



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 232
24 novembre 2021
Anno XXI

IN QUESTO NUMERO:

1. NUTRACEUTICI nel TRATTAMENTO dell'EMICRANIA nei BAMBINI e negli ADULTI
2. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE con i FARMACI da BANCO: ATTENZIONE ai PREPARATI senza PRESCRIZIONE
3. DISCINESIE SEVERE dopo VACCINAZIONE mRNA contro il COVID-19: la SEGNALE in due PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON

1. NUTRACEUTICI nel TRATTAMENTO dell'EMICRANIA nei BAMBINI e negli ADULTI

I nutraceutici sono definiti come "cibo o parti di cibo che determinano benefici medici o di salute, compresa prevenzione e trattamento di malattia". Revisioni sul loro utilizzo nell'emicrania sono state pubblicate negli ultimi anni ([Headache 2016;56:808-816](#); [Curr Pain Headache Rep 2018;22:37-40](#)). In età pediatrica, i pochi studi controllati sulle terapie farmacologiche preventive dell'emicrania non hanno dimostrato superiorità dei farmaci testati rispetto al placebo ([Neurology 2019;93:500-9](#)). Per questo motivo e per la tollerabilità vi è particolare attenzione in questo ambito all'utilizzo dei nutraceutici. Nel 2021 sono stati pubblicati due lavori sui nutraceutici nel trattamento della emicrania: uno riguarda l'età pediatrica, e ha analizzato anche aspetti più generali della nutrizione ([Nutrients 2021;13:1-14](#)); l'altro riguarda adulti e bambini e si è occupato anche di terapia comportamentale ([Curr Neurol Neurosci Rep 2021;21:33](#)). In entrambi sono inclusi: riboflavina, coenzima Q10, magnesio. Sono trattati inoltre in uno dei due studi ([Nutrients 2021;13:1-14](#)) acidi grassi polinsaturi (PUFA) e palmitoiletanolamide (PEA); nell'altro melatonina, vitamina D, trattamenti combinati e cannabis medica. Riportiamo di seguito una sintesi che comprende i nutraceutici con i dati più significativi.

Riboflavina (Vit B2): vitamina del gruppo B coinvolta nel metabolismo energetico mitocondriale. In studi controllati (RCT) vs placebo, riboflavina a 400 mg/die è risultata efficace in adulti ([Neurology 1998;50:466-70](#)) ed adolescenti ([Paediatr Indones 2012;52:132-7](#)). I dati sono stati confermati in studi in aperto, ma non in altri RCT in età pediatrica a dose inferiore ([J Child Neurol 2008;23:1300-4](#); [Cephalgia 2010;30:1426-34](#)). In sintesi pare esservi beneficio con supplemento di riboflavina ad alta dose nel trattamento dell'emicrania nell'adulto e in età evolutiva.

Coenzima Q10 (CoQ10): è coinvolto nella produzione energetica a livello mitocondriale. In RCT vs placebo, risultano dati favorevoli ma non significativi in adulti emicranici ([Neurology 2005;64:713-5](#)) e sovrapponibili al placebo in bambini ([Cephalgia 2011;31:897-905](#)). Uno

studio prospettico in aperto in adulti (150 mg/die) ha documentato efficacia ([Cephalgia 2002;22:1370-141](#)). Uno studio analogo in bambini con deficit di CoQ10 ha mostrato risultati positivi alla dose di 1-3 mg/kg/die ([Headache 2007;47:73-80](#)). In sintesi, da studi in aperto CoQ10 è risultato probabilmente efficace in adulti e bambini, particolarmente indicato in soggetti con carenza di CoQ10.

