

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**Volume 19 - n. 2/2020**

---

**Maggio-Agosto 2020**

MEDIZIONI

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
CONCIA E.  
DI BIAGIO A.

FERRARA P.  
MARZETTI A.  
PACE F.

SCAGLIONE F.  
VAIRA D.  
VERALDI S.

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2020 **MEDIZIONI** S.r.l.  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspec.it

Vol. 19 - n. 2/2020 - maggio-agosto  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di agosto 2020

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 19 - n. 2 - maggio-agosto 2020

## Indice

---

<b>Efficacia clinica dell'associazione Diosmina, Esperidina e Troxerutina nei pazienti con Malattia Venosa Cronica</b>	<b>39</b>
<i>M. Ballo</i>	

---

<b>Claritromicina: antibiotico multifunzionale</b>	<b>47</b>
<i>F. Scaglione</i>	

---

<b>Efficacia di un composto a base di L-acetilcarnitina, estratto di <i>Ginkgo biloba</i> e vitamina B12 nel trattamento di soggetti con diagnosi di deficit vestibolare acuto. Uno studio pilota prospettico comparativo</b>	<b>56</b>
<i>P. Marras, S. Agostini</i>	

---

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI  
Direttore della Clinica Malattie Infettive  
Ospedale San Martino, Genova

Prof. ERCOLE CONCIA  
Unità Operativa di Malattie Infettive,  
Azienda Ospedaliera di Verona,  
Università degli Studi di Verona

Prof. ANTONIO DI BIAGIO  
Clinica Malattie Infettive  
Ospedale San Martino, Genova

Prof. PIETRO FERRARA  
Dipartimento di Scienze Pediatriche,  
Università Cattolica del S. Cuore,  
Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e  
Università Campus Bio-Medico, Roma

Prof. ANDREA MARZETTI  
Chief of ENT Department - Head&Neck Area  
Frosinone - Alatri Hospital Center

Prof. FABIO PACE  
UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva  
ASST Bergamo Est - Seriate (BG)

Prof. FRANCESCO SCAGLIONE  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia,  
Università degli Studi di Milano

Prof. DINO VAIRA  
Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna

Prof. STEFANO VERALDI  
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,  
Università degli Studi di Milano, Fondazione I.R.C.C.S.,  
Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

# Efficacia clinica dell'associazione Diosmina, Esperidina e Troxerutina nei pazienti con Malattia Venosa Cronica

Michele Ballo

Specialista in Cardiologia e Angiologia, Professore di Malattie Cardiovascolari dell'Università di Palermo

## Abstract

Chronic Venous Disease (CVD) is a relevant clinical condition by an epidemiological, social and healthcare point of view. CVD has also a strong impact on Quality of Life.

The treatment is focused on lifestyle correction, elastocompression and medical therapy. The medical therapy which is mainly based on the use of flavonoids, molecules with phlebotonic, anti-edema and antiphlogistic proven action. Scientific Literature has demonstrated that the association of flavonoids Diosmin, Hesperidin and Troxerutin is more effective than their single use to improve venous pathophysiological parameters. In particular, the preconstituted association Diosmin, Hesperidin and Troxerutin (Triade®) has demonstrated its efficacy in restoring venous tone, vascular permeability and in signs and symptoms control in experimental and clinical studies. In this regards, the clinical utility of Triade® 1 tablet / day administration was retrospectively tested in 36 subjects with several kinds and severity of CVD of the lower limbs, after 1 and 4 months of treatment. The results showed a 65% reduction in symptoms intensity already after the first month of treatment, reaching 85% after 4 months. The treatment with Triade® confirmed a statistically significant reduction of signs and symptoms and an improvement of haemodynamic parameters (detected by ecocolordoppler).

## Riassunto

La Malattia Venosa Cronica (MVC) rappresenta una condizione clinica rilevante sia sul piano epidemiologico che socio-sanitario con forte impatto sulla Qualità di Vita.

Il trattamento si basa su correzione dello stile di vita, elastocompressione e terapia medica che si avvale principalmente dell'utilizzo dei flavonoidi, molecole con comprovata azione flebotonica, antiedemigena, antiflogistica. La Letteratura Scientifica ha dimostrato come l'associazione di flavonoidi Diosmina, Esperidina e Troxerutina sia più efficace del loro utilizzo singolo sul miglioramento dei parametri fisiopatologici venosi. In particolare, l'associazione preconstituita Diosmina, Esperidina e Troxerutina (Triade®) ha dimostrato in studi sperimentali e clinici la sua efficacia nel ripristino del tono venoso, della permeabilità vasale e nel controllo di segni e sintomi. In virtù di questo si è voluta testare retrospettivamente l'utilità clinica della somministrazione di 1 cpr/die di Triade® in 36 soggetti con MVC degli arti inferiori di vario tipo e gravità dopo 1 e 4 mesi di trattamento. I risultati riportano una riduzione dell'intensità dei sintomi del 65% già dopo il primo mese di trattamento, raggiungendo l'85% dopo 4 mesi. Il trattamento con Triade® ha confermato una riduzione statisticamente significativa di segni e sintomi e un miglioramento dei parametri emodinamici rilevati all'ecocolordoppler.

## Introduzione

### MVC definizione e trattamento

Quando parliamo di Malattia Venosa Cronica (MVC) ci riferiamo ad un quadro clinico caratterizzato da alterazioni morfologiche e funzionali, di grado variabile, a carico del sistema venoso superficiale e/o profondo degli arti inferiori.

Allo scopo di standardizzare la descrizione del quadro clinico e il trattamento delle diverse manifestazioni della MVC si adotta, dal 1994, una classificazione clinica indicata con l'acronimo CEAP (Clinica,eziologia, Anatomia, Fisiopatologia) (1-3) (Tab. I). La CEAP comprende varie classi, dalla C0 alla C6, con pazienti asintomatici (A) o sintomatici (S), finalizzate alla stadiazione dell'IVC basata sulle manifestazioni cliniche (C), sui fattori eziologici (E), sulla distribuzione anatomica (A) e sulle condizioni fisiopatologiche (P), definendo quello che rappresenta il "Continuum dell'IVC".

Tabella I. Classificazione CEAP.

Classe clinica (C)	Alterazioni
C0	Assenza di segni visibili o palpabili di malattia venosa
C1	Presenza di teleangectasie o di vene reticolari
C2	Presenza di vene varicose
C3	Presenza di edema
C4	Turbe trofiche di origine venosa a. pigmentazione e/o eczema b. lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca
C5	Come classe 4 con ulcere cicatrizzate
C6	Come classe 4 con ulcere in fase attiva

Nelle sue forme più avanzate, la MVC si identifica con l'Insufficienza Venosa Cronica (IVC), caratterizzata da segni e sintomi



**Tabella III.** Attività predominante dei flavonoidi (da: Bartoli M 2010; mod.).

Flavonoidi	↑ tono venoso	↓ flogosi	↓ permeabilità
Diosmina	+++	++	+
Esperidina	++	+++	+
Troxerutina	+	+	+++
Rutina	+	+	++

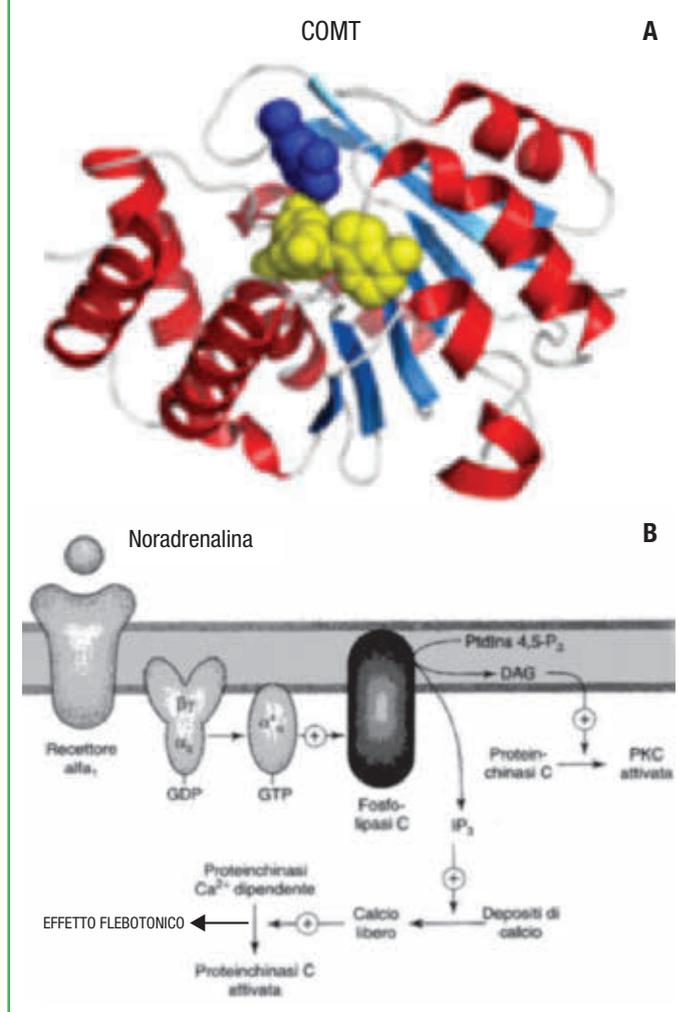
### Diosmina, Esperidina e Troxerutina: stato dell'arte ed evidenze scientifiche

La Letteratura scientifica si è soffermata più volte a valutare l'efficacia del trattamento con flebotropi a base di questi 3 flavonoidi da soli o associati tra loro, dimostrando come l'associazione di tali molecole sia più efficace del loro utilizzo singolo sul miglioramento dei parametri fisiopatologici venosi (10,11). Lo sviluppo del flebotropo Triade®, formulazione a base di Diosmina, Esperidina e Troxerutina con rapporto 3:1:3 e un dosaggio doppio di Esperidina rispetto agli altri flebotropi presenti sul mercato, ha permesso di massimizzare l'efficacia, ottimizzando il successo terapeutico e la compliance, grazie alla somministrazione di un'unica compressa/die.

Numerose sono le evidenze scientifiche che dimostrano l'efficacia di Triade® nel ripristinare il tono venoso e l'alterata permeabilità vasale (12-14).

