO NUMERO:**

1. **FARMACI ANTIDEPRESSIVI INIBITORI SELETTIVI della RICAPTAZIONE della SEROTONINA e CONCEDIBILITA' SSN**
2. **STATINE e RISCHIO di DEMENZA**
3. **"ATTACCHI di SONNO" e NUOVI AGONISTI DOPAMINERGICI: si TRATTA REALMENTE di un NUOVO EFFETTO COLLATERALE?**
4. **IL TOPIRAMATO si AGGIUNGE alla LISTA dei NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI dosati presso il LABORATORIO di NEUROFARMACOLOGIA**

**1. FARMACI ANTIDEPRESSIVI INIBITORI SELETTIVI  
della RICAPTAZIONE della SEROTONINA  
e CONCEDIBILITA' SSN**

I farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), una indolamina contenuta, fra l'altro, in neuroni specifici del sistema nervoso centrale dove agisce come neurotrasmettitore, sono largamente utilizzati in clinica come antidepressivi. Si ricorda che la loro prescrivibilità a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (classe A) è soggetta a **nota della Commissione Unica del Farmaco (CUF) (nota n° 80)** "limitatamente ai pazienti nei quali l'uso degli antidepressivi triciclici è controindicato per una delle seguenti condizioni cliniche: Ipersensibilità già nota a questi farmaci- glaucoma- ipertrofia prostatica e altre alterazioni stenose dell'apparato urinario- stenosi pilorica e altre alterazioni stenose del tratto gastroenterico- cardiopatie con rischio di aritmie ventricolari- periodo di recupero post-infartuale". Le specialità medicinali SSRI attualmente in commercio in Italia sono:

- **Diesan ®, Fluoxeren ®, Floxetina Doc ®, Floxetina Eg ®, Prozac ®, Prozac FD ®** (fluoxetina cloridrato)
- **Elopram ®, Seropram ®** (citalopram bromidrato)
- **Dumirox ®, Fevarin ®, Maveral ®** (fluvoxamina maleato)
- **Sereupin ®, Seroxat ®** (paroxetina cloridrato)
- **Serad ®, Tatig ®, Zoloft ®** (sertralina cloridrato)
- **Efexor ®** (venlafaxina cloridrato)

Per ottenere la prescrizione di tali farmaci, il paziente deve essere in possesso di uno specifico **Piano Terapeutico** di centri specializzati, universitari od ospedalieri, autorizzati. Per la prescrizione di questi farmaci il medico prescrittore dovrà apporre

sul ricettario verde SSN, accanto al nome del farmaco prescritto il numero della nota CUF di riferimento e controfirmarla, assumendosi la responsabilità dell'erogazione a carico del SSN.

**2. STATINE e RISCHIO di DEMENZA**

Le statine (principi attivi: **fluvastatina** , Lexol®, Lipaxan®; **pravastatina**, Aplactin®, Prasterol®, Pravaselect®, Senaprav®, Selectin®; **simvastatina** , Liponorm®, Medipo®, Sinvacor®, Sivastin®, Zocor®; **atorvastatina**, Lipitor®, Torvast®, Totalip®, Xarator®; **cerivastatina**, Cervasta®, Lipobay®, Stativa® ) sono agenti ipolipemizzanti che trovano impiego nelle ipercolesterolemie di vario tipo. Alcuni ricercatori inglesi, in uno studio epidemiologico osservazionale pubblicato in questo mese (*Lancet 2000; 356: 1627-31*), comprendente 284 casi di pazienti con demenza e 1080 controlli hanno segnalato che soggetti oltre i 50 anni di età ai quali erano state prescritte statine per il trattamento di iperlipidemie mostrano un rischio ridotto (di almeno il 40%) di sviluppare demenza rispetto a soggetti non affetti da iperlipidemie o che sono in trattamento con agenti ipolipemizzanti diversi dalle statine. I dati disponibili non distinguono fra malattia di Alzheimer e altre forme di demenza. Gli autori di questa ricerca invitano a interpretare comunque con cautela i loro risultati, sottolineando che studi epidemiologici di questo tipo non provano una causalità e che studi clinici controllati sono necessari per sostanziare questa segnalazione.

