

# Il metilfenidato nel trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività

Maria Buccheri\*, Giuseppa Spoto\*, Maurizio Elia\*\*

\*Servizio di Farmacia

\*\*Unità Operativa di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale  
IRCCS Associazione Oasi Maria SS., Troina (Enna)

**Riassunto:** Il metilfenidato è il farmaco d'elezione per il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività, o ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), patologia neuropsichiatrica a esordio in età evolutiva caratterizzata principalmente da inattenzione, impulsività e iperattività. Tale disturbo, se non adeguatamente trattato, può compromettere numerose tappe dello sviluppo del bambino, predisponendolo ad altre patologie psichiatriche, nonché a disagio sociale nelle successive età della vita. Il metilfenidato (metil-a-fenil-2-piperidina) è un farmaco stupefacente dotato di spiccata azione psicostimolante, con una struttura chimica affine a quella dell'amfetamina. Appartiene ai farmaci d'abuso ed è incluso nella IV Tabella degli stupefacenti. Presso l'Associazione Oasi Maria SS. di Troina (EN), Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per lo Studio del Ritardo Mentale e dell'Involuzione Cerebrale, è stato possibile fare diagnosi di ADHD su 26 pazienti nel periodo gennaio 2001-aprile 2004. Tali pazienti hanno tutti iniziato un trattamento con metilfenidato. Per ognuno di essi, è stata esaminata la cartella clinica e sono stati inseriti in una tabella Excel la diagnosi, l'età, il sesso, la dose/die di metilfenidato, la data di inizio e di eventuale termine della terapia, l'esito del trattamento farmacologico e, nel caso, l'assunzione cronica di altri farmaci, al fine di determinare sia l'efficacia che la tollerabilità del metilfenidato, nonché le eventuali interazioni farmacologiche. Data l'alta specializzazione del nostro Istituto, dei 26 pazienti trattati, 15 presentavano ritardo mentale, 1 ritardo psicomotorio, 3 avevano un funzionamento intellettivo limite. In 16 pazienti, pari al 61,54%, la terapia è risultata efficace sia sull'iperattività, sia sull'inattenzione e in proporzione invariata tra i pazienti che presentano ritardo mentale e i pazienti che non ne presentano. Non è stata osservata interazione farmacologica tra metilfenidato ed eventuali farmaci associati per il trattamento di patologie croniche concomitanti. Il farmaco ha causato effetti collaterali, comunque non gravi, solo in 8 bambini (30,77% dei casi).

**Parole chiave:** Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD), metilfenidato, psicostimolante.

## Introduzione

Il Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività, o ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), è una patologia neuropsichiatrica, a esordio in età evolutiva, caratterizzata principalmente da inattenzione, impulsività e iperattività. Tale disturbo può continuare fino all'adolescenza e all'età adulta e può predisporre il soggetto che ne è affetto ad altre patologie psichiatriche e a disagio sociale nelle successive età della vita.

**Abstract:** *Methylphenidate in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder.*

Methylphenidate is the drug of choice for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). It is a neuropsychiatric disorder, with onset during early childhood, characterized by poor attention, impulsivity and motor overactivity. If improperly treated, it may compromise numerous developmental milestones, predisposing the child to other psychiatric disorders, as well as difficulties in social interaction at a later age. Methylphenidate (methyl-a-phenyl-2-piperidine) is a drug derived from amphetamine, which belongs to Table IV. It is a psychostimulant which seems to activate the brain stem and the cerebral cortex, increasing the release of dopamine and inhibiting dopamine and norepinephrine reuptake in the presynaptic neurons. At Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS), 26 patients were diagnosed with ADHD in the period between January 2001 and April 2004, and treated with methylphenidate. Each patient's chart was reviewed and the following parameters were inserted in an Excel table: diagnosis, age, sex, dose/die of methylphenidate received, date of start of therapy, end of therapy (where applicable), outcome of treatment, other pharmacological treatments. The aim of our study was to determine methylphenidate's efficacy and tolerance, as well as possible pharmacological interactions. As our Institute is highly specialized in research for mental retardation, 15 of the 26 patients treated with methylphenidate presented with such a mental disorder, one had delayed psychomotor development, and three were borderline. Methylphenidate treatment was efficacious on both hyperactivity and attention in 16 patients (61,54%), and in the same proportion among patients with and without mental retardation. No pharmacological interaction was observed between methylphenidate and other associated drugs used for the treatment of concomitant disorders. The drug, however, caused minor side effects in eight patients (30.77%).