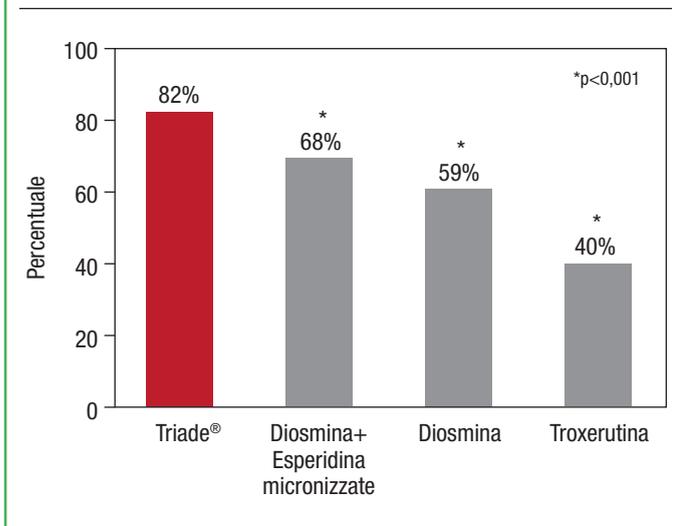
Si è notato un suo duplice meccanismo d'azione flebotonico e biologico-strutturale sulla parete dei vasi. L'effetto responsabile dell'azione flebotonica di Triade® sembra riconducibile alla capacità di questa associazione di inibire selettivamente le Catecol-O-Metil-Transferasi (COMT) presenti a livello della parete venosa. Le COMT sono enzimi che metabolizzano le catecolamine, riducendone così la concentrazione presente in circolo (Fig. 2). La noradrenalina è la principale catecolamina presente a livello della parete venosa e la diretta responsabile del mantenimento del tono venoso grazie alla sua azione sui recettori  $\alpha$ -adrenergici vasali. Attraverso l'inibizione delle COMT che determina una riduzione del metabolismo della noradrenalina, se ne aumenta la disponibilità a livello dei recettori adrenergici e si prolunga così l'effetto vasocostrittore sulla parete del vaso (15). Tale effetto è stato dimostrato su vasi umani e clinicamente (12,14).

Triade® in uno studio su safene umane condotto presso il Medical College of Georgia (Stati Uniti) ha dimostrato la sua efficacia nel ripristino del tono venoso.

**Figura 2.** A) Enzima COMT; B) Interazione noradrenalina con recettore.


Nel dettaglio, sono stati prelevati in Italia dei frammenti di vena safena da pazienti con patologia venosa sottoposti a safenectomia e, una volta trasportati nei laboratori del Dipartimento di Patologia del Medical College of Georgia, questi frammenti sono stati sottoposti ad ipertermia (40° C) e successivamente incubati con Triade®. Il ripristino del tono venoso, calcolato come percentuale di risposta contrattile massima allo stimolo noradrenergico, è risultato dell'82% (Fig. 3). Triade® ha pertanto dimostrato in modo statisticamente significativo rispetto ad altri flebotropi, tutti a dosaggi terapeutici, il suo importante e superiore effetto sul ripristino del tono venoso, compensando la riduzione della reattività contrattile della parete venosa alla stimolazione noradrenergica indotta dal calore (12).

**Figura 3.** Ripristino della contrattilità venosa allo stimolo noradrenergico: percentuale di ripristino contrattilità massima di frammenti di vena safena con diversi flebotonici (da: Bartoli M 2010; mod.).



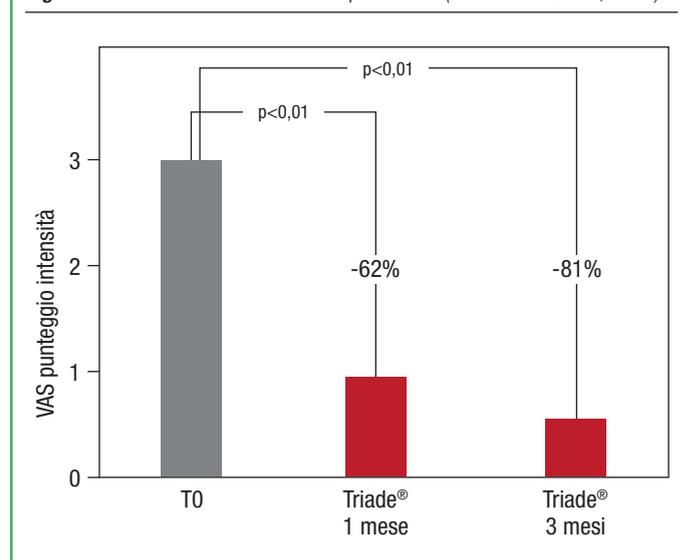
Tale effetto è da noi stato confermato su pazienti affetti da flebopatie di vario tipo e intensità. Nello studio clinico condotto e pubblicato nel 2014 (14), è stata evidenziata su soggetti, in trattamento con Triade®, una riduzione del 62% dell'intensità dei sintomi (in particolare senso di pesantezza e dolore) già dopo un mese di trattamento (Fig. 4). Inoltre, è stato riscontrato come tale miglioramento clinico, statisticamente significativo, fosse maggiore e più duraturo nei soggetti che presentavano una sintomatologia iniziale più marcata. Dalla Letteratura sappiamo inoltre che i flavonoidi, di fianco all'azione diretta sulle COMT, presentano un meccanismo d'azione diretto sui mediatori dell'infiammazione, in grado di bloccare la cascata infiammatoria, attraverso l'inibizione dell'enzima prostaglandina-endoperossido sintasi, ciclossigenasi responsabile della sintesi delle prostaglandine e del trombossano A2. Parallelamente, Triade® ha dimostrato di esplicare un'azione strutturale diretta sulla parete del vaso intesa come capacità di ripristinare la normale permeabilità, alterata dalla patologia venosa. Nello studio condotto dall'Università di Ferrara (13), è stato testato l'effetto biologico di Triade®, su due modelli cellulari endoteliali, cellule endoteliali microvascolari umane e cellule endoteliali da vena ombelicale umana, riconosciuti come modello ideale per mimare rispettivamente i vasi del microcircolo e dell'endotelio vasale. Si tratta del primo studio al mondo condotto con flavonoidi su sistemi cellulari endoteliali dei vasi umani. Le cellule dopo esser state incubate a 37°C su supporti di membrana

semipermeabile, disposte a formare un mono-strato continuo, sono state trattate overnight con un induttore di permeabilità, il Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), e successivamente incubate con Triade®. Attraverso il VEGF è stato indotto un incremento patologico del 40% della permeabilità cellulare, al fine di mimare l'effetto dello stato infiammatorio sull'endotelio vasale. Triade®, a dosaggio terapeutico ha dimostrato di ripristinare i valori fisiologici e la permeabilità vasale annullando così l'effetto dell'induttore e confermando la sua azione strutturale sulla parete dei vasi (Fig. 5).

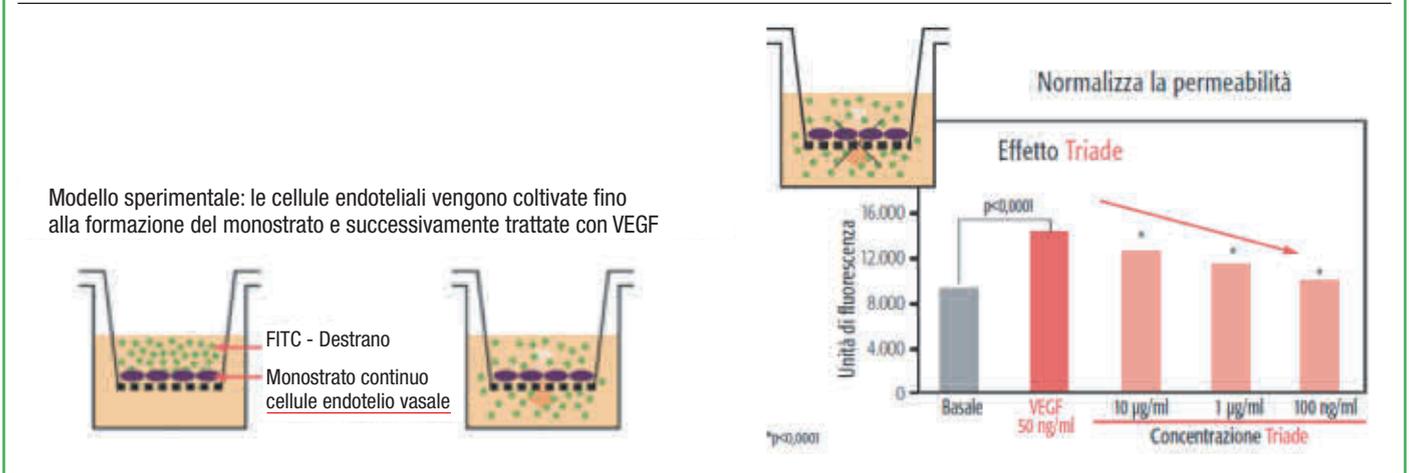
### Analisi retrospettiva dei pazienti trattati con Triade®

Sulla base di tali presupposti e su quanto riportato in precedenti nostri studi sull'esperienza clinica relativa all'utilizzo della triplice associazione preconstituita con Diosmina, Esperidina e Troxerutina (Triade®) in 30 soggetti affetti da IVC degli arti inferiori secondaria a flebopatie di vario tipo (14), nonché su uno studio relativo ad alcuni casi clinici selezionati riguardanti soggetti affetti da IVC degli arti inferiori con presenza di vene tortuose e doloranti, appartenenti alla classe CEAP C2-C3 sintomatici (16), si è voluta ulteriormente verificare l'efficacia clinica di Triade®, somministrato a dosaggio ottimizzato in una sola cpr/die nei pazienti con Malattia Venosa Cronica.

**Figura 4.** Efficacia clinica del flebotropo Triade® (da: Ballo M 2014; mod.).



**Figura 5.** Efficacia del flebotropo Triade® sul microcircolo e sui grandi vasi: Triade® annulla l'effetto negativo dell'induttore di permeabilità VEGF e ripristina la fisiologica permeabilità vasale (da: Morelli C 2010; mod.).



