



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 134  
21 dicembre 2012  
Anno XII

Buone Feste  
**Buone Feste**



Buone Feste  
**Buone Feste**

## IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI ANTIEPILETTICI UTILIZZATI FUORI dal CAMPO dell'EPILESSIA
2. INTERAZIONE FARMACI-POMPELMO: a 20 ANNI dalla SCOPERTA si e' ALLUNGATA la LISTA dei FARMACI a RISCHIO d'INTERAZIONE
3. IL SITO WEB: EDITORIA OPEN ACCESS "PREDATORIA"

### 1. FARMACI ANTIEPILETTICI UTILIZZATI FUORI dal CAMPO dell'EPILESSIA

Perché i farmaci antiepilettici (FAE) trovano sempre più largo impiego al di fuori dell'epilessia, specie nel trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale (SNC), sia neurologici che psichiatrici? Da un'analisi pubblicata di recente su questo tema, a cura di Meir Bialer (*Epilepsia* 2012;53-suppl.7:26-33) le ragioni sono sia scientifiche che economiche. Gran parte dei FAE possiedono meccanismi d'azione molteplici, che includono la modulazione dei sistemi di neurotrasmissione gabaergica e glutammatergica, della funzionalità dei canali ionici voltaggio-dipendenti e della trasduzione intracellulare del segnale. Questi meccanismi d'azione possono spiegare l'efficacia dei FAE nel trattamento dei **disturbi bipolari** e del **dolore neuropatico**. La relazione in particolare fra attività antiepilettica e stabilizzante dell'umore è interessante, in quanto può aiutare a chiarire le basi molecolari dei disturbi bipolari, per i quali non ci sono modelli sperimentali universalmente accettati ed in grado di riprodurre le oscillazioni dell'umore che caratterizzano la sintomatologia. Molti dei FAE attualmente disponibili sono stati testati per i possibili effetti stabilizzanti dell'umore, ma solo l'**acido valproico**, la **carbamazepina** (CBZ) e la **lamotrigina** si sono mostrati efficaci nei pazienti ed hanno ottenuto la relativa autorizzazione all'uso dalle autorità regolatorie statunitensi ed europee (Tabella I). Dagli studi effettuati non è chiaro a quale dei molteplici meccanismi d'azione di questi FAE sia maggiormente attribuibile l'efficacia nel trattamento dei disturbi bipolari, né si è compreso il motivo per cui FAE con meccanismi d'azione simili, come l'oxcarbazepina, siano risultati inefficaci nei trial clinici. Per quanto riguarda il **dolore neuropatico**, il danno nervoso periferico comporta modifiche cellulari e molecolari che si traducono in scariche ripetitive dei terminali nocicettivi in sede anomala, percepite come dolore cronico. I meccanismi sottesi al

dolore neuropatico presentano quindi analogie con quelli relati all'ipereccitabilità neuronale dell'epilessia. Attualmente sono tre i FAE approvati nel trattamento del dolore neuropatico: **CBZ**, **gabapentin** e **pregabalin**. Il **topiramato** infine, già indicato per la profilassi dell'emigrania, è stato approvato nel luglio 2012 negli Stati Uniti, in associazione alla fentermina, nel trattamento dell'obesità (Qsymia™, Vivus Inc., CA, USA). L'inibizione dell'anidra carbonica, meccanismo condiviso con altri FAE quali la zonisamide, sarebbe associata alla perdita di peso osservata in terapia con TPM (*Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17:11-5).

Tabella I: FAE con indicazioni all'uso extra epilessia

FARMACO	INDICAZIONE
Acido valproico	● Trattamento e prevenzione della mania correlata ai disturbi bipolari
Carbamazepina	● Mania ● Nevralgia del trigemino
Lamotrigina	● Prevenzione di episodi depressivi nella forma di disturbo bipolare caratterizzato dalla prevalenza della componente depressiva
Gabapentin	● Trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica
Pregabalin	● Trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti ● Disturbo d'ansia generalizzata negli adulti
Topiramato	● Negli adulti per la profilassi dell'emigrania dopo attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Non è destinato al trattamento acuto

Come osservato da Bialer, l'impiego dei FAE al di fuori dell'epilessia ha anche importanti risvolti economici. Dal 1990 ad oggi 16 nuovi FAE sono stati introdotti sul mercato, che si presenta pertanto piuttosto "affollato". Il campo dell'epilessia da

solo non è attraente per l'industria farmaceutica e lo sviluppo di nuovi FAE è ormai necessariamente orientato ad includere potenziali applicazioni in disturbi del SNC diversi dall'epilessia, nell'ottica di poter acquisire, con un'unica molecola, più ampie utenze di mercato.