**Key words:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, methylphenidate, psychostimulant.

Secondo i criteri del DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), proposto dall'American Psychiatric Association, possono essere distinti tre tipi di ADHD: uno prevalentemente inattentivo, uno prevalentemente iperattivo-impulsivo e uno combinato<sup>1</sup>.

Negli USA, la prevalenza dell'ADHD è stimata intorno al 4% della popolazione in età scolare<sup>2</sup>. A tutt'oggi in Italia sono stati condotti tre studi epidemiologici, uno in Umbria e Toscana<sup>3</sup>, e due in Emilia Romagna<sup>4</sup>, i quali confermano che, nella popolazione infantile, la frequenza dell'ADHD è di circa il 4%.

La diagnosi di ADHD si basa su una valutazione accurata del bambino, condotta da un'équipe di operatori della salute mentale dell'età evolutiva con specifiche competenze sulla diagnosi e terapia dell'ADHD e sugli altri disturbi che possono mimarne i sintomi.

Poiché l'ADHD è una condizione molto complessa e variabile dal punto di vista sintomatologico, il suo trattamento necessita di una gestione multidisciplinare comprendente diverse misure terapeutiche, sia di tipo psicologico-educativo, sia di tipo farmacologico<sup>5</sup>. Ogni intervento va adattato alle caratteristiche del soggetto in base all'età, alla gravità dei sintomi, ai disturbi secondari, alle risorse cognitive, alla situazione familiare e sociale.

Scopo principale degli interventi terapeutici deve essere quello di migliorare la qualità della vita dei pazienti e di tendere in particolare a diminuire i comportamenti dirompenti e inadeguati; migliorare le relazioni interpersonali con genitori, fratelli, insegnanti e coetanei; migliorare le capacità di apprendimento scolastico; aumentare l'autonomia e l'autostima.

Gli interventi psicologici includono sia il lavoro con il paziente (Psicoterapia cognitivo-comportamentale), sia con i genitori (Parent training) e gli insegnanti (Teacher training)<sup>6</sup>.

L'intervento farmacologico si basa sulla somministrazione di farmaci psicostimolanti; tra questi il più utilizzato è il metilfenidato (metil-a-fenil-2-piperidina)<sup>7,8</sup>.

È un farmaco, derivato dall'amfetamina, utilizzato oltre che nel trattamento dell'ADHD, anche della Narcossia.

Il meccanismo d'azione del metilfenidato nell'uomo non è ancora completamente noto, ma sembra che esso attivi il sistema di risveglio del tronco cerebrale e della corteccia, aumentando il rilascio di dopamina e inibendo il reuptake di dopamina e noradrenalina a livello dei neuroni presinaptici<sup>9</sup>.

Numerosi studi controllati, effettuati su bambini ed adolescenti, hanno dimostrato, mediante l'uso di scale di valutazione per genitori o insegnanti e di valutazione clinica da parte del neuropsichiatra infantile, che il metilfenidato migliora in maniera rapida, intensa e duratura i principali sintomi dell'ADHD, in particolare l'iperattività, la distrazione moderata o forte, il calo repentino dell'attenzione, l'impulsività e il comportamento sociale anormale<sup>10</sup>.

La somministrazione del metilfenidato è efficace in circa il 70% dei bambini con ADHD<sup>11</sup>.

Il metilfenidato si assorbe rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale. A causa, però, del suo intenso metabolismo di primo passaggio, la disponibilità sistemica è rappresentata, mediamente, solo dal 30% della dose somministrata.

Il metilfenidato inizia a mostrare la sua attività clinica dopo circa trenta minuti dalla somministrazione orale; il picco ematico è raggiunto dopo circa un'ora dalla somministrazione orale e l'emivita è di circa due ore. La durata d'azione è di 3-5 ore.

Nel sangue, il metilfenidato e i suoi metaboliti si dis-

tribuiscono tra il plasma (57%) e le emazie (43%); si legano poco alle proteine plasmatiche (10-33%).