## Materiali e metodi

Lo studio clinico è stato effettuato somministrando Triade® in soggetti affetti da Malattia Venosa Cronica degli arti inferiori di vario tipo (ipotonia venosa costituzionale, sindrome pre-varicosa, varici, vene tortuose e sindrome post-trombotica) e gravità, al fine di valutarne gli effetti clinici relativi a sintomi e segni, in primis, senso di pesantezza, dolore e tortuosità varicosa, nonché a parametri strumentali. A tale scopo sono stati arruolati e trattati, nel 2019, 36 pazienti (25 donne e 11 uomini di età

compresa tra 28-62 anni), sottoposti preliminarmente ad indagine anamnestico-clinica, Doppler cw ed ecocolordoppler venoso con test dinamici all'inizio, dopo 1 mese e dopo 4 mesi di trattamento. È stata ricercata la presenza di reflussi a livello dell'ostio safeno-femorale, della grande e piccola safena, dei vasi perforanti e del circolo venoso profondo. Tale indagine ha permesso di riscontrare reflussi a livello della vena grande safena nella maggior parte dei casi, dei vasi perforanti nel 50% e del circolo venoso profondo in 7 casi (Figg. 6,7). La pressione venosa è stata misurata a livello della vena tibiale posteriore

**Figura 6.** Reflusso ostio safeno-femorale e safena interna 3° medio – sup. dilatata.

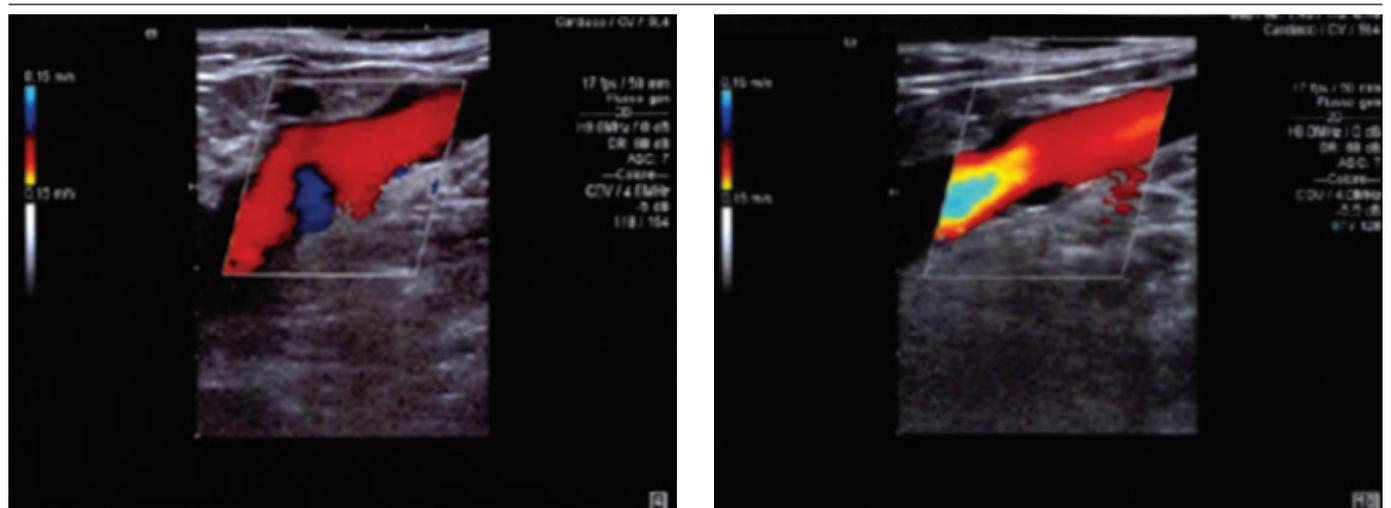


Figura 7. Reflusso safena interna 3° medio.

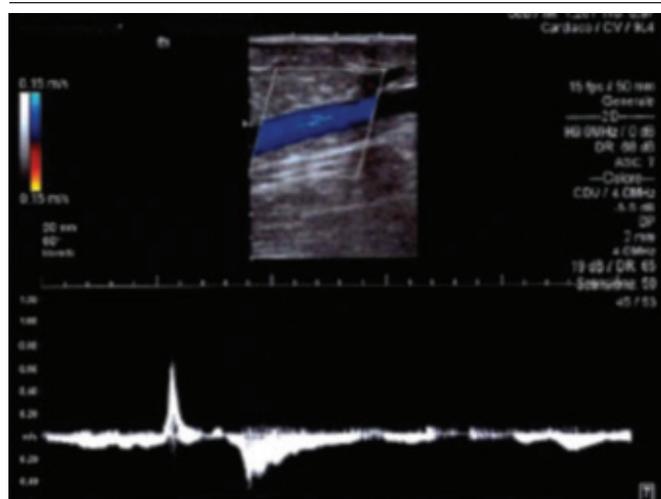
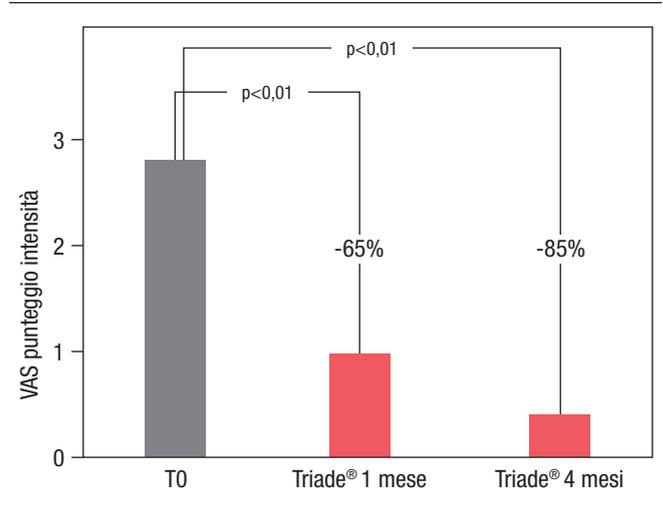


Figura 8. Riduzione sintomatologia.



sul malleolo interno in clino ed ortostatismo, mediante Doppler pencil cw con sonda da 8.0 MHz, secondo la metodica di Mauro Bartolo, in 15 casi.

Sono stati presi in considerazione sintomi (dolore, senso di pesantezza, irrequietezza e prurito) e segni (teleangectasie, varici, vene tortuose, edema e turbe trofiche).

I soggetti sono stati sottoposti ad un questionario mirato a valutare la severità della disfunzione venosa, utilizzando una scala a punteggi arbitrari da 0 a 3, in rapporto alla presenza e intensità della sintomatologia: (0=assente), (1=lieve), (2=moderata), (3=intensa). Tali soggetti, dopo un wash-out di due settimane, sono stati trattati con una compressa di Triade®, somministrata dopo uno dei pasti principali, per un periodo di quattro mesi. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento con altri farmaci (flebotropici, diuretici, antiaggreganti piastrinici, fibrinolitici, eparina ed eparinoidi). Le rilevazioni cliniche sono state effettuate in fase di arruolamento, dopo un mese e dopo quattro mesi di trattamento, e i dati studiati statisticamente con l'impiego del parametro "t" di Student.

## Risultati

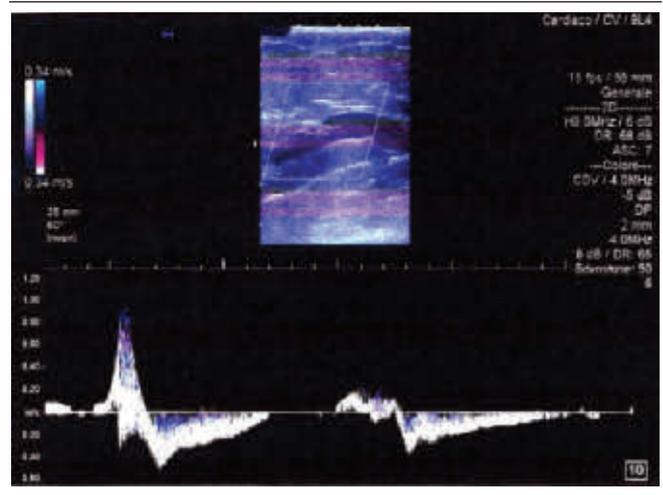
In tutti i pazienti trattati con Triade® si è osservato, dopo il 1° mese di trattamento, un miglioramento clinico, statisticamente significativo, relativo a sintomi (pesantezza delle gambe e dolore, in particolare) e segni (edema e tortuosità varicose), consi-

derati in rapporto alla severità della disfunzione venosa valutata con i questionari proposti; l'intensità dei sintomi si è ridotta del 65%, raggiungendo l'85% al 4° mese di trattamento nel 75% dei casi (Fig. 8), con pressoché scomparsa della sintomatologia nel restante 25%.

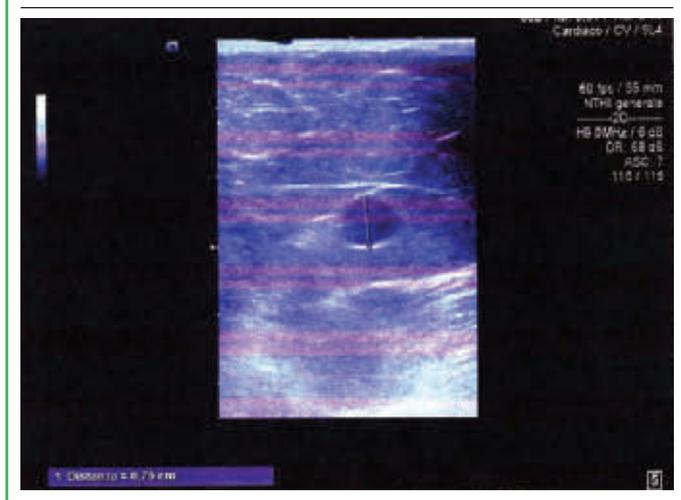
L'osservazione clinica dei singoli soggetti, in rapporto alla scala di valutazione a punteggi, ha evidenziato un maggiore e più duraturo effetto nei pazienti con sintomatologia iniziale più marcata.

La pressione venosa tibiale si è normalizzata in 12 dei 15 casi

Figura 9. Riduzione entità del reflusso safena interna 3° medio.



**Figura 10.** Riduzione diametro lume venoso safena interna.



in cui era stata misurata e negli stessi l'esame ecocolordoppler con test dinamici ha rilevato minore entità dei reflussi rispetto ai valori iniziali, nonché riduzione del diametro del lume venoso, specie in presenza di vene tortuose e dilatate, al controllo dopo quattro mesi di trattamento (Figg. 9,10).

