



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 217
23 giugno 2020
Anno XX

IN QUESTO NUMERO:

1. UTILIZZO dei FARMACI ACE-INIBITORI e BLOCCANTI del RECETTORE per l'ANGIOTENSINA DURANTE la PANDEMIA da COVID-19: i CONSIGLI dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
2. FARMACI ANTIEPILETTICI e FUNZIONALITÀ RENALE: una RASSEGNA della LETTERATURA
3. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE con i CANNABINOIDI: CINQUE COSE da SAPERE

1. UTILIZZO dei FARMACI ACE-INIBITORI e BLOCCANTI del RECETTORE per l'ANGIOTENSINA DURANTE la PANDEMIA da COVID-19: i CONSIGLI dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

I farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB o sartani) sono usati nel trattamento dell'ipertensione, dell'insufficienza cardiaca e malattia renale. Questi medicinali funzionano interagendo con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Nel pieno della pandemia da COVID-19 una "Lettera" pubblicata sulla rivista *the Lancet Respiratory Medicine*, ampiamente ripresa dai media, aveva suggerito che tali medicinali potessero sia aumentare il rischio di contrarre l'infezione da COVID-19, sia influire negativamente sul decorso dell'infezione nei soggetti contagiati ([https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30116-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30116-8.pdf)).

L'ipotesi è riconducibile alla nozione che il coronavirus utilizza l'ACE2 per penetrare nelle cellule umane. Considerato che ACE-inibitori e ARB possono determinare una sovraespressione dell'ACE2 (*Pharmacol Res* 2017;125: 21-38), l'attività del virus potrebbe essere facilitata da questi farmaci. Gli autori della Lettera consigliavano quindi di monitorarne con attenzione l'utilizzo, arrivando a suggerirne la possibile sostituzione con agenti antipertensivi della classe dei calcio antagonisti. Già in marzo L'agenzia Europea dei Medicinali (EMA) si era espressa raccomandando che i pazienti non interrompessero il trattamento con gli ACE-inibitori o gli ARB, "in assenza di studi clinici o epidemiologici che stabiliscano un legame tra gli ACE-inibitori o gli ARB e il peggioramento della malattia da COVID-19". L'EMA s'impegnava a monitorare strettamente la situazione e collaborare con le parti interessate per coordinare gli studi epidemiologici sugli effetti di tali farmaci nei pazienti affetti da COVID-19. Con un secondo comunicato del 10 giugno, EMA ha informato che "nell'ambito del monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali sono stati esaminati 19 studi pubblicati di recente sull'uso di ACE-inibitori e ARB durante la pandemia da COVID-19 ed è stato osservato che tali preoccupazioni non trovano riscontro nelle evidenze cliniche più aggiornate". Ribadisce pertanto il parere espresso in precedenza

secondo cui i pazienti devono continuare a usare gli ACE-inibitori o gli ARB secondo la prescrizione del medico curante. Nel frattempo anche la Società Italiana di Farmacologia (SIF) aveva messo in guardia in merito alla sostituzione di ACE-inibitori o di ARB con agenti antipertensivi di classi diverse in corso di infezione da COVID-19, sottolineando la possibilità di un rischio aumentato di eventi cardiovascolari o di peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti (*Pharmadvances* 2020;1-5).

Per saperne di più:

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/EMA+consiglia+prosecuzione+cure+ACE+inibitori+e+ARB+durante+pandemia+COVID-19.pdf/931a49ef-2be5-dfb1-60c0-4b033047adef>

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020-06-10_com-EMA_su_ACE-inibitori_e_ARB.pdf/ef3ba600-a48c-a23a-6663-fb8c71a23aa6 **A cura di Manuela Contin**

2. FARMACI ANTIEPILETTICI e FUNZIONALITÀ RENALE: una RASSEGNA della LETTERATURA

E' stata pubblicata nel marzo scorso una rassegna che ha preso in considerazione le possibili interazioni fra farmaci antiepilettici (FAE) e funzionalità renale, sia riguardo alle possibili reazioni avverse a carico dei reni causate dai FAE, sia agli effetti indotti da disfunzione/insufficienza renale sulla farmacocinetica clinica dei FAE (*Seizure* 2020;76;143-52). Di seguito riportiamo una sintesi di alcuni degli aspetti più importanti trattati dagli autori.

1. Nefrotossicità indotta dai FAE

Si tratta di eventi rari, riportati in genere in meno dello 0,1% dei casi nei foglietti illustrativi dei farmaci e altrettanto infrequentemente nelle segnalazioni post-commercializzazione, che tuttavia possono complicare la gestione dei pazienti. Alcune delle principali reazioni avverse associate ai FAE sono ricapitolate in **Tabella 1**. Viene ricordato in particolare che **acetazolamide, topiramato e zonisamide** possono causare **calcolosi renale**, riconducibile all'inibizione dell'enzima anidasi carbonica nei tubuli prossimali renali, con conseguente diminuzione del riassorbimento renale di bicarbonato, dell'escrezione del citrato ed aumento del pH urinario. La riduzione del bicarbonato plasmatico può dar luogo ad acidosi metabolica, mentre l'aumento del pH urinario e la ridotta escrezione del

citrato contribuiscono alla formazione dei calcoli renali. Nefrotossicità secondaria a reazioni di ipersensibilità multisistemiche potenzialmente letali, quali la **sindrome di DRESS**, è stata associata all'uso di **carbamazepina, lamotrigina, fenobarbitale, fenitoina**, e in rari casi ad oxcarbazepina e rufinamide. Il **valproato** può causare una rara disfunzione dei tubuli renali prossimali denominata **sindrome di Fanconi**.