La biotrasformazione del metilfenidato è rapida e intensa. L'attività terapeutica pare essere dovuta principalmente al principio attivo non metabolizzato.

Il 78-97% della dose somministrata viene escreta con le urine. Nelle urine sono presenti solo tracce (<1%) di metilfenidato inalterato; la maggior parte della dose è escreta sotto forma di metaboliti nell'arco di 48-96 ore.

Il metilfenidato è uno stimolante centrale, variante dell'amfetamina, e come tale appartiene ai farmaci d'abuso ed è sottoposto al DPR 309/90. Con il Decreto 22 luglio 2003, il Ministero della Salute ha approvato l'esclusione del metilfenidato dalla Tabella I e la sua inclusione nella Tabella IV.

In Italia, le specialità medicinali a base di metilfenidato non sono più in commercio dal 1989, e il Servizio di Farmacia di Aziende Ospedaliere, ASL, IRCCS e Centri Specializzati ha la possibilità di importare il farmaco dall'estero previa autorizzazione del Ministero della Salute (Decreto 11 febbraio 1997) e dispensarlo ai pazienti in regime di day-hospital dopo consenso informato scritto dei genitori.

Il Ministero della Salute ha comunicato che il 4 febbraio 2004 la CUF ha deliberato la registrazione in Italia e la rimborsabilità del metilfenidato, in quanto farmaco attualmente di prima scelta per il trattamento dell'ADHD, e semplificato le procedure di prescrizione. Ma a tutt'oggi si attende ancora la sua commercializzazione in Italia.

L'autorizzazione all'immissione in commercio del metilfenidato in Italia, dispensabile da parte del Servizio Sanitario Nazionale, rende necessario il monitoraggio dell'uso di questa sostanza nella popolazione pediatrica affetta da ADHD trattata con questo farmaco da solo o in associazione con altri farmaci o con terapie non farmacologiche al fine di garantirne la sicurezza d'uso.

Per soddisfare questa necessità viene istituito il "Registro Nazionale del metilfenidato per i soggetti affetti da ADHD", coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano e con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute.

Da un incontro avvenuto il 4 marzo 2004 tra le Regioni e il Medico Responsabile del registro nazionale di monitoraggio dell'Istituto Superiore di Sanità sono stati resi noti i requisiti che devono possedere i Centri di riferimento che possono far parte di questo registro nazionale e che possono formulare la diagnosi di ADHD e il piano terapeutico.

L'IRCCS Associazione Oasi Maria SS. di Troina è stato incluso tra tali Centri in quanto possiede i requisiti necessari. I pazienti affetti da ADHD afferiscono, per la diagnosi e il trattamento, al Dipartimento per il Ritardo

Mentale. Tale Dipartimento raggruppa, tra le altre, le seguenti Unità Operative: Neurologia per il Ritardo Mentale; Psicologia; Pedagogia. È presente, inoltre, il Servizio di Farmacia.

Nell'Unità Operativa di Neurologia per il Ritardo Mentale opera un Neuropsichiatra Infantile che si occupa direttamente dei pazienti con ADHD, in sinergia con gli altri specialisti in Neurologia e in Psichiatria.

L'Unità Operativa di Psicologia, che opera con indirizzo clinico, collabora in équipe con il Neuropsichiatra Infantile per il trattamento dei pazienti in oggetto, nel contesto del suddetto Dipartimento.

Nell'Istituto sono presenti figure professionali quali Pediatri, Farmacisti, Assistenti Sociali, Pedagogisti e Sociologi.

L'Istituto è, inoltre, collegato interamente in LAN e da ogni postazione è possibile il collegamento Internet e Intranet. Tutta la rete informatica è gestita dal Centro Elaborazione Dati dell'Istituto.

## Materiali e metodi

Presso l'IRCCS dell'Associazione Oasi Maria SS. di Troina, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per lo Studio del Ritardo Mentale e l'Involuzione Cerebrale sono state effettuate, nel periodo gennaio 2001-aprile 2004, 26 diagnosi di ADHD.

Per ogni paziente è stato definito un protocollo clinico che ha previsto, durante la terapia, un controllo clinico mensile da parte del Neurologo responsabile per la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del farmaco, periodici colloqui con lo Psicologo dell'Istituto, e periodiche somministrazione dei test diagnostici, per valutare la risposta alla terapia.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a osservazioni e test psicologici specifici per la valutazione del grado di ritardo mentale (RM). Le diagnosi di ADHD, di RM e delle altre eventuali comorbilità psichiatriche sono state effettuate in accordo ai criteri del DSM-IV-TR<sup>1</sup>.