**3. "ATTACCHI di SONNO" e NUOVI AGONISTI DOPAMINERGICI: si TRATTA REALMENTE di un NUOVO EFFETTO COLLATERALE?**

In letteratura sono stati segnalati di recente diversi casi di "addormentamenti", anche improvvisi, in pazienti affetti da sindromi parkinsoniane in terapia con due agenti dopaminergici della nuova generazione con un'affinità marcata per i recettori di tipo D3, il **pramipexolo (Mirapexin®)** e il **ropinirolo (Requip®)** (*Neurology*1999;52:1908-10; *Neurology* 2000; 54:275). Alcuni di questi non meglio definiti "attacchi di sonno", avvenuti mentre i pazienti erano alla guida di autoveicoli, hanno avuto come conseguenza il verificarsi di incidenti stradali ed hanno suscitato molta preoccupazione fra i pazienti e i medici curanti, al punto che la Food and Drug Administration (USA) ha imposto di inserire uno specifico avvertimento nel foglietto illustrativo del pramipexolo relativo alla "possibile improvvisa insorgenza di sonno con o senza precedente sensazione di sonnolenza". Tali episodi, verificatisi nella maggior parte dei casi con dosi di pramipexolo di 4,5 mg/die, considerate al limite superiore del range terapeutico consigliato si sono risolti dopo riduzione della dose o sospensione del farmaco. A queste osservazioni sono seguite speculazioni riguardo un possibile ruolo specifico dei recettori D3 nel regolare i meccanismi di sonno-veglia. "Attacchi di sonno" sono stati riportati, dopo l'allarme suscitato dalla segnalazione dell'effetto indesiderato del pramipexolo, anche in pazienti in terapia con i dopaminergici derivati ergotaminici della "vecchia generazione", attivi prevalentemente a livello dei recettori di tipo D2, quali la **pergolide (Nopar ®)**, e la **bromocriptina (Parlodel®)** (*Lancet* 2000; 355:1332-3; *Lancet* 2000, 355: 1333-4). Fenomeni di "addormentamento" sono stati osservati del resto anche in pazienti in monoterapia con **levodopa (Madopar®, Sinemet®)** (*Mov Disorder* 2000; 15 *Suppl.*3:129). Nell'insieme questi dati sembrano confermare l'impressione clinica che "attacchi di sonno" possano presentarsi dopo somministrazione di tutti gli agenti dopaminergici e non siano una prerogativa dei nuovi dopamino agonisti. I meccanismi implicati nella comparsa di questi effetti, che possono essere particolarmente invalidanti per i pazienti, rimangono tuttora poco conosciuti e sono oggetto attualmente di diverse ricerche.

**4. IL TOPIRAMATO si AGGIUNGE alla LISTA dei NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI dosati presso il LABORATORIO di NEUROFARMACOLOGIA**

Dal mese di Ottobre è possibile richiedere presso il Laboratorio di Neurofarmacologia il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di **topiramato (Topamax®)**, uno dei farmaci antiepilettici della nuova generazione introdotto di recente sul mercato. Questo farmaco si va ad aggiungere al gruppo dei "nuovi" farmaci antiepilettici per i quali era già disponibile il monitoraggio terapeutico, comprendente: clobazam (**Frisium®**), felbamato (**Talox ®**); gabapentin (**Aclonium®, Neurontin®**); lamotrigina (**Lamictal®**); oxcarbazepina (**Trileptal®**). Per tutti questi farmaci vengono utilizzate metodiche in cromatografia liquida ad alta pressione con vari tipi di rivelatore. Si ricorda che anche il dosaggio dei nuovi farmaci antiepilettici è prescrivibile SSN. Se il paziente è esente ticket non paga nulla; se il paziente non è esente ma ha l'impegnativa del suo medico di base il costo del dosaggio di ciascuno dei nuovi antiepilettici è di lire 25.900.

Cogliamo l'occasione per rispondere brevemente alle domande, che ci vengono rivolte da diversi clinici, riguardo i possibili "range terapeutici" dei nuovi antiepilettici. Per gran parte degli antiepilettici della "vecchia" generazione sono stati infatti suggeriti, sulla base di studi clinici e una estesa esperienza clinica, degli intervalli di concentrazioni plasmatiche associati ad una maggiore *probabilità* di effetti favorevoli e ad un minor rischio di effetti indesiderati. Tali intervalli terapeutici, da considerare comunque sempre con cautela, si sono rivelati una guida utile all'individualizzazione della terapia antiepilettica. Per quanto riguarda i nuovi farmaci antiepilettici, studi sulla correlazione fra concentrazione plasmatica ed effetti sono ancora poco numerosi e l'esperienza clinica non è ancora per diversi di essi sufficientemente vasta. In questa fase, la misura delle concentrazioni plasmatiche dei nuovi antiepilettici può essere di guida al clinico soprattutto nell'ottimizzazione farmacocinetica della terapia, in particolare nei pazienti in politerapia dove frequenti possono essere le mutue interazioni fra i farmaci, o per accertare l'affidabilità del paziente nell'assunzione della terapia. Qui di seguito si riportano le "concentrazioni ottimali", da considerare ancora **preliminari**, suggerite, per alcuni dei nuovi antiepilettici dosati nel nostro Laboratorio, sulla base delle più recenti indicazioni pubblicate. Per una documentazione più esauriente si consiglia la lettura delle seguenti rassegne:

- Albani et al. Il monitoraggio dei nuovi farmaci antiepilettici: indicazioni cliniche e metodi di analisi. *Ligand Assay* 2000; 5; 53-61.
- Tomson et al. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:697-705

Farmaco	Concentrazioni ottimali (µg/ml)	Referenze
Felbamato	50-100	J Epilepsy 1997;10:26-31
Gabapentin	4-11	Epilepsia 1999;40(supp.7): 145
Lamotrigina	4-15	Br J Clin Pharmacol 1998; 46:547-51
Topiramato	> 4	Epilepsia 1997;38(suppl 8): 181

**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](mailto:pillole@neuro.unibo.it)

<http://www.neuro.unibo.it/farm/pillole.htm>