*A cura di Manuela Contin*

**2. INTERAZIONE FARMACI-POMPELMO:  
a 20 ANNI dalla SCOPERTA si e'  
ALLUNGATA la LISTA dei FARMACI a  
RISCHIO d'INTERAZIONE**

A distanza di più 20 anni dalla prima segnalazione della interazione farmacocinetica fra il pompelmo ed alcuni farmaci della categoria dei calcio antagonisti (felodipina, nifedipina) (*Lancet 1991;337:268-9*), gli stessi autori hanno pubblicato una rassegna sull'argomento dalla quale emerge come siano attualmente più di 85 i farmaci che possono interagire con il pompelmo, 43 dei quali con esiti anche gravi (*CMAJ 2012. DOI:10.1503/cmaj.120951*). Come già riportato (vedi n° 25 di *neuro...Pillole*) alcuni componenti del pompelmo, in particolare le furanocumarine sono inibitori irreversibili, a livello prevalentemente intestinale, dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, coinvolto nel metabolismo di circa il 50% dei farmaci in circolazione (vedi n° 23 di *neuro...Pillole*). L'effetto del pompelmo sarebbe in parte mediato anche dall'azione inibitoria di alcuni dei suoi componenti nei confronti della **glicoproteina P**, un trasportatore di membrana presente sulle superfici luminali di organi deputati all'assorbimento, distribuzione ed eliminazione di molti dei farmaci substrati dell'isoenzima CYP3A4. La duplice azione inibitoria dei componenti del pompelmo si può tradurre in un aumento anche marcato della biodisponibilità orale dei farmaci assunti in concomitanza, con un potenziamento dell'effetto farmacologico e la possibile comparsa di reazioni avverse. Di seguito vengono riportate alcune delle variabili che determinano la **significatività clinica** dell'interazione farmaco-pompelmo:

- **quantitativo e forma del frutto:** può essere sufficiente un singolo bicchiere di succo (200 ml) per aumentare di 2-3 volte la biodisponibilità del farmaco interagente. L'effetto può perdurare per 3 giorni dalla assunzione; l'entità dell'interazione può variare a seconda della quantità di ingredienti attivi contenuti nelle varie marche di succhi presenti sul mercato. Il frutto in **tutte le sue forme** (intero, spremuta, succo) è in grado comunque di inibire l'attività del CYP3A4;
- **intervallo di tempo dell'ingestione pompelmo-farmaco:** dai dati ottenuti dall'interazione con la felodipina (*Eur J Clin Pharmacol 1995;49:61-7*) il massimo effetto sembra instaurarsi in un arco temporale ricompreso dalle 4 ore prima fino all'assunzione contemporanea frutto-farmaco; intervalli di 10 e 24 ore producono effetti pari a circa il 50% e il 25%, rispettivamente, di quello massimo;
- **livelli intestinali di CYP3A4:** pazienti con livelli intestinali elevati di CYP3A4 sembrano presentare un rischio maggiore d'interazione;

- **biodisponibilità orale del farmaco:** minore la biodisponibilità, maggiore l'entità dell'interazione;
- **caratteristiche individuali:** soggetti anziani, di sesso femminile sembrano più esposti al rischio d'interazione.

Fra i farmaci riportati nella review a rischio "alto" e "molto alto" d'interazione si segnalano:

Farmaco	Categoria terapeutica	Effetti avversi
Domperidone	Agente gastrointestinale, procinetico	Torsade de pointes
Eritromicina	Antibiotico	Torsade de pointes
Lovastatina Simvastatina	Ipocholesterolemizzanti	Rabdomiolisi
Amiodarone Dronedarone	Cardiovascolari	Torsade de pointes
Ciclosporina Everolimus Tacrolimus	Immunosoppressori	Mielotossicità, nefrotossicità
Quetiapina	Antipsicotico	Sonnolenza, stordimento
Buspirone	Ansiolitico	Sedazione, stordimento

*A cura di Manuela Contin*

**3. IL SITO WEB:**

**Editoria Open Access "predatoria"**

In questa rubrica ci siamo occupati più volte di riviste *Open Access* (in particolare, vedi n° 25 di *neuro...Pillole*). In questo numero segnaliamo un sito dedicato ad una possibile manipolazione del principio dell'Open Access in termini speculativi: <http://scholarlyoa.com/2012/08/04/criteria-for-determining-predatory-open-access-publishers/>. Jeffrey Beall è un bibliotecario statunitense ed ha indagato il fenomeno di editori *open access* che sembrano più che altro fornire a pagamento un servizio senza verifica scientifica dei contenuti, che rischia di gettare discredito su tutto il settore dell'*open access*.

*A cura di Fiorenzo Albani*

**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, Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751

**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