La caratteristica fondamentale del RM è un funzionamento intellettuale generale significativamente al di sotto della media che è accompagnato da significative limitazioni nel funzionamento adattivo in almeno due delle seguenti aree delle capacità di prestazione: comunicazione, cura della persona, vita in famiglia, capacità sociali/interpersonali, uso delle risorse della comunità, autodeterminazione, capacità di funzionamento scolastico, lavoro, tempo libero, salute, e sicurezza. L'esordio deve avvenire prima dei 18 anni.

In particolare, il RM è stato classificato come lieve in presenza di un quoziente intellettuale (QI) da 50-55 a 70; moderato (o medio) con un QI da 35-40 a 50-55; grave con un QI da 20-25 a 35-40; gravissimo (o profondo) con un QI sotto 20 o 25. Il termine RM, gravità non specificata, è stato usato quando v'era motivo di supporre un RM, ma il livello cognitivo del soggetto non era valutabile con i test standard (per es., in soggetti troppo compromessi o non collaborativi, o nella prima infan-

zia). Il termine *funzionamento intellettuale limite* è stato utilizzato quando il soggetto presentava un QI di 71-84<sup>1</sup>.

In età molto precoce, non potendo valutare il grado di RM, si è usato il termine *ritardo psicomotorio* con il quale si è inteso il raggiungimento in epoca ritardata delle tappe dello sviluppo psicomotorio, quali per es. il controllo del capo, il raggiungimento della posizione seduta autonoma, della stazione eretta e della marcia, le acquisizioni linguistiche, il controllo degli sfinteri, ecc.

I test diagnostici maggiormente utilizzati presso il nostro Istituto per rilevare e monitorare l'ADHD sono:

- Torre di Londra (TDL), che valuta la pianificazione<sup>12</sup>;
- Scala SDAG, per l'osservazione del comportamento<sup>13</sup>;
- Test MF che valuta l'accuratezza e l'impulsività<sup>13</sup>;
- Batteria computerizzata sull'attenzione (Santo Di Nuovo)<sup>14</sup>;
- Scala di Kirby-Grimley, che è di tipo osservazionale<sup>15</sup>.

Il metilfenidato viene importato come da decreto 11 febbraio 1997 e gestito come uno stupefacente appartenente alla IV Tabella. Viene caricato nel registro di carico-scarico della Farmacia interna dell'Istituto, menzionando il numero di fattura, la data, la ditta esportatrice del farmaco e il numero di permesso di importazione rilasciato dal Ministero della Salute - Ufficio Centrale Stupefacenti.

Viene dispensato dalla Farmacia seguendo due procedure diverse: dispensazione in regime di DH e dispensazione per soggetti ricoverati nei reparti di lunga-degenza. In regime di DH, il metilfenidato viene consegnato al genitore del paziente, allegando alla prescrizione del medico una lettera di consegna caratterizzata da un numero progressivo, firmata dal farmacista responsabile della dispensazione e dal genitore che prende in consegna la quantità di farmaco necessaria per un mese di terapia. Tale documento serve per lo scarico nel registro di carico-scarico della Farmacia. Per la dispensazione ai reparti di degenza dell'Istituto la richiesta viene fatta dal capo sala tramite il bollettario di approvvigionamento degli stupefacenti e sostanze psicotrope e scaricato negli appositi registri di carico-scarico del Reparto Ospedaliero.

In questo studio sono state esaminate le cartelle cliniche dei 26 pazienti affetti da ADHD e in trattamento con metilfenidato. Per ognuno di essi, sono stati inseriti in una tabella Excel la diagnosi, l'età, il sesso, la dose/die di metilfenidato, la data di inizio e di eventuale termine della terapia e, nel caso, l'assunzione cronica di altri farmaci, al fine di determinare l'efficacia e la tollerabilità del metilfenidato, nonché le eventuali interazioni con altri farmaci somministrati per patologie croniche concomitanti (Tabella 1).

