

## IPOPITUITARISMO e FARMACI ANTI-EPILETTICI

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

In questa interessante e utile revisione pubblicata recentemente su *Lancet Diabetes Endocrinology* (1) vengono trattate le possibili interazioni tra farmaci anti-epilettici e farmaci ormonali utilizzati per il trattamento sostitutivo dell'ipopituitarismo.

L'evenienza di un paziente ipopituitario che assume farmaci anti-epilettici non è rara, considerando anche che tra le cause dell'ipopituitarismo sono comprese patologie che possono associarsi più facilmente a comizialità, come tumori cerebrali, traumi cranici, emorragie cerebrali, ecc.

È noto che i farmaci anti-epilettici possono influenzare il metabolismo e l'efficacia di altri farmaci (2), inclusi quelli ormonali, richiedendo talora una modificazione dei dosaggi e una particolare attenzione ai possibili effetti collaterali. A loro volta, i farmaci ormonali possono influenzare l'azione dei farmaci anti-epilettici.

Principio attivo	Nomi commerciali
Carbamazepina	Tegretol
Clobazam	Frisium
Eslicarbazepina	Zebinix
Felbamato	Taloxa
Fenitoina	Aurantin, Dintoina
Fenobarbital	Gardenale, Luminale
Fosfenitoina	(non in commercio in Italia)
Levetiracetam	Epitiram, Grifoxina, Invatram, Italept, Keppra, Matever, Zepil
Lamotrigina	Lamictal
Oxcarbazepina	Tolep
Perampanel	(non in commercio in Italia)
Primidone	Mysoline
Rufinamide	Inovelon
Sodio valproato	Depakin, Depakin Chrono, Depamag
Topiramato	Sincronil, Topamax

### Terapia con steroidi sessuali

Esistono interazioni ed effetti reciproci sul metabolismo di entrambe le categorie di farmaci. I dati sugli estrogeni riguardano però prevalentemente la somministrazione per via orale nella donna adulta (in cui è descritta una riduzione dell'efficacia contraccettiva), mentre sono scarsi i dati nei pazienti ipopituitari.

I farmaci **anti-epilettici possono** influenzare la concentrazione degli steroidi sessuali e **ridurre l'effetto della terapia ormonale sostitutiva** attraverso diversi meccanismi:

- molti anti-epilettici (fenobarbital, primidone, fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, rufinamide, clobazam, topiramato, felbamato, perampanel) aumentano l'espressione epatica del citocromo CYP3A4 (enzima coinvolto nel catabolismo degli steroidi), che determina la riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni sessuali. Questo effetto è reversibile dopo la sospensione dell'anti-epilettico;
- gli anti-epilettici fenobarbital, fenitoina, carbamazepina e oxcarbazepina aumentano la SHBG, con conseguente riduzione della bioattività di estradiolo e testosterone. Questo effetto dipende dalla dose e dalla durata di esposizione al farmaco. Va tenuto presente che l'estrogeno sintetico etinil-estradiolo non si lega alla SHBG.

**Nella donna il valproato** può indurre iperandrogenismo e sindrome *PCO-like* per:

- aumento della concentrazione plasmatica di testosterone e riduzione della produzione di estradiolo per l'inibizione di enzimi epatici (CYP2C9 e CYP2C19) che convertono il testosterone ad andro-stenedione e a metaboliti idrossilati;
- effetti diretti gonadici (inibizione dell'aromatasi e di altri enzimi coinvolti nella steroidogenesi follicolare);
- aumento di peso indotto dal farmaco, ulteriore fattore di rischio per la PCOS.

**Nel maschio:**

- la **fenitoina** può aumentare sia la concentrazione di estradiolo (probabilmente attraverso l'induzione dell'aromatasi) che l'attività del citocromo CYP3A11, con conversione del testosterone in metaboliti inattivi;
- la **lamotrigina** può ridurre il testosterone biologicamente attivo;
- il **levetiracetam** aumenta la produzione di testosterone in pazienti adulti non ipogonadici, perché aumenta la sua sintesi testicolare in maniera proporzionale ai valori pre-terapia. È improbabile che levetiracetam influenzi la terapia sostitutiva nell'ipogonadico.

**Dall'altro lato, gli ormoni sessuali possono interagire con i farmaci anti-epilettici.** È noto che estradiolo, progesterone, testosterone e alcuni dei loro metaboliti agiscono anche come neuro-steroidi e possono influenzare l'eccitabilità neuronale:

- gli **estrogeni** hanno la capacità di **favorire le convulsioni**, in quanto induttori enzimatici epatici, con trasformazione in metaboliti inattivi di molte sostanze; possono quindi influenzare le concentrazioni dei farmaci metabolizzati per questa via. Ad esempio, circa il 90% della lamotrigina va incontro a glucuronazione epatica, quindi gli estrogeni, riducendone le concentrazioni, possono ridurre il controllo delle convulsioni in terapia; al contrario, dopo sospensione della terapia estrogenica si può manifestare un eccesso di lamotrigina, con un picco dopo 7 giorni, per cui è importante tenere presente la necessità di adeguare il dosaggio del farmaco. Inoltre gli estrogeni, per inibizione dell'enzima CYP3A4, riducono la *clearance* delle benzodiazepine catabolizzate per questa via (clonazepam, clobazam, diazepam, nitrazepam, clorazepate e midazolam);
- il **progesterone** naturale ha **effetti anti-convulsivanti**: un suo metabolita aumenta l'attivazione del recettore del GABA;
- il **testosterone** e alcuni suoi metaboliti attivi hanno un'**azione anti-convulsivante**; al contrario, l'aromatizzazione del testosterone a estradiolo aumenta le convulsioni.