Magnesio (Mg): è coinvolto in processi biologici legati alla emicrania. I dati pubblicati sono di difficile interpretazione per variabili metodologiche, dosi e formulazioni utilizzate. In adulti, accanto a risultati positivi ve ne sono altri in contrasto. Nei bambini, uno studio RCT non ha evidenziato differenze tra Mg e placebo ([Headache 2003;43:601-10](#)). Migliore efficacia del trattamento in acuto (ibuprofene o paracetamolo) è risultata in un gruppo di bambini emicranici in terapia con Mg vs gruppo senza, insieme a riduzione di frequenza degli attacchi ([Headache 2014;54:313-24](#)). Studi in aperto prospettici hanno riportato risultati positivi con Mg idrolato in cefalea di tipo tensivo. Segnalati effetti collaterali gastrointestinali, in particolare diarrea. Una revisione sistematica ([Headache 2018;58:199-209](#)) ha concluso che Mg dicitrato (600 mg/die) potrebbe essere una terapia utile, sicura, con favorevole rapporto costo-beneficio.

Vitamina D (Vit D): agisce come neurosteroidi. Tre studi RCT in adulti vs placebo hanno mostrato riduzione della frequenza degli attacchi emicranici ([J Headache Pain 2020;2:22](#)). Due RCT hanno rispettivamente valutato gruppi di bambini e adolescenti in trattamento con Vit D più amitriptilina vs amitriptilina sola, e Vit D + topiramato (TPM) vs TPM da solo. In entrambi la riduzione di frequenza degli attacchi è stata maggiore nei gruppi con Vit D associata rispetto a quelli con solo farmaci ([Braz J Med Biol Res 2014;47:349-54](#); [Iran J Child Neurol 2020;14:77-86](#)). Per i possibili benefici in adulti e bambini e i bassi rischi è in crescita l'interesse per la supplementazione di Vit D.

In conclusione il trattamento dell'emicrania con nutraceutici ha scarse evidenze di alta qualità, ma può essere considerato in alcuni pazienti, in particolare in età pediatrica, per il potenziale beneficio e la generale buona tollerabilità.

A cura di Margherita Santucci

2. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE con i FARMACI da BANCO: ATTENZIONE ai PREPARATI senza PRESCRIZIONE

I farmaci da banco, comunemente denominati OTC (dall'inglese Over The Counter), sono farmaci per automedicazione venduti senza ricetta medica. Tra questi sono compresi agenti largamente utilizzati, quali antinfiammatori non steroidei (FANS), antiacidi, lassativi, supplementi minerali, rimedi fitoterapici ed integratori alimentari. Trattandosi di agenti che non richiedono prescrizione medica sono percepiti dagli utilizzatori come sicuri, ed anche le possibilità d'interazioni con le eventuali terapie farmacologiche in atto sono spesso trascurate. Il rischio sta in particolare nel mancato riferimento da parte del paziente dell'assunzione di OTC al proprio medico prescrittore. Le categorie di persone più esposte alle possibili interazioni sono gli anziani e i pazienti in terapia cronica. Una rassegna pubblicata di recente ha preso in esame più di 400 segnalazioni d'interazioni tra OTC e farmaci largamente usati apparse in letteratura dal 1972 al 2021 (*Ther Drug Monit 2021 Aug 27. doi:10.1097*). Due le principali considerazioni dall'analisi dei dati: le categorie di farmaci più inclini alle interazioni con gli OTC o dalle conseguenze clinicamente più serie sono gli antivirali, gli antifettivi e le terapie antitumorali orali; gli OTC più coinvolti risultano i FANS, gli antiacidi, gli inibitori di pompa protonica, i supplementi minerali, le erbe medicinali. In generale gli OTC agiscono per lo più come "attori" e meno come "vittime" nelle interazioni. A titolo di esempio si ricorda l'interazione fra **acido acetilsalicilico** (FANS) e l'anticoagulante **warfarina**, che si può tradurre in un potenziamento dell'effetto anticoagulante, con aumento del rischio di sanguinamento; quella fra **supplementi minerali** a base di cationi polivalenti (**magnesio, zinco, calcio, ferro**) e **ormoni tiroidei, bifosfonati**, alcuni tipi di **antibiotici**, che può dar luogo alla formazione di complessi insolubili con riduzione della quota di farmaco disponibile per l'assorbimento. Particolare attenzione va posta in caso di co-somministrazione di **antiacidi** con **farmaci antitumorali orali**, poiché alcuni di questi mostrano una biodisponibilità pH-dipendente. Le interazioni con i preparati fitoterapici sono particolarmente complesse, a causa della molteplicità dei principi attivi spesso contenuti in ciascuna pianta, delle differenti parti di pianta utilizzate, delle diverse metodologie di estrazione. Esempi di interazioni clinicamente rilevanti vedono protagonista l'**iperico**, noto anche come **erba di San Giovanni**, utilizzato come blando antidepressivo, potente induttore metabolico dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 e della glicoproteina-P. La co-somministrazione di iperico può ridurre ad esempio le concentrazioni plasmatiche dei componenti estrogenici della pillola anticoncezionale, con il rischio di gravidanze indesiderate. Un altro esempio d'interazione con l'iperico riguarda i **nuovi anticoagulanti orali** metabolizzati per via epatica, quali **rivaroxaban e apixaban**, la cui biodisponibilità e relativa efficacia può essere ridotta dal