Il flebotropo Triade® ha mostrato buona tollerabilità senza alcun effetto collaterale, in particolare gastrico o allergico, nonché ottima compliance, grazie alla somministrazione di una cpr/die. Tutti i soggetti hanno riferito altresì un miglioramento della loro Qualità della Vita.

Tutto ciò in conformità con quanto segnalato nei nostri precedenti studi clinici del 2014 e 2018 (14,16).

## Conclusioni

I risultati emersi anche dalla recente analisi retrospettiva dei 36 pazienti affetti da MVC degli arti inferiori di vario tipo e gravità, arruolati e trattati nel 2019, dimostrano il vantaggio terapeutico di Triade®, flebotropo contenente la triplice associazione preconstituita di Diosmina, Esperidina e Troxerutina utilizzato a dosaggio ottimale e somministrato in una cpr/die.

Tutti i pazienti controllati dopo un mese e dopo quattro mesi di trattamento hanno riferito un miglioramento clinico relativo a sintomi, in particolare pesantezza e dolore, e segni (edema e riduzione della tortuosità varicosa, ove presente).

Tale effetto è attribuibile alle documentate azioni sul distretto venoso, microcircolatorio e linfatico, con particolare riferimento all'incremento del tono parietale ed alla ridotta permeabilità capillare e flogosi tessutale, mostrando altresì buona tollerabilità e compliance. Il miglioramento clinico osservato dopo il primo mese di trattamento, si è mantenuto stabile con ulteriore evidenza al controllo dopo quattro mesi nel 75% dei pazienti e con pressoché scomparsa della sintomatologia nel restante 25% specie nei casi con sintomatologia iniziale più marcata.

I valori della pressione venosa tibiale si sono normalizzati in 12 sui 15 casi in cui è stata misurata, con riscontro di minore entità dei reflussi rispetto ai valori iniziali e riduzione del diametro del lume venoso in presenza di vene tortuose e dilatate.

In conclusione Triade® ha evidenziato un miglioramento dei parametri emodinamici rilevati all'ecocolordoppler, una riduzione statisticamente significativa di segni e sintomi, nonché una buona tollerabilità e compliance.

## Bibliografia

1. CEAP Classification; American Venous Forum Meeting of 1994 Maui, Hawaii. *Int Angiology* 1995;2:197-201.
2. Kistner RL et al. *Mayo Clin Proc* 1996;71(4):338-345.
3. Vasquez MA et al. *J Vasc Surg* 2010;52:1387-1396.
4. Andreozzi GM et al. *Acta Phlebologica* 2000;1: 39-42.
5. Kaplan RM et al. *J Vasc Surg* 2003; 37:1047-1053.
6. Andreozzi GM et al. *Int Angiol* 2005 Sep;24(3):272-7.
7. Bergan JJ et al. *J Vasc Surg* 2008, 47:183-192.
8. Ballo M. L'esame clinico del flebopatico. Mancini S, Trattato di flebologia e linfologia. UTET. Ed. Torino 2001; 313-324.
9. Agus GB et al. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. *Acta Phlebologica* 2013;14(2Suppl 1): 1-160.
10. Bakri F et al. *Phlebologie* 1989; 2:668-671.4.
11. Belcaro G et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7(3):139-145.3.
12. Bartoli M. *Il Continuum del Paziente Vascolare* 2010;1:12-16.20.
13. Morelli C et al. *Il Continuum del Paziente Vascolare* 2010;1:12-16.6.
14. Ballo M. *Il Continuum del Paziente Vascolare* 2014;5:3-8.
15. Boudet C et al. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986;283(2):312-20.
16. Ballo M. *Il Continuum del Paziente Vascolare* 2018, 1-8.

# Clarithromicina: antibiotico multifunzionale

F. Scaglione

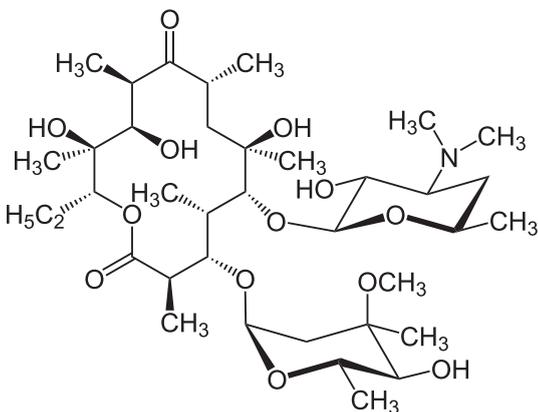
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano

Dall'introduzione dell'eritromicina nel 1952, gli antibiotici macrolidi sono stati ampiamente utilizzati per trattare le infezioni delle vie respiratorie e le infezioni della cute, specialmente nei pazienti allergici alla penicillina. L'eritromicina è anche considerata un farmaco di scelta per i patogeni in grado di sopravvivere a livello intracellulare, come *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* e *Chlamydia Spp.* (1). Anche se l'eritromicina presentava caratteristiche innovative verso la penicillina, era correlata a numerosi problemi. I più importanti erano la labilità in ambiente acido, la necessità di dosaggi frequenti, l'insorgenza comune di irritazione gastrointestinale (GI) e interazioni farmacologiche clinicamente significative. Questi limiti hanno portato a una ricerca approfondita di nuovi macrolidi con tollerabilità e proprietà farmacocinetiche migliorate. Una intensa ricerca ha portato alla sintesi di numerosi macrolidi come claritromicina, roxitromicina, fluritromicina, diritromicina, azitromicina, spiramicina, josamicina, miocamicina, rokitamicina.

## Clarithromicina

È un antibiotico macrolidico a 14 membri, sicuramente tra i più interessanti derivati dell'eritromicina che differisce strutturalmente da questa per la sostituzione di un gruppo O-metile per il gruppo idrossi nella posizione sei dell'anello lattonico (Fig. 1).

Figura 1. Formula di struttura della claritromicina.



Nonostante vi sia una piccola differenza con il precursore, i vantaggi della claritromicina rispetto all'eritromicina sembrano essere una maggiore attività contro l'*Haemophilus influenzae*, la potenziale attività contro il complesso *Mycobacterium avium*-intracellulare (MAI) e significativamente meno irritazione gastrointestinale.

## Farmacologia

### Chimica

La claritromicina e l'eritromicina sono antibiotici macrolidi a 14 membri, così chiamati per la presenza di uno zucchero neutro (cladinosio) e un ammino zucchero (desosamina) attaccato ad un anello di lattone a 14 membri. La degradazione dell'eritromicina in condizioni acide è stata ben descritta, con la formazione sequenziale dell'8,9-anidro 6,9-emichetale seguita dal 6,9; 9, 12-spirocetale, nessuno dei quali presenta un'attività antibatterica significativa (2) (Fig. 2). L'intermedio emichetale, attraverso l'alterazione della motilità gastrointestinale, può essere responsabile dell'irritazione gastrointestinale associata all'uso dell'eritromicina (3).

Rispetto all'eritromicina, la claritromicina mostra una stabilità acida molto migliorata, poiché il gruppo metossi in posizione sei blocca sia la formazione emichetale che quella spirocetale (Fig. 3). Rispetto all'eritromicina, la maggiore stabilità acida della claritromicina non solo comporta un miglioramento della biodisponibilità orale, ma può anche portare a un miglioramento della bioattività intracellulare.

### Meccanismo di azione

I macrolidi agiscono legandosi alla subunità ribosomiale 50S di batteri sensibili. Il blocco risultante delle reazioni di transpeptidazione e traslocazione blocca in modo efficace l'allungamento della catena e inibisce la sintesi proteica dipendente dall'RNA (Fig. 4). Gli organismi resistenti ai macrolidi lo sono generalmente sia alle lincosarnidi (ad esempio, la clindamicina) sia alla streptogramina B. Questa resistenza è generalmente definita come "tipo MLS" (resistenza al tipo macrolide-lincosarnide-streptogramina B) ed è generalmente dovuta alla metilazione del sito di legame ribosomiale (4).

Figura 2. Degradazione della eritromicina in ambiente acido.

