



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 193  
23 aprile 2018  
Anno XVIII

## IN QUESTO NUMERO:

1. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CLINICAMENTE SIGNIFICATIVE fra ANTIBIOTICI e FARMACI ANTIEPILETTICI
2. SUPPLEMENTI VITAMINICI e MINERALI: COSA DEVONO SAPERE i MEDICI
3. USO dei MEDICINALI a BASE di ACIDI GRASSI OMEGA-3 DOPO INFARTO MIOCARDICO: la RIVALUTAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

### 1. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CLINICAMENTE SIGNIFICATIVE fra ANTIBIOTICI e FARMACI ANTIEPILETTICI

Oltre ad avere un effetto diretto sul sistema nervoso, sia centrale che periferico (vedi n° 191 di *neuro...Pillole*) gli antibiotici possono interagire con i farmaci antiepilettici (FAE). La maggior parte delle interazioni clinicamente significative avviene a livello del metabolismo dei FAE, con induzione o inibizione degli enzimi metabolici, specie del citocromo P450. Le interazioni riportate in letteratura coinvolgono per la maggior parte i FAE di "prima generazione", in particolare carbamazepina (CBZ), fenitoina (PHT), fenobarbitale e acido valproico (VPA) (Tabella 1). L'inibizione del metabolismo della CBZ ad opera di alcuni antibiotici macrolidi di largo utilizzo, quali **claritromicina** ed **eritromicina**, potenti inibitori dell'isoenzima CYP3A4, è nota da tempo (*Clin Pharmacokinet* 1985;10:63-79). Tale inibizione si traduce in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di CBZ, e la possibile comparsa di effetti tossici. **Azitromicina** e **spiramicina**, antibiotici della medesima classe, non inibiscono il CYP3A4 e possono essere utilizzati in sicurezza in pazienti in terapia con CBZ (*Epileptic Disord* 2014;16:409-32). Al contrario la **rifampicina**, potente induttore del CYP3A4, riduce le concentrazioni plasmatiche di CBZ (*Clin Infect Dis* 1992;14:165-74). Il metabolismo della PHT è inibito dal **cloramfenicolo** e dalla **isoniazide**; non del tutto concordi i dati relativi ad un possibile effetto inibitorio della **ciprofloxacina**, antibiotico fluorochinolone. Come per la CBZ, la rifampicina può indurre il metabolismo della PHT. Più complesso l'effetto esercitato dagli antibiotici **carbapenemi** sulla biodisponibilità del VPA, che si traduce in una marcata diminuzione della concentrazione plasmatica del FAE (*Ann Pharmacother* 2009;43:2082-7). Fra i meccanismi ipotizzati, l'inibizione del trasporto intestinale del VPA, la diminuzione del ricircolo enteroepatico, l'induzione del metabolismo mediato dalla glucuronazione. Da studi retrospettivi, ertapenem e meropenem sembrano esercitare una riduzione più marcata delle concentrazioni plasmatiche di VPA, pari a circa il 70%, rispetto all'imipenem (40%) (*Ther Drug Monit* 2016;38:587-92). Un effetto altrettanto marcato è

stato riportato in due soggetti trattati con doripenem (riduzione intorno al 65% delle concentrazioni plasmatiche di VPA) (*Curr Drug Saf* 2011;6:54-8).

TABELLA 1. INTERAZIONI FRA ANTIBIOTICI E FARMACI ANTIEPILETTICI

FARMACI ANTIEPILETTICI (FAE)	ANTIBIOTICI	EFFETTO SULLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DEL FAE	
Carbamazepina	MACROLIDI		
	- Claritromicina	↑	
	- Eritromicina	↑	
	- Troleadomicina	↑	
Fenitoina	- Azitromicina	↔	
	- Spiramicina	↔	
	Cloramfenicolo	↑	
	Isoniazide	↑	
Fenobarbitale	Rifampicina	↓	
	FLUOROCHINOLONI		
	- Ciprofloxacina	↑ ?	
	Cloramfenicolo	↑	
Etosuccimide	Isoniazide	↑	
	Acido valproico	↑	
	Oxcarbazepina	CARBAPENEMI	
		- Ertapenem	↓
- Imipenem		↓	
- Meropenem		↓	
Lamotrigina	- Doripenem	↓	
	β-LATTAMICI		
Lamotrigina	- Amoxicillina-acido clavulanico	↔	
	Eritromicina	↔	
Lamotrigina	Claritromicina	Non disponibile	
	Rifampicina	↓	

#### Dati raccolti da:

G. Zaccara et al. *Epileptic Disord* 2014;16:409-32.

S. Esposito et al. *Int J Antimicrob Ag* 2017;50:1-8.

L'insorgenza dell'interazione è in genere rapida, entro 24 ore dall'introduzione dell'antibiotico; dopo sospensione dell'

antibiotico, la risalita delle concentrazioni plasmatiche del VPA impiega circa una settimana per arrivare al 90% di quelle iniziali. Inefficace la strategia di aumentare la dose del VPA nel tentativo di contenere la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche causata dai carbapenemi. Molto meno frequenti le segnalazioni di interazioni fra antibiotici e FAE di seconda generazione: dai dati raccolti in una piccola casistica di volontari sani, la rifampicina sembrerebbe diminuire le concentrazioni plasmatiche della lamotrigina, per induzione degli enzimi responsabili della glucuronazione del FAE (*Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:299-304). Un singolo caso di sospette reazioni avverse riconducibili all'oxcarbazepina (sonnolenza, atassia, nistagmo) è stato segnalato in associazione all'uso di **claritromicina** (*BJCP* 2010;69:314-6). La segnalazione non riporta le concentrazioni plasmatiche del FAE ed il meccanismo sotteso all'apparente interazione rimane poco chiaro.

