



## IN QUESTO NUMERO:

1. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE fra FARMACI ANTIEPILETTICI, ANTIDEPRESSIVI e ANTIPSIKOTICI di SECONDA GENERAZIONE
2. ROPINIROLO e ANTEROCOLLO nella MALATTIA di PARKINSON
3. FARMACI e ANZIANI: i SUGGERIMENTI per un USO CONSAPEVOLE della FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE
4. IL SITO WEB: OPEN RESEARCH DATA in HORIZON 2020

### 1. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE fra FARMACI ANTIEPILETTICI, ANTIDEPRESSIVI e ANTIPSIKOTICI di SECONDA GENERAZIONE

I farmaci antiepilettici (FAE) possono essere frequentemente associati ad agenti psicotropi, sia per un'incidenza relativamente alta di disturbi psichiatrici in pazienti con epilessia, sia per l'utilizzo sempre maggiore di alcuni di essi, quali carbamazepina (CBZ), lamotrigina (LTG), acido valproico (VPA) come stabilizzanti dell'umore, nel trattamento del disturbo bipolare. Inoltre alcuni FAE sono indicati in una serie di patologie non epilettiche (dolore neuropatico, emicrania), ampliando ulteriormente lo spettro di possibili terapie combinate. La politerapia è associata al rischio di interazioni, che possono tradursi clinicamente in un aumento della tossicità e/o nella diminuzione di efficacia degli agenti impiegati. Le possibili interazioni farmacocinetiche fra FAE, farmaci antidepressivi (AD) e antipsicotici (AP) di seconda generazione sono state oggetto di una recente interessante rassegna (*Pharmacol Res* 2016;106:72-86). Dall'analisi dei dati della letteratura, emerge che la maggior parte delle interazioni clinicamente significative fra queste classi di farmaci avvengono a livello metabolico, e coinvolgono principalmente il sistema del citocromo P450, ed in misura minore quello dell'enzima UDP-glucuronil transferasi (UGT). In sintesi, alcune delle evidenze principali (Tabella 1):

1. alcuni FAE di prima generazione (CBZ, fenitoina-PHT, fenobarbitale-PB) considerati potenti induttori metabolici (diversi isoenzimi del citocromo P450, UGT ed epossido idrolasi), possono diminuire in maniera rilevante le concentrazioni plasmatiche di una serie di nuovi AD e AP, con potenziale riduzione dell'effetto terapeutico. Può essere necessario rimodulare le dosi degli AD e/o AP co-somministrati.

2. Il VPA, considerato inibitore metabolico a largo spettro (isoenzimi del citocromo P450, UGT ed epossido idrolasi) è stato associato a effetti non sempre consistenti di inibizione ma anche di apparente induzione metabolica di alcuni AP, quali clozapina, olanzapina, quetiapina e aripiprazolo.

3. Nessuno studio ha finora esaminato in maniera sistematica il possibile effetto di nuovi FAE considerati moderati induttori metabolici, quali oxcarbazepina (OXC) e topiramato (TPM), sulle concentrazioni plasmatiche dei nuovi AD e/o AP. Sulla base di evidenze preliminari, gli autori suggeriscono che alle dosi più alte la cosomministrazione di OXC (1200 mg/die) o TPM (400 mg/die) potrebbe determinare una diminuzione clinicamente significativa delle concentrazioni di alcuni AD (bupropione, mirtazapina, trazodone, sertralina) e AP (quetiapina, risperidone).

4. Alcuni AD della classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), quali la fluoxetina ed il suo metabolita norfluoxetina, e la fluvoxamina, sono potenti inibitori di alcuni isoenzimi (CYP2C9, CYP2C19) coinvolti nel metabolismo di VPA e PHT. Diversi *case report* hanno segnalato la comparsa di reazioni indesiderate associate ad un aumento delle concentrazioni dei due FAE dopo introduzione di questi AD. Interazioni non esplorate ma potenzialmente rilevanti potrebbero essere attese in caso di coterapia con i FAE metabolizzati dall'isoenzima CYP2C19, quali clobazam, lacosamide, stiripentolo.

TABELLA 1. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE FRA FAE, AD E AP

FAE	AD in coterapia/Esito	AP in coterapia/Esito
CBZ	Bupropione ↓ ~90% Citalopram ↓ ~30%	Aripiprazolo ↓ 60-70% Olanzapina ↓ 35-70% Paliperidone ↓ 40-65% Risperidone ↓ 30-40% Ziprasidone ↓ ~30%
CBZ, PHT	Mirtazapina ↓ 30-40% Sertralina ↓ ~65%	Quetiapina ↓ ~80%
CBZ, PHT, PB	Paroxetina ↓ ~25%	Clozapina ↓ 50-80%
LTG		Clozapina ↔/↑? Olanzapina ↔ Quetiapina ↓ ~15-55%
AD	FAE in coterapia/Esito	
Fluoxetina	PHT ↑; VPA ↑; CBZ ↑/↔	
Fluvoxamina	PHT ↑; CBZ ↑/↔	
Sertralina	LTG ↑/↔; VPA ↑ ?	