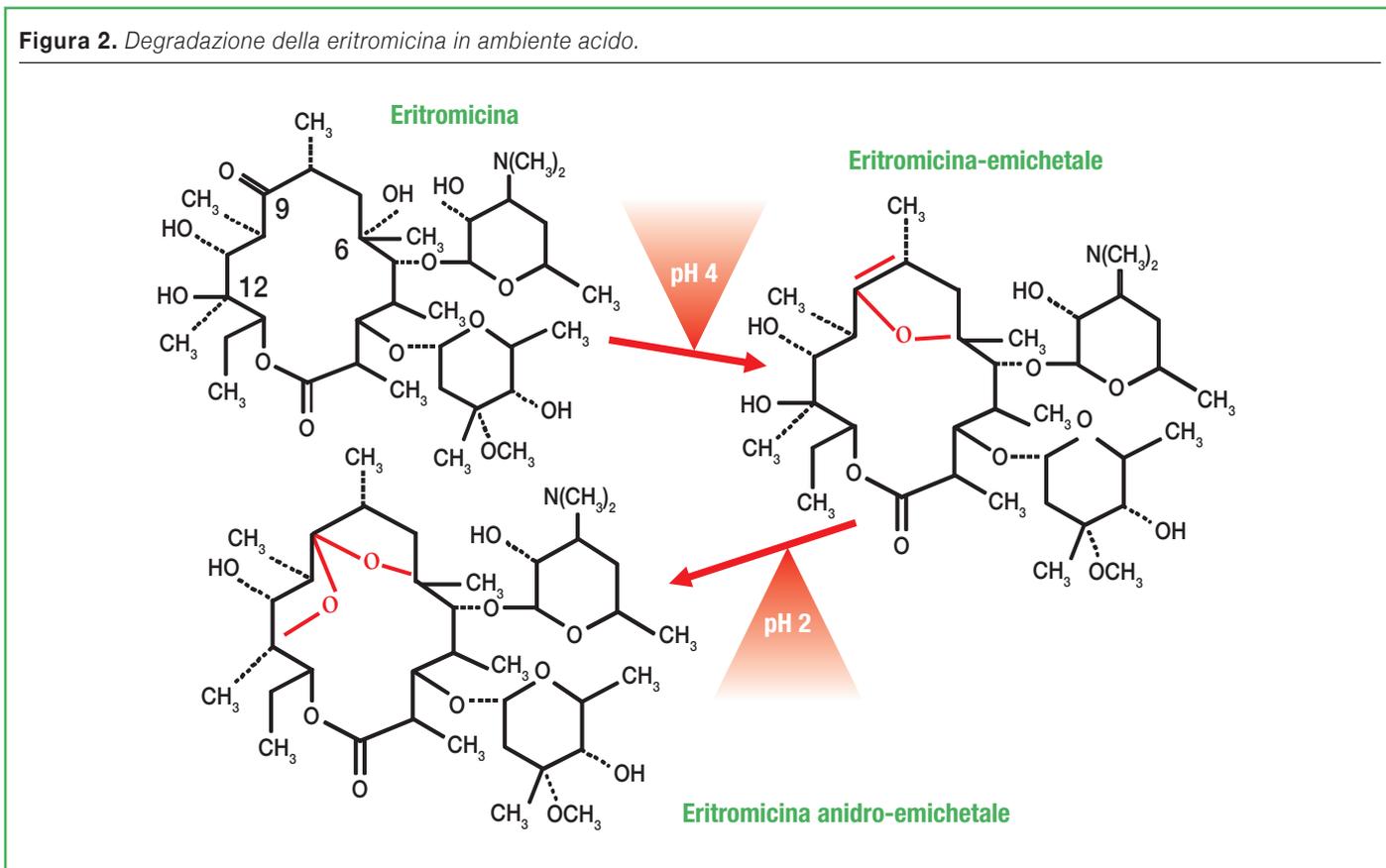


Figura 3. Formula di struttura della claritromicina.

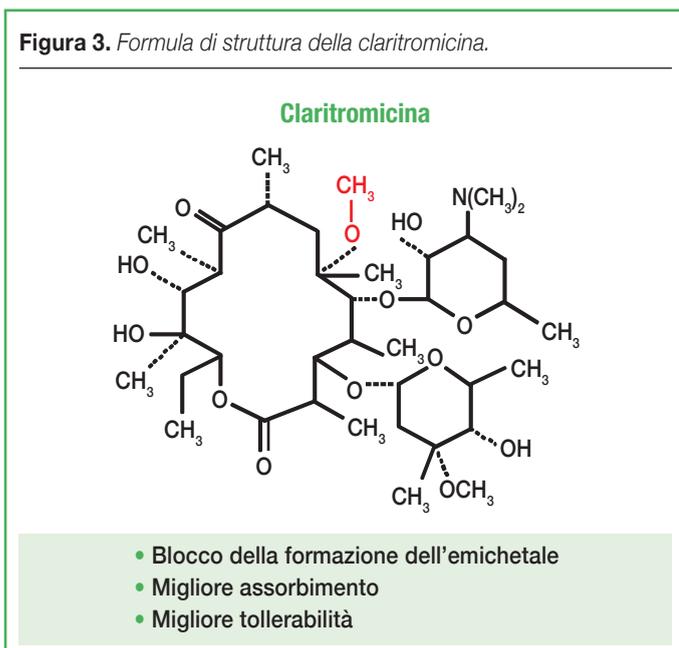
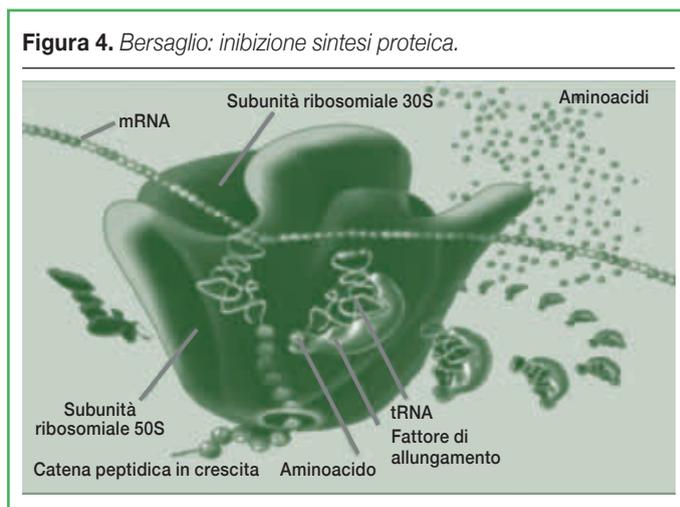


Figura 4. Bersaglio: inibizione sintesi proteica.



**Spettro di attività *in vitro***

Clarithromicina è attiva contro una rilevante varietà di batteri aerobi e anaerobi (5). La claritromicina è generalmente equi-

valente o da due a quattro volte più potente dell'eritromicina contro tutti gli isolati testati. Il farmaco è batteriostatico contro *S. aureus*, *S. saprophyticus* e *Enterococcus faecalis* e battericida contro *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. epidermidis* e *H. influenzae*.

Lo spettro di attività *in vitro* della claritromicina e dell'eritromicina appaiono simili, con due importanti eccezioni. Innanzitutto, la claritromicina mostra una buona attività contro *H. influenzae*, un microorganismo che ha rappresentato a lungo un vuoto significativo nello spettro di attività dell'eritromicina. L'attività della claritromicina su *H. influenzae* è legata ad un particolare metabolita.

A differenza dell'eritromicina, il metabolismo della claritromicina nell'uomo porta alla formazione di un metabolita attivo, la 14-idrossi-claritromicina. Diversi studi hanno dimostrato che la MIC di questo metabolita contro *H. influenzae* è equivalente a quello dell'eritromicina. Tuttavia, la combinazione di claritromicina e il suo 14-idrossi-metabolita in un rapporto quattro a uno, equivalente alle concentrazioni sieriche che si verificano in vivo, è stata descritta come additiva o più spesso sinergica contro questo importante patogeno respiratorio. L'effetto sinergico è stato documentato contro streptococchi beta-emolitici di gruppo A e *S. aureus* (6).

In secondo luogo, un grande vantaggio della claritromicina è rappresentato dalla sua attività sia contro il *Mycobacterium avium* sia con il *Mycobacterium leprae*. Un effetto additivo, e in alcuni casi un sinergismo, contro MAI è stato riportato tra claritromicina e etambutolo o rifampicina (7).

### Bioattività intracellulare

Alcuni microrganismi, come *S. aureus* o *Legionella Spp.*, ma anche clamidie possono sopravvivere a livello intracellulare a seguito di ingestione da parte di macrofagi o altre cellule fagocitiche. Pertanto, il trattamento efficace richiede l'uso di antibiotici che raggiungono adeguate concentrazioni intracellulari e mantengono la loro bioattività nell'ambiente intracellulare acido. La penetrazione intracellulare di antibiotici penicillinici o cefalosporinici nei neutrofili umani è scarsa e la loro bioattività intracellulare è bassa. Al contrario, i macrolidi, e la claritromicina in particolare raggiungono alte concentrazioni intracellulari nei macrofagi, nei linfociti e nei leucociti polimorfonucleati umani (PMN) determinando l'eradicazione di questi microrganismi (8,9).

## Farmacocinetica

La farmacocinetica della claritromicina orale e del suo metabolita attivo, 14-idrossiclaritromicina, è stata ampiamente studiata sia in volontari sani giovani e anziani, sia in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica e nei bambini. In questi studi sono state misurate sia le concentrazioni plasmatiche, sia concentrazioni nei fluidi corporei e nei tessuti (10,11).

### Assorbimento

#### Compresse orali negli adulti

Le concentrazioni plasmatiche massime medie ( $C_{max}$ ) di claritromicina variavano da 2,41 a 2,85 mg / L dopo dosi singole e multiple da 500 mg, rispettivamente. Le compresse di claritromicina sono di solito rapidamente assorbite, con il tempo medio di concentrazione massima ( $t_{max}$ ) compreso tra 1,8 e 2,8 ore. Le concentrazioni medie plasmatiche minime di farmaci allo stato stazionario ( $C_{min}$ ) di claritromicina dopo dosi multiple di 500 mg variavano rispettivamente da 0,73 a 1,27 mg / L. La biodisponibilità sembra essere leggermente aumentata (del 24%) quando le compresse di claritromicina sono assunte con il cibo (12). La somministrazione di un pasto non ha avuto variazioni significative nei valori di claritromicina per  $t_{max}$  (2,0 vs 2,8 ore) o nell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) [10,47 vs 9,58 mg • h / L] del suo metabolita. Questi dati suggeriscono che le compresse di claritromicina possono essere assunte con o senza un pasto.

La  $C_{max}$  media di 14-idrossiclaritromicina dopo somministrazione orale di dosi singole e multiple di claritromicina di la  $C_{max}$  del metabolita variava da 0,78 a 1,0 mg / L e da 0,66 a 0,88 mg / L dopo dosi singole e multiple da 500 mg, rispettivamente. La  $C_{min}$  media allo stato stazionario di 14-idrossiclaritromicina dopo dosi multiple di 500 mg variava da 0,32 a 0,65 mg / L, rispettivamente.

#### Sospensione orale nei neonati e nei bambini

Per i pazienti pediatrici in trattamento con sospensione di claritromicina a digiuno, la  $C_{max}$  media dopo dosi singole e multiple di 7,5 mg / kg era rispettivamente di 3,59 e 4,60 mg / L (13-15). La  $t_{max}$  media per la sospensione di claritromicina variava tra 2,8 e 3,1 ore. La  $C_{min}$  media allo stato stazionario di claritromicina dopo dosi multiple di 7,5 mg / kg era 1,67 mg / L.

La  $C_{max}$  media di 14-idrossiclaritromicina dopo la somministrazione della sospensione orale in dosi singole e multiple di 7,5 mg / kg era rispettivamente di 1,19 e 1,64 mg / L. La  $t_{max}$  media per il metabolita variava tra 2,7 e 4,0 ore. La  $C_{min}$  media allo stato stazionario del metabolita era 1,08 mg / L.

**Tabella I.** Concentrazione media nel plasma, nel liquido di rivestimento epiteliale e nei macrofagi alveolari di claritromicina e 14-idrossiclaritromicina in soggetti volontari sani. La dose di claritromicina è 500 mg in tutti gli studi.