fitoterapico. Gli autori sottolineano la mancanza di dati di qualità a supporto delle segnalazioni di interazioni OTC-farmaci, in gran parte basate su *case report* e auspicano la messa a punto di studi di genotipizzazione per approfondire l'impatto dei polimorfismi sulle interazioni identificate e la relativa rilevanza clinica. **A cura di Chiara Cellerini**

3. DISCINESIE SEVERE dopo VACCINAZIONE mRNA contro il COVID-19: la SEGNALAZIONE in due PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON

Ci occupiamo questo mese della recente segnalazione di due pazienti con Malattia di Parkinson (MP) che hanno sviluppato discinesie severe dopo aver ricevuto il vaccino mRNA Comirnaty® (BioNtech/Pfizer) contro il COVID-19 (*Mov Disord 2021;36:2219*). La prima paziente è una donna di 61 anni, cognitivamente integra, con una durata di MP di 11 anni, ben controllata nei sintomi, senza discinesie e in terapia con levodopa-LD/carbidopa-CD/entacapone (125/31.25/200 mg, 6 dosi/die) + 200/50 mg di LD/CD serale, a rilascio prolungato (RP). Dopo circa 6 ore dalla somministrazione della prima dose di vaccino la paziente ha manifestato discinesie severe, continue e generalizzate senza febbre e/o confusione. Le discinesie sono scomparse, con ricomparsa di fenomeni di "fine dose", dopo progressiva riduzione della dose di LD (75/18,75/200 mg, 6 dosi/die), posologia mantenuta per almeno 3 settimane al momento del *report*. La seconda paziente è una donna di 79 anni, cognitivamente integra, con una durata di malattia di 5 anni, in terapia con 100/25 mg di LD/CD (3 dosi/die) + 200/50 mg LD/CD RP serale. La paziente presentava di base fenomeni di fine dose di severità moderata accompagnati da lievi discinesie di "picco". Il giorno dopo la seconda dose di vaccino ha sviluppato febbre (38°C), confusione e discinesie severe continue per 3 giorni. Veniva trattata con paracetamolo e la dose di LD era ridotta a 350 mg/die. Dopo due settimane la paziente era sfebbrata, ma continuava a presentare lieve confusione e discinesie più severe rispetto alla situazione basale. Il meccanismo sotteso al manifestarsi delle discinesie severe nei due casi non è chiaro. Gli autori suggeriscono che potrebbero essere state scatenate da una risposta sistemica infiammatoria a livello della glia striatale. Concludono sottolineando l'importanza per i clinici di essere a conoscenza della possibilità di questa reazione post-vaccino anti COVID-19 in pazienti con MP. **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, Margherita Santucci, Chiara Cellerini

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna e IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Via Altura 1/8- 40139 Bologna - Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it - <https://dibin.unibo.it/it>

Stampa in proprio

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