Tabella riadattata da: Spina E., et al. *Pharmacol Res* 2016;106:72-86.  
A cura di Manuela Contin

## 2. ROPINIROLO e ANTEROCOLLO nella MALATTIA di PARKINSON

L'anterocollo è una alterazione della postura caratterizzata da un'abnorme flessione anteriore del collo e del capo sul tronco. E' riscontrabile in pazienti con Malattia di Parkinson (MP) o atrofia multisistemica; i meccanismi sottesi alla genesi di questo disturbo, per il quale si ipotizza una natura distonica e/o miopatica, non sono del tutto chiariti (*Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:181-6). In letteratura sono stati segnalati casi di anterocollo associati all'uso degli agonisti dopaminergici (DA), quali pramipexolo (*J Neurol Sci* 2008;264:195-7; *Intern Med* 2008;47:2011-12) e rotigotina (*J Med Case Rep* 2013;7:174). Più recentemente è stata descritta la possibile associazione fra anterocollo e un altro DA, il ropinirolo (ROP) (*Mov Disord Clin Pract* 2016;3:91-2). L'articolo riporta il caso di un paziente di 76 anni, affetto da MP da dieci anni (stadio H&Y III), con precoce sviluppo di disturbi cognitivi, in terapia cronica con levodopa, ROP (4 mg/die), duloxetina e donepezil. Successivamente ad ospedalizzazione per il trattamento di un'ulcera peptica, il ROP era stato sospeso a causa della comparsa di delirio transitorio ed il paziente veniva trattato con clozapina. Dopo la sospensione del trattamento con clozapina, della durata di circa un mese, il ROP veniva progressivamente reintrodotta, fino alla dose di 12 mg/die; a distanza di due settimane dal raggiungimento di tale dose il paziente sviluppava anterocollo e lieve camptocormia. L'esame elettromiografico mostrava co-contrazione dei muscoli flessori ed estensori del collo, in assenza di segni miopatici, a supporto della possibile eziologia distonica del disturbo. Il ROP veniva pertanto sospeso e dopo circa 4 mesi dalla sospensione l'anterocollo risultava completamente risolto. Gli autori della segnalazione sottolineano che i clinici dovrebbero prendere in considerazione l'assunzione di DA fra le possibili variabili associate ad anterocollo in pazienti con MP. Fra gli ulteriori fattori di rischio per la comparsa di anterocollo e analoghe alterazioni della postura nella MP sono stati evidenziati: età avanzata, durata della malattia, demenza, sesso femminile.

*A cura di Giovanna Lopane*

## 3. FARMACI e ANZIANI: i SUGGERIMENTI per un USO CONSAPEVOLE della FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE

Ci siamo occupati a più riprese delle problematiche inerenti la gestione dei farmaci negli anziani, specie in termini di appropriatezza prescrittiva e aderenza alle terapie (vedi n° 166 e 173 di *neuro...Pillole*). Segnaliamo questo mese un'agile guida rivolta ai pazienti anziani, a cura della Food and Drug Administration (FDA) statunitense, che in quattro passaggi rimarca l'attenzione su alcuni semplici accorgimenti per un uso consapevole dei farmaci, sensibilizzando soprattutto sulle problematiche relative alla gestione di politerapie, spesso complesse.

1. Assumere regolarmente le medicine prescritte; seguire le indicazioni del medico riguardo i tempi, le dosi e la frequenza di assunzione della terapia; utilizzare solo i farmaci prescritti;

2. redigere una lista dei farmaci prescritti, indicando per ciascuno il nome della specialità di marca e di quella equivalente, e la posologia; aggiornare l'elenco quando necessario; portarne una copia con sé e consegnarla a una persona di fiducia in caso di necessità;

3. informarsi sulle interazioni tra i farmaci, inclusi quelli da banco e i prodotti di erboristeria; tenere conto dell'effetto di fattori quali il cibo o l'alcol, chiedendo chiarimenti al medico in caso di dubbi;

4. ridiscutere la terapia con il medico curante in occasione delle visite di controllo, per minimizzare il rischio d'interazioni e di effetti collaterali, e contenere i costi. Per saperne di più:

<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM399867.pdf>

*A cura di Manuela Contin*

## 4. IL SITO WEB: OPEN RESEARCH DATA in HORIZON 2020

Ritorniamo sul tema dell'accesso ai dati di ricerca. La Commissione Europea (CE) utilizza i grandi bandi di ricerca anche per promuovere l'**accesso libero** ai dati sperimentali originali, un fattore che appare sempre più importante per il progredire della ricerca scientifica. Di recente, ha reso pubbliche le nuove linee guida sulla gestione dei dati della ricerca in Horizon 2020: [http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/grants\\_manual/hi/oa\\_pilot/h2020-hi-oa-data-mgt\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/grants_manual/hi/oa_pilot/h2020-hi-oa-data-mgt_en.pdf).

Le principali novità riguardano l'ispirazione ai principi FAIR (*Findable, Accessibile, Interoperabile, Retrievable*) definiti dal gruppo FORCE 11 (<https://www.force11.org>), da cui il titolo "H2020 Programme Guidelines on FAIR Data Management Plan". Inoltre, la Commissione ha pubblicato una serie di diapositive che in maniera sintetica riassumono la posizione della CE sui dati della ricerca, sull'importanza del loro riuso e su cosa si richiede in specifico nei progetti finanziati in Horizon 2020: <http://www.slideshare.net/OpenAccessEC/open-research-data-in-horizon-2020>.

*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, 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