N. valutazioni	Sito	Claritromicina (mg/L)			14-idrossiclaritromicina			Referenze
		q4h	q8h	q12h	q4h	q8h	q12h	
Studi singola dose								
4	Siero	NR	1,0 <sup>a</sup>	0,25	NR	0,60 <sup>a</sup>	0,44	25
4	ELF	NR	39,6 <sup>a</sup>	0	NR	0 <sup>a</sup>	0	25
4	AV	NR	181 <sup>a</sup>	80,1	NR	40,3 <sup>a</sup>	32,8	25
Studi dose multipla								
10	Siero	3,96	NR	NR	0,68	NR	NR	26
3 o 4	Plasma	2,2	2,6	0,8	1,2	1,1	0,4	27
5 o 6	Plasma	3,29	1,58	0,91	1,43	0,81	0,64	28
5	Plasma	2,00	1,55	1,22	0,49	0,52	0,61	29
6 o 8	ELF	20,46	NR	NR	1,90	NR	NR	26
3 o 4	ELF	29,3	72,1	48,6	1,3	8,2	1,2	27
5	ELF	34,02	20,63	23,01	NR	NR	NR	28
5	ELF	0,95	5,3	6,41	NR	NR	NR	29
8 o 9	AV	372,7	NR	NR	36,6	NR	NR	26
3 o 4	AV	505,8	256,7	236,5	46,6	22,8	13,6	27
2, 4 o 5	AV	1996	703	531	317	256	124	28
4 o 5	AV	480	220	181	89,3	51,9	41,9	29

<sup>a</sup> prelievo a 6 ore

AV = macrofagi alveolari; ELF = liquido di rivestimento epiteliale; NR = non riportato; qhx = ogni x per ora

La somministrazione concomitante di cibo è associata a una migliore biodisponibilità (AUC media aumentata del 42%) della sospensione di claritromicina nei neonati e nei bambini. Tuttavia, un confronto tra  $C_{max}$  e AUC per sospensione di claritromicina somministrato con e senza un pasto in pazienti pediatrici ha suggerito che questi cambiamenti nell'entità dell'assorbimento non erano statisticamente diversi (16).

### Distribuzione

Il volume apparente medio di distribuzione ( $V\beta / F$ ) della claritromicina negli adulti varia da 191 a 306 L. Il legame con le proteine varia dal 42 al 72%. La glicoproteina  $\alpha$ 1-acida (AAG) può contribuire a una parte di questo legame proteico. Questi parametri

sono alla base di una caratteristica importante di claritromicina che è la sua distribuzione nei tessuti.

La claritromicina e la 14-idrossiclaritromicina sono ampiamente distribuite in vari fluidi e tessuti corporei. La claritromicina ha un'ampia diffusione in saliva, espettorato, tessuto polmonare, rivestimento epiteliale fluido, tonsille, mucosa nasale e fluido nell'orecchio medio. Nei tessuti e nei fluidi del tratto respiratorio, le concentrazioni di claritromicina sono da 3 a 30 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche (17-21). La claritromicina e il suo metabolita attivo penetrano rapidamente anche nei neutrofilii e nei macrofagi alveolari e si raggiungono concentrazioni intracellulari estremamente elevate (22-29).

Le concentrazioni di macrofagi alveolari sono spesso superiori alle

concentrazioni plasmatiche di un fattore da 102 a 103 (Tab. I). Concentrazioni di farmaco così elevate pongono claritromicina come l'antibiotico a più alta diffusione nei tessuti non solo tra i macrolidi ma tra tutti gli antibiotici. Non sono disponibili dati riguardanti la penetrazione della claritromicina nel liquido cerebrospinale.

### Metabolismo

La claritromicina è soggetta ad un esteso metabolismo epatico e sono stati recuperati almeno 8 metaboliti (30,31). L'idrossilazione e la N-demetilazione ossidativa sono i 2 principali percorsi identificati per il metabolismo della claritromicina; si ritiene che l'idrolisi dello zucchero cladinoso abbia solo un piccolo contributo. Il metabolismo della claritromicina è unico in quanto è l'unico macrolide a 14 membri a dimostrare una 14-idrossilazione nell'uomo. Di conseguenza, il 14-idrossi-claritromicina è il metabolita più attivo recuperato nelle massime concentrazioni sia nel plasma che nelle urine.

### Eliminazione

Il  $t_{1/2\beta}$  di claritromicina negli adulti con funzionalità renale ed epatica sana va da 4,5 a 4,9 ore dopo 500 mg ogni 12 ore. Il  $t_{1/2\beta}$  di 14-idrossi-claritromicina varia da 6,9 a 8,7 ore con dosi di 500 mg. L'escrezione urinaria media di 12 ore a seguito di dosi multiple di 500 mg è stata riportata come 36,2% per claritromicina e 9,6% per 14-idrossi-claritromicina (32).

### Farmacodinamica

La comprensione delle relazioni tra le concentrazioni antibatteriche e l'attività battericida *in vitro/in vivo* è estremamente utile per la progettazione di regimi di dosaggio antibatterici in grado di mas-

simizzare l'efficacia, minimizzare la tossicità e limitare lo sviluppo della resistenza batterica. La claritromicina ha un moderato "effetto postantibiotico" e mostra un'attività battericida indipendente dalla concentrazione (14). Il parametro farmacodinamico più importante associato all'attività *in vivo* di tali antibatterici indipendenti dalla concentrazione è la durata del tempo in cui le concentrazioni di farmaco non legato sono superiori alla concentrazione inibente minima ( $t > MIC$ ). L'obiettivo raccomandato per i regimi posologici di claritromicina è mantenere  $t > MIC$  per almeno il 40-60% dell'intervallo di dosaggio. I regimi posologici per adulti di claritromicina a 500 mg due volte al giorno raggiungono profili di concentrazione-tempo che soddisfano pienamente questo obiettivo purché i valori di MIC siano compresi tra 0,5 e 1,0 mg / L.

### Conclusioni farmacocinetiche

I vantaggi farmacocinetici che la claritromicina ha rispetto all'eritromicina comprendono un aumento della biodisponibilità orale, un aumento delle concentrazioni plasmatiche e tissutali e un'emivita di eliminazione più lunga per consentire la somministrazione due volte al giorno. La claritromicina viene metabolizzata principalmente dagli isozimi del CYP3A. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che potenti inibitori del CYP3A alterano il metabolismo della claritromicina e della 14-idrossi-claritromicina. Inoltre, la claritromicina è coinvolta nelle interazioni farmacologiche associate all'inibizione del CYP3A. Nel complesso, gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica suggeriscono che si verificano meno interazioni farmacologiche gravi con claritromicina rispetto ai macrolidi più vecchi, come l'eritromicina e la troleandomicina. È utile a questo punto un breve confronto con azitromicina che insieme a claritromicina sono i macrolidi più utilizzati.

Tabella II. Parametri farmacocinetici di azitromicina e claritromicina dopo somministrazione di 500 mg per via orale.

Parametri	Azitromicina	Claritromicina	14-idrossi-claritromicina
Biodisponibilità (%)	37	55	35
$C_{max}$ (µg/mL)	0,4	2,1 - 2,4	0,6 - 1,0
$t_{max}$ (ore)	2	2	1,8
Emivita (ore)	40 - 68	4,3 - 4,9	5,5 - 7,2
AUC (µg/mL x ore)	3,4	12 - 18,9	6,0
Legame proteico (%)	7 - 50	60 - 75	ND

AUC = area sottesa alla curva concentrazione-tempo nel plasma;  $C_{max}$  = massima concentrazione plasmatica  
 ND = non determinato;  $T_{max}$  = tempo per raggiungere massima concentrazione plasmatica

### Farmacocinetica di claritromicina e azitromicina nel plasma (33)

Anche la claritromicina e l'azitromicina si differenziano per i loro profili farmacocinetici (Tab. II). La claritromicina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità sistemica del 55% dopo 500 mg e la concentrazione plasmatica massima di claritromicina è 2,1–2,4 mg / L. Azitromicina ha una biodisponibilità di circa il 37% dopo una singola dose orale di 500 mg die e produce un picco di concentrazione sierica di 0,4 mg / L.

La maggior concentrazione plasmatica di claritromicina determina un migliore bilanciamento tra la concentrazione intracellulare ed extracellulare. Azitromicina e claritromicina hanno entrambe una elevata concentrazione intracellulare che permette loro di avere una buona attività sui patogeni intracellulari. Claritromicina ha anche una buona concentrazione extracellulare che gli permette una migliore attività su patogeni extracellulari come streptococchi, pneumococchi ed emofili (15).

Questi differenti comportamenti farmacocinetici si traducono in differenze di attività clinica e di emergenza di resistenza. Questi farmaci si concentrano ampiamente all'interno del tessuto respiratorio e presentano altre caratteristiche positive non riflesse dai test di sensibilità *in vitro*. In generale, la claritromicina è il macrolide più potente e quello che ha maggiori probabilità di mantenere l'efficacia clinica contro la resistenza di basso livello associata alla maggior parte dei pneumococchi resistenti ai macrolidi (34). Questi risultati suggeriscono che i dati di suscettibilità possono sottostimare l'utilità clinica e che la claritromicina mantiene il suo posto nel trattamento empirico delle infezioni respiratorie (34).

### Attività immunitaria

Numerosi studi hanno riferito che, oltre alla loro attività antimicrobica, i macrolidi hanno proprietà antinfiammatorie e antivirali (23). Studi più recenti hanno valutato questa classe di farmaci come immunomodulatori in diverse malattie respiratorie. Il meccanismo antinfiammatorio dei macrolidi fu scoperto originariamente in Giappone negli anni '80, quando il trattamento con macrolidi aumentò significativamente la sopravvivenza nei pazienti con panbronchiolite diffusa (DPB), una grave malattia polmonare con intensa infiammazione neutrofila (24).