*A cura di Manuela Contin*

## 2. SUPPLEMENTI VITAMINICI e MINERALI: COSA DEVONO SAPERE I MEDICI

Il mercato degli integratori alimentari è molto fiorente nei paesi occidentali: negli Stati Uniti si stima che il 52% della popolazione adulta assuma almeno un integratore dietetico, e che circa il 10% arrivi a consumarne quattro (*JAMA* 2016;316:1464-74). In Italia, circa il 65% degli adulti ha assunto un integratore nell'anno passato (*Position Paper: Il ruolo dell'integrazione alimentare nella medicina di famiglia-Marzo 2018, Società Italiana di Nutraceutica-SINut e Associazione Nazionale Produttori e Distributori Prodotti Salutistici-federSalus*). Pubblicato il mese scorso, il "Viewpoint" della rivista JAMA intende supportare il clinico nel fornire informazioni esaurienti ai pazienti in merito all'uso dei supplementi vitaminici e minerali, integratori fra i più utilizzati, e nel promuoverne un consumo consapevole (*JAMA* 2018;319:859-60). Gli autori dell'articolo sottolineano che i medici dovrebbero far presente innanzi tutto ai pazienti che l'uso di integratori non deve sostituire una dieta sana e bilanciata, senza la quale i supplementi dietetici conferiscono benefici scarsi o nulli. I medici dovrebbero inoltre mettere in risalto i vantaggi che derivano dall'assunzione dei micronutrienti dalla dieta, piuttosto che dai supplementi. Pur non raccomandati indiscriminatamente nella popolazione generale, l'utilizzo mirato di integratori può essere necessario nei casi in cui i fabbisogni nutrizionali non possano essere soddisfatti con la sola dieta, come può accadere nei neonati, nei soggetti molto anziani, o in particolari condizioni fisiologiche, quali la gravidanza. Fra i "punti chiave", il documento ribadisce la necessità di un adeguato supporto di **acido folico** (almeno 0,4 mg/die) per le **donne che programmano una gravidanza**, al fine di ridurre il rischio di gravi malformazioni fetali, quali i difetti del tubo neurale. È fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza. Negli **ultracinquantenni**, che potrebbero assorbire la **vitamina B12** dagli alimenti in

maniera inadeguata, l'integrazione con la vitamina sintetica potrebbe essere utile. Riguardo alla **vitamina D**, l'articolo riconosce che ci sono ancora dati molto discordanti in merito ai fabbisogni giornalieri per mantenere in salute l'apparato osseo, e che gli studi su larga scala attualmente in corso dovrebbero aiutare a risolvere le incertezze sulle dosi ottimali. In merito al **calcio**, considerate le recenti preoccupazioni di un rischio aumentato di calcoli renali e disturbi cardiovascolari associato all'uso di integratori, i pazienti oltre i 50 anni dovrebbero cercare di assicurare il fabbisogno giornaliero con una dieta ricca di questo minerale.

*A cura di Manuela Contin*

## 3. USO dei MEDICINALI a BASE di ACIDI GRASSI OMEGA-3 DOPO INFARTO MIOCARDICO: la RIVALUTAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 (acido eicosapentanoico e acido docosaesaenoico) sono autorizzati nella maggior parte dei paesi europei per prevenire malattie cardiache o ictus dopo infarto miocardico e per ridurre alcuni tipi di grassi nel sangue. Con un comunicato del 23 marzo scorso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha annunciato la rivalutazione di questi prodotti, a seguito degli esiti di una recente meta-analisi di 10 studi, su circa 78.000 pazienti con disturbi coronarici, in base alla quale l'aggiunta di acidi grassi omega-3 al trattamento standard non sembrerebbe ridurre significativamente il rischio di infarto miocardico, ictus o altri problemi cardiaci e circolatori (*JAMA Cardiol* 2018;3:225-34). Come ricordato nel documento, questi risultati sono in linea con quelli di meta-analisi precedenti, che non avevano riscontrato significative riduzioni delle malattie cardiache associate all'uso di acidi grassi omega-3 (*Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-18; *Arch Intern Med* 2012;172:686-94; *JAMA* 2012;308:1024-33). Questa rivalutazione è focalizzata sull'uso dei medicinali in pazienti che hanno avuto un infarto miocardico. **Per saperne di più:** [www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_Omega-3\\_EMA\\_23.03.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega-3_EMA_23.03.2018.pdf) Copyright © AIFA

*A cura di Manuela Contin*

### 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** 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