Si è suddivisa la popolazione trattata in due gruppi: i soggetti in cui il farmaco ha avuto effetti terapeutici positivi e i soggetti in cui il farmaco è risultato inefficace. In ognuno di questi due gruppi si è andato a indagare sugli effetti collaterali segnalati e sulle cause che hanno portato, nei casi osservati, alla sospensione del trattamento farmacologico.

Tabella 1. Pazienti in trattamento con metilfenidato.

Pazienti	Sesso	Età	Diagnosi	Dose/die Metilfenidato	Terapie concomitanti	Inizio Terapia	Fine Terapia	Note
A.O.	F	8	ADHD. Disturbo dell'affettività e della relazione. RM non specificato in soggetto con sindrome alcolica fetale. Celiachia.	5 mg/die	Citalopram 14 mg/die	Nov-01	Nov-01	Ha accusato insonnia e stereotipie.
B.A.	M	6	RM lieve e ADHD in soggetto con Sindrome dell'X-fragile.	5 mg/die	Acido valproico 400 mg/die	Giu-02	–	A Lug-03 ha presentato una crisi epilettica ed è stata iniziata terapia con Ac. Valproico
B.S.	M	6	ADHD tipo combinato con aggressività e distruttività.	15 mg/die	–	Mar-04	–	–
C.F.	M	6	ADHD. Ritardo psico-motorio e disturbi comportamentali.	10 mg/die	–	Dic-02	Dic-02	Ha sospeso la terapia per inefficacia.
D.G.	M	6	ADHD. Funzionamento intellettivo limite in soggetto con disturbo misto della condotta e della sfera emozionale.	5 mg/die	–	Nov-01	Nov-01	Ha sospeso la terapia per inefficacia.
D.D.	M	9	ADHD. Funzionamento intellettivo limite in soggetto con anomalie elettroencefalografiche.	10 mg/die	–	Apr-04	Apr-04	Ha sospeso la terapia per inefficacia.
G.F.	M	7	ADHD. RM medio, brachicefalia.	5 mg /die	–	Nov-02	Dic-02	Ha sospeso la terapia per inefficacia. Ha accusato facile irritabilità e dolore ad addome gambe e braccia.
L.M.	M	7	ADHD. RM lieve e disturbo generalizzato dello sviluppo in soggetto con encefalopatia ipossico-ischemica perinatale.	20 mg/die	Niaprazina 30 mg/die	Apr-02	–	–
L.G.	M	15	ADHD tipo con iperattività-impulsività predominante. RM non altrimenti specificato; retinite pigmentosa.	20 mg/die	–	Mar-03	–	–
L.S.	M	7	ADHD in soggetto con RM lieve. Mioclonie palpebrali con assenze, microcefalia. Obesità	15 mg/die	Acido valproico 650 mg/die	Dic-02	–	–
L.K.	F	8	ADHD in soggetto con RM lieve.	5 mg/die	–	Ott-03	Apr-04	Ha interrotto la terapia per il presentarsi di assenze.
M.S.	F	28	ADHD. RM grave, microcefalia, epilessia.	10 mg/die	Fenitoina 200 mg/die Levomepromazina 150 mg/die Delorazepam 1,73 mg/die Trimebutina 450 mg/die	Set-03	Set-03	Ha sospeso per inefficacia. È stata segnalato aumento dell'iperattività.
P.G.	M	6	ADHD tipo con disattenzione predominante in soggetto con RM lieve. Disturbo oppositivo provocatorio. Sindrome dell'X-fragile.	5 mg/die	Valproato di magnesio 340 mg/die	Dic-01	–	–
P.V.	F	15	ADHD tipo con iperattività impulsività predominanti. Funzionamento intellettivo limite.	10 mg/die	Aloperidolo 1,5 mg/die Biperidene 8 mg/die	Feb-02	Mar-02	Ha sospeso la terapia perché ritenuta inefficace dai genitori, nonostante gli insegnanti avessero segnalato miglioramenti.
R.C.	M	6	ADHD e Disturbo oppositivo provocatorio.	10 mg/die	–	Mar-02	Nov-02	Ha interrotto il trattamento a causa dell'aumento della condotta oppositiva e eteroaggressiva
Ra.D.	M	7	ADHD tipo con iperattività-impulsività predominante di grado lieve. Disturbo dell'espressione e del linguaggio.	15 mg/die	Ramipril 2,5 mg/die	Nov-02	–	–
Re.D.	M	13	ADHD.	20 mg/die	–	Apr-03	–	–
R.M.	M	6	ADHD.	15 mg/die	–	Nov-03	–	–

segue Tabella 1. Pazienti in trattamento con metilfenidato.