### Effetti sulla produzione di citochine

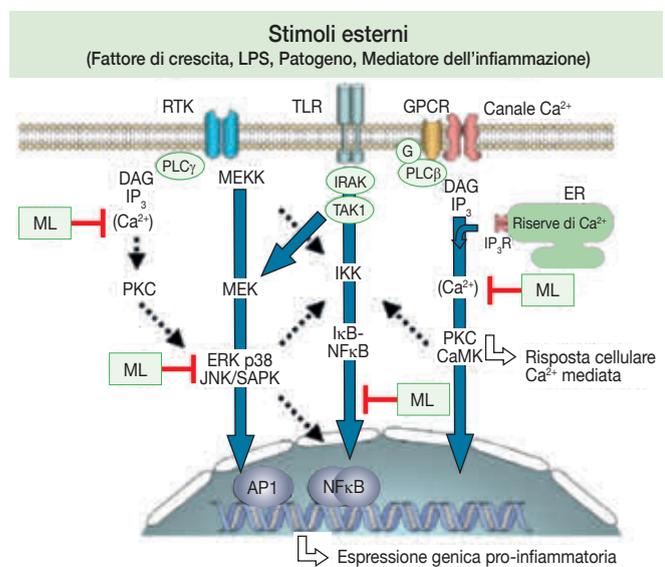
Le citochine e le chemochine sono regolatori chiave della risposta infiammatoria, con effetti proinfiammatori (p. es., Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), interleuchina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 e interferone (IFN- $\gamma$ ) e effetti

anti-infiammatori (ad es. IL-10). I macrolidi sembrano ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie che sono dannose per l'ospite.

In uno dei primi studi effettuati su questo argomento, l'eritromicina (600 mg al giorno per 3 mesi) ha ridotto l'IL-8 e l'elastasi neutrofila nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) da soggetti con malattie delle vie respiratorie croniche, compresi quelli infetti da *P. aeruginosa* (35). L'IL-8 è una delle chemochine con elevata potenza come chemoattrattore dei neutrofili. L'eritromicina e la claritromicina hanno anche mostrato la capacità di ridurre in modo concentrazione dipendente il rilascio di IL-8 da parte degli eosinofili isolati da soggetti atopici (36). Altri esperimenti successivi hanno confermato che la claritromicina può sopprimere la produzione di IL-8 indotta da LPS nei monociti periferici umani e nella linea cellulare di leucemia monocitica umana THP-1 (37). Infine, eritromicina e claritromicina a concentrazioni fisiologiche inibiscono l'mRNA di IL-8 nelle cellule epiteliali bronchiali da soggetti sani e quelli con malattie infiammatorie croniche delle vie aeree (38,39). Claritromicina, come gli altri macrolidi, si comporta come farmaco immunomodulatore piuttosto che immunosoppressore. Infatti i macrolidi non mostrano una semplice soppressione delle citochine proinfiammatorie. Shinkai et al. (40) hanno confermato che claritromicina induce una risposta multifase del rilascio di IL-8 da cellule epiteliali bronchiali umane, stimolato con LPS. L'aggiunta di claritromicina ha immediatamente ridotto la produzione di IL-8, riportandola ai livelli del controllo non trattato di LPS. Questi risultati sono simili a quelli riportati per altri macrolidi, facendo ritenere che l'attività immunomodulante è un effetto di classe (25). È stato proposto che i macrolidi prima attivino i leucociti e in presenza di un innesco infiammatorio regolino la produzione di citochine riportandole a valori fisiologici. Questo effetto è molto utile in senso clinico, perché l'attivazione acuta dei neutrofili da parte di un macrolide può facilitare l'uccisione di microrganismi, mentre la soppressione dell'infiammazione cronica può limitare il danno delle vie aeree (26).

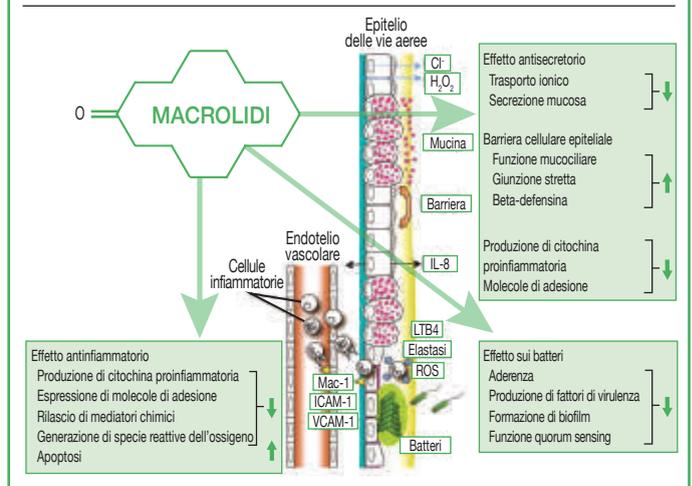
Oltre agli effetti sui granulociti neutrofili, i macrolidi hanno mostrato altri interessanti effetti immunomodulatori. Studi più recenti hanno valutato l'effetto dei macrolidi sulla regolazione delle cellule T da parte delle cellule dendritiche (DC). L'azitromicina e la claritromicina hanno significativamente sovra-regolato l'espressione del CD80, una molecola costimolatoria per l'attivazione delle cellule T, dalle DC di origine midollare (27). L'azitromicina, ma non la claritromicina, ha aumentato la produzione di IL-10 e la claritromicina, ma non l'azitromicina, ha inibito la produzione di IL-6 da parte delle DC. Inoltre, l'azitromicina ha aumentato l'IL-10 e la claritromicina ha ridotto significativamente l'IL-2 quando le

**Figura 5.** Vie di trasduzione del segnale intracellulare che sono state proposte per essere coinvolte nell'immunomodulazione dei macrolidi. Esistono tre percorsi principali che sono influenzati dai macrolidi. I recettori tirosina chinasi (RTK) sono recettori per molti fattori di crescita polipeptidici e citochine. RTK come il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) stimolano MEKK e questo attiva la cascata MAPK. MAPK fosforila e attiva i fattori di trascrizione che inducono i geni proinfiammatori. I macrolidi inibiscono l'attivazione MAPK, in particolare l'attivazione ERK1 / 2. I TLR riconoscono le molecole batteriche. Ad esempio, in risposta alla stimolazione LPS, TLR4 e molecole adattatrici (non mostrate) attivano la famiglia IRAK e TAK1. TAK1 stimola quindi due percorsi distinti, il complesso IKK e il percorso MAPK. Il secondo porta all'induzione dell'AP-1, mentre il primo attiva l'NF-kB attraverso la degradazione delle proteine IκB e la successiva traslocazione dell'NF-kB. Recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) o attivazione mediata da RTK della fosfolipasi C (PLC) produce inositolo trifosfato (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> è un ligando per il canale IP<sub>3</sub>R intracellulare dei depositi di Ca<sup>2+</sup> interni del reticolo endoplasmatico. L'attivazione del PLC porta anche alla produzione di diacilglicerolo (DAG), che a sua volta attiva la proteina chinasi C (PKC). Vengono quindi attivati i segnali PKC e Ca<sup>2+</sup> / calmodulina. I macrolidi inibiscono l'aumento di Ca<sup>2+</sup> intracellulare.



AP-1 = attivatore della proteina 1; CaMK = calmodulina chinasi; DAG = diacilglicerolo; ER = reticolo endoplasmatico; ERK = chinasi regolata dal segnale extracellulare; GPCR = recettore accoppiato a proteine G; IKK = I B chinasi; IP<sub>3</sub>R = recettore trifosfato di inositolo; IRAK = chinasi associata al recettore dell'IL-1; MEKK = MAPK / ERK chinasi; PKC = proteina chinasi C; TAK1 = trasform-proteina chinasi 1 attivata dal fattore di crescita; TLR = recettore Toll-like.  
 Freccie blu = principali vie influenzate dai macrolidi; frecce tratteggiate = percorsi secondari o percorsi incrociati; linee rosse con "ML" = inibizione da parte dei macrolidi; freccia bianca piegata = risposta cellulare.

**Figura 6.** Effetti benefici dei macrolidi nelle vie aeree infiammate. In una via aerea infiammata cronicamente si verificano danni alle cellule epiteliali, infiltrazione di cellule infiammatorie, iperplasia delle cellule calcificiformi, ipersecrezione, disfunzione mucociliare e infezione delle vie aeree ricorrenti. È stato segnalato che i macrolidi attenuano l'infiammazione e il danno cellulare in vari modi, come rappresentato in questo diagramma. Freccie rivolte verso il basso, inibizione; frecce rivolte verso l'alto, miglioramento.



cellule T spleniche naïve sono state coltivate con DC stimulate con LPS ed esposte a macrolidi. Questi dati suggeriscono che i macrolidi modulano le funzioni delle DC e che questi effetti possono essere diversi tra i macrolidi.

In sintesi, ci sono dati chiari e convincenti che dimostrano che gli antibiotici macrolidi a 14 e 15 membri (ma non a 16 membri) possono ridurre l'ipersecrezione di citochine proinfiammatorie e chemochine in coltura cellulare, nei modelli animali di malattia e nelle persone con malattie polmonari infiammatorie croniche. Questo effetto sembra essere non lineare, e quindi veramente immunomodulatore, con un aumento iniziale e di breve durata dell'infiammazione seguito da una riduzione sostenuta della produzione e della secrezione di citochine a livelli normali, concettualizzati come un "ripristino" dei circuiti.

I meccanismi immunomodulatori dei macrolidi sono stati ben approfonditi. Le interazioni dei macrolidi con le MAPK e l'espressione e la funzione del fattore di trascrizione NF-KB possono spiegare la maggior parte degli effetti immunomodulatori osservati (28,29,31). La figura 5 mostra meccanismi putativi intracellulari mediante i quali i macrolidi possono esercitare le loro azioni immunomodulanti, e la figura 6 fornisce una rappresentazione schematica dei potenziali siti immunomodulatori nelle vie aeree infiammate.