**Terapia con glucocorticoidi**

**Il CYP3A4 è coinvolto anche nel metabolismo dei glucocorticoidi.** Questa via svolge un ruolo minore nel metabolismo dell'**idrocortisone**, per cui nei pazienti con iposurrenalismo secondario che assumono anti-epilettici enzimo-inducenti solitamente non è necessario aumentare la dose del farmaco.

Invece il **desametasone** viene metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 epatico e quindi è necessario aumentare la dose nei pazienti che lo assumono insieme agli anti-epilettici induttori di questo enzima. Questo aspetto va tenuto presente anche per l'uso del desametasone per i test di soppressione del cortisolo nel sospetto di ipercortisolismo.

Il CYP3A4 svolge un ruolo minore nel metabolismo del prednisone e del prednisolone.

In ogni caso, l'endocrinologo deve porre attenzione quando i pazienti con iposurrenalismo iniziano un farmaco anti-epilettico.

**Terapia del diabete insipido centrale**

La **carbamazepina** (e ancora di più l'oxcarbazepina) può indurre **iponatremia** e intossicazione d'acqua per aumento dell'attività della vasopressina. Nei pazienti che assumono entrambi questi farmaci si può rendere necessaria una riduzione del dosaggio della vasopressina.

Anche lamotrigina, perampanel e felbamato possono aumentare gli effetti della desmopressina.

### Terapia dell'ipotiroidismo

Gli anti-epilettici possono influenzare sia la secrezione degli ormoni tiroidei che la terapia sostitutiva. Nei pazienti in terapia anti-convulsivante è stato descritto un rischio aumentato di disfunzioni tiroidee.

I meccanismi principali con cui gli anti-epilettici esercitano un'influenza nei pazienti ipotiroidei in terapia sostitutiva comprendono:

- la competizione tra il farmaco anti-epilettico e l'ormone tiroideo per il legame alle proteine plasmatiche (fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina);
- il metabolismo accelerato degli ormoni tiroidei per induzione degli enzimi epatici CYP3A4 e UGT (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina);
- l'aumento della conversione periferica della T4 a T3.

L'aumento del metabolismo epatico degli ormoni tiroidei può portare a una riduzione della T4 plasmatica (3).

Il valproato può precipitare un ipotiroidismo, ma i meccanismi d'azione non sono chiari.

Nessuno studio è stato rivolto specificatamente all'**influenza dei farmaci anti-epilettici nei pazienti con ipotiroidismo centrale**. Per mantenere nella norma i valori di FT4 nei pazienti con ipotiroidismo secondario che assumono farmaci anti-epilettici con azione di induzione enzimatica può essere necessario un aumento del dosaggio della terapia con tiroxina. Concentrazioni terapeutiche di fenitoina e carbamazepina possono spiazzare la T4 e la T3 dal legame con le proteine, interferendo col dosaggio.

Va anche tenuto presente che **la tiroxina riduce la soglia epilettogena**, per cui va evitato il sovradosaggio ed è importante la valutazione clinica per evidenziare segni di sotto- o sovra-dosaggio. I pazienti ipopituitarici assumono una terapia ormonale sostitutiva multipla, per cui vanno anche tenuti presenti gli effetti delle altre terapie ormonali sulla dose necessaria di ormone tiroideo.

Data la scarsità di questi dati, l'invito è sempre quello di **controllare la concentrazione della FT4 in terapia** (possibilmente con metodiche come la dialisi all'equilibrio, per evitare interferenze) e di valutare clinicamente il paziente.

### Terapia con GH

Gli studi su possibili interazioni tra farmaci anti-epilettici e terapia con GH sono scarsi. Terapie anti-epilettiche a lungo termine, specie con combinazioni di farmaci, possono essere associate a riduzione della crescita e a disturbi nella maturazione puberale.

### Conclusioni

L'endocrinologo e il neurologo devono conoscere le interrelazioni tra le terapie sostitutive ormonali nei pazienti ipopituitarici e i farmaci anti-epilettici.

Le concentrazioni e gli effetti sia dei farmaci ormonali che degli anti-epilettici devono essere rivalutati quando vengono introdotti nuovi farmaci oppure quando vengono sospesi farmaci precedentemente in uso o ne viene modificato il dosaggio.

Va tenuto presente che nei pazienti in trattamento con associazioni di farmaci gli effetti possono essere multipli.

### Bibliografia

- Paragliola RM, Prete A, Kaplan PW, et al. Treatment of hypopituitarism in patients receiving antiepileptic drugs. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 132-40](#).
- Zaccara G, Perucca E. Interaction between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* [2014, 16: 409-31](#).
- Dorizzi R. Effetti dei farmaci sugli esami tiroidei. [Endowiki](#).