Pazienti	Sesso	Età	Diagnosi	Dose/die Metilfenidato	Terapie concomitanti	Inizio Terapia	Fine Terapia	Note
S.C.	M	7	ADHD tipo iperattività-impulsività predominanti.	10 mg/die	–	Gen-02	Mag-02	Ha sospeso la terapia per inefficacia.
S.M.	M	7	ADHD. Disturbo autistico in soggetto con RM lieve.	10 mg/die	–	Lug-02	Lug-02	Ha sospeso la terapia per inefficacia.
S.S.	M	5	ADHD. RM, epilessia mioclonica.	5 mg/die	Topiramato 100 mg/die; Fenobarbital 60 mg/die.	Lug-03	Ott-2003	Ha sospeso per volontà genitori che notavano un aumento delle crisi.
T.C.	M	6	ADHD. RM lieve in soggetto con disturbo generalizzato dello sviluppo non altrimenti specificato.	10 mg/die	–	Sett-02	Giu-03	Ha sospeso per le vacanze estive e non ha più ripreso, grazie ai notevoli miglioramenti
T.L.	M	8	ADHD.	5 mg/die	–	Ott-03	–	–
Va.S.	M	9	ADHD e RM lieve in soggetto con Sindrome di Noonan.	5 mg/die	–	Apr-02	Dic-03	Il paziente ha interrotto il trattamento presso l'Istituto poiché si è trasferito in un'altra regione.
Ve.S.	M	11	ADHD di tipo combinato in soggetto con RM lieve.	10 mg/die	–	Nov-02	Nov-02	Ha sospeso la terapia per inefficacia.
V.P.	M	11	ADHD di tipo combinato in soggetto con RM lieve.	10 mg/die	–	Nov-02	Nov-02	Ha sospeso per inefficacia. È stata segnalato aumento dell'iperattività.

## Risultati

Dall'analisi delle cartelle cliniche dei 26 pazienti in trattamento con metilfenidato si è riscontrato quanto segue.

L'inizio del trattamento risale per 3 pazienti all'anno 2001, per 14 pazienti all'anno 2002, per 7 al 2003 e per 2 ai primi quattro mesi del 2004.

Dei 26 pazienti (22 maschi, 4 femmine, range d'età 5-28 anni, età media  $8,95 \pm DS 4,77$ ) affetti da ADHD, ai quali è stato somministrato il metilfenidato, 15 presentavano ritardo mentale, 1 ritardo psicomotorio, 3 funzionamento intellettivo limite. Due pazienti erano gemelli omozigoti.

Ventitré pazienti (88,5%) rientravano in una fascia d'età compresa tra 5 e 14 anni, solo 3 invece avevano età superiore ai 14 anni.

In 5 casi (19,2%) è stato possibile definire la diagnosi eziopatogenetica: sindrome fetale alcolica (1 caso), sindrome del cromosoma X fragile (2 casi), esiti di encefalopatia ipossico-ischemica perinatale (1 caso), sindrome di Noonan (1 caso).

In 8 pazienti (30,7%) l'ADHD era associata a un'altra condizione diversa dal RM: disturbo autistico (1 caso), disturbo generalizzato dello sviluppo (2 casi), disturbo affettivo e relazionale (1 caso), disturbo misto della condotta e della sfera emozionale (1 caso), disturbo oppositivo-provocatorio (2 casi), disturbo espressivo e del linguaggio (1 caso).

Cinque pazienti (19,2%) presentavano anche epilessia, farmaco-resistente solo in un caso.

L'EEG, effettuato in 24 soggetti, mostrava la presenza di anomalie epilettiformi in 8 casi (33,3%). Alle indagini neuroradiologiche (TC e RM-encefalo), su 17 pazienti esaminati, 6 (35,3%) presentavano alterazioni di vario genere: atrofia cerebrale e cerebellare (1 caso), alterazione di segnale della sostanza bianca periventricolare (1 caso), asimmetria dei ventricoli laterali (3 casi), lesione focale talamica e dismorfismo del corpo calloso (1 caso).