TABELLA 1. REAZIONI AVVERSE RENALI ASSOCIATE AI FAE

REAZIONE AVVERSA	FAE
Acidosi metabolica	Acetazolamide (ACZ); topiramato (TPM); zonisamide (ZNS)
Calcolosi renale	ACZ; TPM; ZNS
Edema/Ritenzione fluidi	Carbamazepina (CBZ); gabapentin (GBP); lamotrigina
Ematuria	Etosuccimide; GBP; perampanel (PMP); pregabalin (PGB); rufinamide (RFN)
Infezioni tratto urinario	Clobazam; oxcarbazepina (OXC); PMP; TPM
Iponatriemia	Brivacetam; CBZ; GBP; eslicarbazepina (ESL); levetiracetam; OXC
Minzione frequente	GBP; OXC; PGB; RFN; TPM; valproato (VPA)
Nefrite interstiziale	CBZ; fenitoina; VPA
Ritenzione urinaria	CBZ; clonazepam; GBP; RFN; VPA
Sindrome di Fanconi	VPA

2. Insufficienza renale ed eliminazione dei FAE

I FAE eliminati prevalentemente/in buona parte per via renale sono quelli che possono risentire maggiormente di una ridotta funzionalità renale. Il prolungamento dell'emivita di eliminazione del farmaco ed il suo conseguente accumulo nell'organismo possono associarsi alla comparsa di eventi avversi. Le dosi di questi FAE devono essere aggiustate di conseguenza in base ai valori di clearance della creatinina (CrCl) (Tabella 2).

TABELLA 2. FAE ELIMINATI PER VIA RENALE (≥ 50%)

FAE	Eliminazione renale (%)	Dosaggio terapeutico (mg/die)	Dosaggio in caso di alterata funzionalità renale (mg/die)
ESL	66	400-1600	CrCl 30-60: 200-600 CrCl < 30: usare con cautela, basse dosi iniziali
GBP	100	900-3600	CrCl 30-59: 400-1400 CrCl 15-29: 200-700 CrCl 15: 100-300
LEV	66	1000-3000	CrCl 50-79: 1000-2000 CrCl 30-49: 500-1500 CrCl <30: 500-1000
PGB	90	150-600	CrCl 30-60: 75-300 CrCl 15-30: 25-150 CrCl <15: 25-75
TPM	50	200-400	CrCl <70: 100-200
VGB	85	1000-3000	CrCl 51-80: 750-2250 CrCl 31-50: 500-1500 CrCl 10-30: 250-750

Tabelle riadattate da: Mahmoud SH, et al. Seizure 2020; 76:143-52.

A cura di Manuela Contin

3. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE con i CANNABINOIDI: CINQUE COSE da SAPERE

Ritorniamo questo mese sull'argomento delle interazioni farmacologiche con i cannabinoidi, in particolare **tetraidrocannabinolo (THC)** e **cannabidiolo (CBD)**, fra i principali componenti della Cannabis (vedi n° 185 di **neuro...Pillole**), segnalando una breve guida di recente pubblicazione (*CMAJ March 02, 2020 192:E206*). Di seguito le "cinque cose da sapere" secondo gli autori:

1. Le concentrazioni plasmatiche di THC e CBD possono essere aumentate da alcuni farmaci potenti inibitori del citocromo P450, in particolare dell'isoenzima CYP3A4, quali **ketoconazolo, antibiotici macrolidi, verapamil**, potenziandone gli effetti.
2. I cannabinoidi possono a loro volta aumentare le concentrazioni dei medicinali co-somministrati, mediante inibizione del citocromo P450. Fra gli esempi più significativi clinicamente, l'incremento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo del **clobazam, norclobazam**, mediante inibizione dell'isoenzima CYP2C19 da parte del CBD (*Epilepsia 2015;56:1246-51*). Un recente *case report* ha segnalato un aumento delle concentrazioni di **tacrolimus** in coterapia con CBD, suggerendo una possibile inibizione degli isoenzimi CYP3A4/5 (*Am J Transplant 2019;19:2944-8*).
3. Il fumo di **marijuana** aumenta l'eliminazione di **teofillina** del 40% (*Pharmacol Ther 2019;201:25-38*) con possibili conseguenze sulla sua efficacia.
4. Effetti additivi si possono manifestare quando la marijuana è associata ad **agenti simpaticomimetici** (tachicardia, ipertensione), **depressivi del sistema nervoso centrale** quali alcol ed oppioidi (sonnolenza, atassia) ed **anticolinergici** (tachicardia, confusione).
5. Fra le interazioni della marijuana più rischiose dal punto di vista clinico, viene ricordata quella con la **warfarina** che si traduce in un aumento dell'INR (International Normalized Ratio) con rischio di sanguinamento (*Pharmacol Ther 2019; 201:25-38*). *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 c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3 - 40139 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

<https://dibinem.unibo.it/dipartimento>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06