Dodici soggetti (46,2%) avevano assunto altri farmaci ad azione sul SNC (anche in politerapia) prima del metilfenidato: imipramina (2 casi), citalopram (1 caso), acido valproico (4 casi), litio carbonato (1 caso), niaprazina (3 casi), periciazina (1 caso), clonidina (2 casi), levomepromazina (1 caso), aloperidolo (1 caso), trifluoperazina (1 caso).

In concomitanza con il metilfenidato, 8 pazienti (30,8%) assumevano altri farmaci (antiepilettici e psicofarmaci), anche in politerapia: citalopram (1 caso), aloperidolo (1 caso), levomepromazina (1 caso), niaprazina (1 caso), delorazepam (1 caso), acido valproico (3 casi), topiramato (1 caso), phenobarbital (1 caso).

Il range di dosaggio è stato 5-20 mg/die. La dose/die media era 9,81 mg/die.

Il miglioramento della sintomatologia riferita all'ADHD è stato giudicato clinicamente, sulla base delle osservazioni e dei test somministrati, delle notizie anamnestiche riferite dai familiari. In particolare, nei 16 pazienti che hanno risposto alla terapia, i miglioramenti risultavano maggiormente evidenti alla scala SDAG<sup>13</sup> che era testimone di modificazioni in positivo negli aspetti riguardanti l'iperattività.

In 16 dei 26 pazienti trattati (61,54%), la terapia è risultata efficace sia sull'iperattività sia sull'inattenzione, e in proporzione invariata tra i pazienti che presentano ritardo mentale e i pazienti che non ne presentano.

*Dei 16 pazienti che hanno risposto alla terapia:*

- 10 pazienti continuano a tutt'oggi ad assumere metilfenidato; 9 non hanno presentato né effetti collaterali, né interazione con eventuali farmaci somministrati per terapie concomitanti; 1 ha invece presentato, a distanza di tredici mesi dall'inizio del trattamento, una crisi epilettica di tipo parziale complesso ed è stata, pertanto, associata terapia con acido valproico;
- 1 paziente continua la terapia con metilfenidato alla quale ha risposto bene, senza aver presentato effetti avversi, ma ha cambiato regione di residenza e struttura sanitaria di riferimento;
- 1 paziente ha sospeso in corrispondenza delle vacanze estive e in autunno, con la riapertura delle scuole, non ha più ripreso la terapia con metilfenidato in quanto ritenuta non necessaria, in virtù dei notevoli miglioramenti ottenuti;
- 4 pazienti, nonostante la terapia sia risultata efficace, hanno dovuto sospendere il farmaco a causa degli effetti collaterali: stereotipie motorie e insonnia; insorgenza di assenze e aumento delle crisi epilettiche; condotte oppostive ed eteroaggressive.

*Dei 10 pazienti che non hanno risposto alla terapia, la quale è stata quindi sospesa:*

- 3 pazienti hanno presentato effetti collaterali: irritabilità e sintomatologia dolorosa a carico dell'addome e degli arti e aumento paradosso dell'iperattività.
- I due gruppi, *responders* e *non responders*, non appaiono differenti rispetto all'età, alla presenza di ritardo mentale o di altre comorbidità, di anomalie EEGrafiche o di alterazioni al *neuroimaging*.

## Discussione e conclusioni

Presso l'Associazione Oasi Maria SS. di Troina, IRCCS per lo studio del Ritardo Mentale e l'Involuzione Cerebrale sono stati trattati con metilfenidato, nel periodo gennaio 2001-aprile 2004, 26 pazienti con diagnosi di ADHD, 15 dei quali (57,69%) con ritardo mentale.

Il trattamento farmacologico è stato accuratamente personalizzato e monitorato, nonché preceduto da una accurata valutazione clinica e seguito con periodiche visite di controllo.

La valutazione clinica dei 26 pazienti con ADHD in trattamento con metilfenidato presso l'Associazione Oasi Maria SS. ha confermato l'efficacia del farmaco nel ridurre soprattutto l'iperattività, nel 61,54% dei pazienti trattati.

La nostra esperienza dimostra che il metilfenidato si rivela efficace anche nei pazienti con ADHD associata a RM, ad altre comorbidità psichiatriche (come il disturbo autistico o il disturbo generalizzato dello sviluppo) o a epilessia.

Il farmaco è risultato efficace a basse dosi. La dose media prescritta è difatti 9,81 mg/die e la più alta 20 mg/die (un solo paziente), ben al di sotto della dose massima autorizzata di 60 mg/die.

Non è stata osservata interazione farmacologica tra metilfenidato ed eventuali farmaci associati per il trattamento di patologie croniche concomitanti.

Il farmaco ha causato effetti collaterali, comunque non gravi, solo in 8 bambini (30,77% dei casi). Di questi 8 pazienti, 1 ha manifestato una crisi epilettica di tipo parziale complesso dopo tredici mesi di trattamento. Il Neurologo responsabile ha ritenuto opportuno non sospendere il farmaco e ha associato una terapia con acido valproico. Il paziente continua a tutt'oggi la terapia farmacologica con metilfenidato e non ha più presentato crisi.

Gli altri 7 pazienti hanno, invece, interrotto la terapia a causa degli effetti collaterali: stereotipie e insonnia; insorgenza di assenze; aumento della condotta oppositiva ed eteroaggressiva; incremento delle crisi epilettiche; facile irritabilità e sintomatologia dolorosa ad addome, braccia e gambe; aumento paradosso dell'iperattività.

L'uso del metilfenidato nel trattamento del ADHD ha scatenato, sin dalla sua introduzione sul mercato, accese polemiche tra Farmacologi, Pediatri, Neuropsichiatri, Neurologi, Psicologi e famiglie, schierati su fronti opposti. Tali polemiche si basano sul fatto che il farmaco è uno stupefacente, variante dell'amfetamina e, in quanto tale, in grado di indurre gravi effetti collaterali come tachicardia, insonnia, anoressia, crampi addominali.

Certamente il farmaco può causare tali effetti, e proprio per questo deve essere adoperato in modo appropriato, con la massima attenzione e prudenza, dopo una diagnosi accurata e indagini cliniche atte a escludere patologie incompatibili con la sua somministrazione.

Le prove cliniche di efficacia sono comunque sufficienti a considerare il metilfenidato il trattamento di prima scelta dell'ADHD e anche la nostra esperienza su soggetti con o senza ritardo mentale consente di confermare tale affermazione.

## Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., Text Revision. Washington DC, APA, 2000.
2. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33.
3. Gallucci F, Bird HR, Berardi C. Symptoms of Attention deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: finding of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1051-8.
4. Camerini G, Coccia M, Caffo E. Il Disturbo da Deficit dell'Attenzione-Iperattività: analisi della frequenza in una popolazione scolastica attraverso questionari agli insegnanti. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 1996; 63: 587-94.
5. Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for

- adolescent development. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1996; 35: 1213-6.
6. Pelham WE Jr, Hoza B. Comprehensive treatment for ADHD: a proposal for intensive summer treatment programs and outpatient follow-up. In: Hibbs E, Jensen P (eds) *Psychosocial treatment research of children and adolescent disorders*. Washington DC, American Psychiatric Press 1996; 311-40.
  7. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder across the life-cycle. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1996; 35: 409-32.
  8. Santosh PJ, Taylor E. Stimulant Drugs. *Eur J Child Adolescent Psychiatry* 2000; 9: 27-43.
  9. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *New Engl J Med* 1999; 340: 780-8.
  10. *Bollettino d'informazione sui farmaci 2001* – Ministero della Salute, 2001; 6: 232-6.
  11. Ravera S, Felisi M. Reintroduzione del Metilfenidato in Italia per la terapia dell'ADHD. *Area Pediatrica* 2002; 1: 33-7.
  12. Shallice, T (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Part. B*, 298, 199-209.
  13. Cornoldi C, Gardinale M, Masi A, Pettenò L. *Impulsività e autocontrollo*. Trento: Ed. Erickson; 1996.
  14. Di Nuovo S, Torrisi AM, Gelardi D. Deficit di attenzione e iperattività: un confronto tra soggetti con o senza ritardo mentale. *Ciclo evolutivo e disabilità - Life span and disability* 1998; 1: 267-88.
  15. Kirby E, Grimley L. *Disturbi dell'attenzione e iperattività*. Trento: Ed. Erickson; 1989.