## Bibliografia

- Washington JE, Wilson WR. Erythromycin: a microbiological and clinical perspective after 30 years of clinical use. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:189-203.
- Morimoto S, Takahashi Y, Watanabe Y, Omura S. Chemical modification of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methylerythromycins A. *J Antibiot* 1984;37:187-9.
- Omura S, Tsuzuki K, Sunazuka T, Marui S, Toyoda H. Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. *J Med Chem* 1987;30:1941-3.
- Dubnau D. Translational attenuation: the regulation of bacterial resistance to the macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *CRC Crit Rev Biochem* 1986;16:103-31.
- Fernandes PB, Bailer R, Swanson R, Hanson CW, McDonald E, Ramer N, et al. In vitro and in vivo evaluation of A-56268 (TE-Q31), a new macrolide. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:865-73.
- Logan MN, Ashby JP, Andrews JM. The in-vitro and disc susceptibility testing of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:161-70.
- Naik S, Ruck R. In vitro activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1614-6.
- Johnson RO, Hand WL, Francis JB, King-Thompson N, Corwin W. Antibiotic uptake by alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1980; 95:429-39.
- Prokesch RC, Hand WL. Antibiotic entry into human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:373-80.
- Fraschini F, Scaglione F, Demartini G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:189-204.
- Chu SY, Wilson DS, Deaton RL et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. *J Clin Pharmacol* 1993;33:719-26.
- Chu SY, Park Y, Locke C et al. Drug-food interaction potential of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 32-6.
- Gan VN, Chu SY, Kusmiesz HT et al. Pharmacokinetics of a clarithromycin suspension in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2478-80.
- Craig WA. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides and streptogramins. In: Zinner SH, Young LS, Acar JF et al., editors. Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker Inc, 1997: 27-38.
- Scaglione F, Demartini G, Dugnani S, Franchini F. A new model examining intracellular and extracellular activity of amoxicillin, azithromycin and clarithromycin in infected cells. *Chemotherapy* 1993; 39:416-423.
- Gan VN, Chu SY, Kusmiesz HT et al. Pharmacokinetics of a clarithromycin suspension in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2478-80.
- Scaglione F, Pintucci JP, Tassi GF et al. Penetration of clarithromycin into oral and respiratory tissues. *Drug Invest* 1993;6:104-9.
- Fraschini F, Scaglione F, Pintucci G, Maccarinelli G, Dugnani S, Demartini G. The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(suppl A):61-5.
- Tsang KWT, Roberts P, Read RC et al. The concentration of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite in sputum of patients with bronchiectasis following single dose oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:289-97.
- Fish DN, Gotfried MH, Danziger LH et al. Penetration of clarithromycin into lung tissues from patients undergoing lung resection. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:876-8.
- Sundberg L, Cederberg A. Penetration of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite into middle ear effusion in children with secretory otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:299-307.
- Ishiguro M, Koga H, Kohno S et al. Penetration of macrolides into human polymorphonuclear leucocytes. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24:719-29.
- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010;138(5):1202-12.
- Jaffé A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(6):464-73.
- Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory. *Medications Clinical Microbiology Reviews* 2010, p. 590-615.
- Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:125-131.
- Sugiyama K, Shirai R, Mukae H, Ishimoto H, Nagata T, Sakamoto N, Ishii H, Nakayama S, Yanagihara K, Mizuta Y, S. Kohno. Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2007;147:540-546.
- Shinkai M, Foster GH, Rubin BK. Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L75-L83.
- Shinkai M, Tamaoki J, Kobayashi H, Kanoh S, Motoyoshi K, Kute T, Rubin BK. Clarithromycin delays progression of bronchial epithelial cells from G1 phase to S phase and delays cell growth via extracellular signal-regulated protein kinase suppression. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1738-1744.
- Ferrero JL, Bopp BA, March KC et al. Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug Metab Dispos* 1990;18:441-6.
- Shinkai M, Lo'pez-Boado YS, Rubin BK. Clarithromycin has an immunomodulatory effect on ERK-mediated inflammation induced by *Pseudomonas aeruginosa* flagellin. *J Antimicrob Chemother* 2007;59: 1096-1101.
- Hardy DG, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a unique macrolide: a pharmacokinetic, microbiological, and clinical overview. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 39-53.
- Ross J Davidson. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist* 2019;12:585-596.
- Daryl J, Hoban & George G Zhanel. Clinical implications of macrolide resistance in community-acquired respiratory tract infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2006;4:6:973-980.
- Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, Iwagaki A, Nagarake T, Matsushima K, Matsumoto K. Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect on IL-8 release in the airway of patients with chronic airway diseases. *Infect Immun* 1994;62:4145-4152.
- Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:907-911.
- Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, Tokue Y, Watanabe A, Nukiwa T. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:745-755.

38. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kawasaki S, Kohyama T, Sato M, Tanaka M, Kasama T, Kobayashi K, Nakajima J, Ito K. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:266–271.
39. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kawasaki S, Kohyama T, Sato M, Nakajima J, Yanagisawa M, Ito K. Erythromycin and clarithromycin attenuate cytokine-induced endothelin-1 expression in human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1998;12:57–63.
40. Shinkai M, Foster GH, Rubin BK. Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290:L75–L83.

# **Efficacia di un composto a base di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba* e vitamina B12 nel trattamento di soggetti con diagnosi di deficit vestibolare acuto. Uno studio pilota prospettico comparativo**

Paolo Marras<sup>1</sup>, Stefano Agostini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico-Chirurgo Specialista in Otorinolaringoiatria, Medico Qualificato in Disturbi Respiratori Ostruttivi del Sonno, Master Universitario in Vestibologia Pratica, Libero Professionista, Cagliari; <sup>2</sup>Pharma Line, Milano

## **Riassunto**

Il deficit vestibolare acuto (DVA), indicato nella letteratura scientifica anche come neurite o neuronite vestibolare, è definito come la perdita improvvisa della funzione di uno o, più raramente, di entrambi gli apparati vestibolari periferici.

La riabilitazione vestibolare è il trattamento preferibile per la maggior parte dei pazienti con DVA. Il miglioramento che si ottiene grazie alla riabilitazione vestibolare è considerato una conseguenza dei cambiamenti che avvengono nel sistema nervoso centrale e dello sviluppo di nuove strategie sensoriali e comportamentali, definiti complessivamente compenso vestibolare.

Lo scopo del presente studio pilota è investigare sulle possibilità offerte dalla somministrazione orale di una combinazione di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba*, vitamina B12 in associazione alla riabilitazione vestibolare, nel trattamento del DVA. In particolare, si intende verificare se l'associazione della somministrazione orale di Brainil, nutraceutico contenente tale combinazione di ingredienti, possa determinare un risultato terapeutico superiore a quello determinato dalla sola riabilitazione vestibolare.

Lo studio pilota prospettico comparativo è stato condotto su 40 pazienti (12 maschi, 28 femmine; età media 57,5 anni, età minima 27, massima 79) affetti da DVA.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di 20 pazienti ciascuno: gruppo Brainil (7 maschi, 13 femmine; età media 56 anni, età minima 27, massima 79) e gruppo Controllo (5 maschi, 15 femmine; età media 59, età minima 47, età massima 71).

I pazienti del gruppo Brainil, contemporaneamente alla riabilitazione vestibolare hanno assunto per 90 giorni consecutivi una compressa di Brainil per os al giorno, mentre i pazienti del gruppo Controllo sono stati sottoposti alla sola riabilitazione vestibolare.

I risultati mostrano un effetto significativamente superiore grazie all'utilizzo di Brainil, in associazione alla terapia fisica riabilitativa vestibolare, nel recupero quantitativo del guadagno del riflesso vestibolo-oculomotore e nella normalizzazione dei parametri stabilometrici (indice di interferenza cervicale) e una tendenza a determinare effetti superiori nella valutazione degli altri parametri, rispetto alla sola terapia fisica riabilitativa.

Il trattamento con Brainil non ha indotto alcun effetto avverso nei pazienti e nessun paziente ha interrotto l'assunzione del prodotto, confermando la sua elevata tollerabilità.

## **Abstract**

Vestibular neuritis (VN), also referred to as vestibular neuronitis or acute vestibular deficit in the scientific literature, is defined as sudden loss of function in one peripheral vestibular apparatus or, more rarely, in both of them.

Vestibular rehabilitation is the treatment of choice for most patients with VN.

It has been shown to be effective, leading to changes in the central nervous system and to the development of new sensory and behavioural strategies defined as vestibular compensation.

The purpose of this pilot study is to investigate the therapeutic possibilities of an oral compound containing L-acetylcarnitine, *Ginkgo biloba* extract, vitamin B12 associated with vestibular rehabilitation in the treatment of patients with VN. In particular, this study aims to assess whether the combination of orally administered Brainil, a nutraceutical product containing such ingredients, and vestibular rehabilitation can increase therapeutic effect better than vestibular rehabilitation alone.

This prospective comparative pilot study was conducted in 40 patients (12 males, 28 females; mean age 57.5 years, minimum age 27, maximum age 79) with VN.

Patients were divided into two groups of 20 patients: the Brainil group (7 males, 13 females; mean age 56 years, minimum age 27 years, maximum age 79 years) and the control group (5 males, 15 females; mean age 59 years, minimum age 47 years, maximum age 71 years).

Patients in the Brainil group underwent vestibular rehabilitation combined with the administration of oral Brainil at the dose of 1 tablet for 90 consecutive days, while patients in the control group only underwent vestibular rehabilitation.

Our results show that patients undergoing oral treatment with Brainil combined with vestibular rehabilitation physical therapy have significant improvement in quantitative recovery of vestibulo-oculomotor reflex and in the normalization of stabilometric parameters (index of cervical interference) as well as a tendency for better results in the other considered parameters, compared to vestibular rehabilitation physical therapy alone.

Treatment with Brainil did not induce any adverse effect and no patient discontinued treatment, confirming its high tolerability.

## Introduzione

Il deficit vestibolare acuto (DVA), indicato nella letteratura scientifica anche come neurite o neuronite vestibolare, è definito come la perdita improvvisa della funzione di uno o, più raramente, di entrambi gli apparati vestibolari periferici. Il paziente che presenta questo quadro clinico necessita di una corretta diagnosi differenziale poiché quadri clinici simili possono avere eziologie differenti, talora molto gravi.

Il DVA può avere eziologia virale o ischemica, come evidenziato da studi anatomico-patologici effettuati sull'osso temporale di pazienti affetti da tale malattia. La più importante caratteristica è costituita dal rilievo costante di lesioni degenerative di porzioni del nervo vestibolare, con variabile coinvolgimento del neuroepitelio recettoriale. Peculiare del DVA è la selettiva lesione della porzione superiore del labirinto vestibolare (utrículo e canali semicircolari laterale ed anteriore) che è innervata dalla divisione superiore del nervo vestibolare, mentre la porzione inferiore del labirinto (sacculo e canale semicircolare posteriore) viene generalmente risparmiata.

L'eziologia virale, con conseguente lesione infiammatoria, è supportata dal frequente riscontro di un episodio influenzale o erpetico precedente alla manifestazione del DVA (1-5). La predilezione per il nervo vestibolare superiore è attribuita alla maggiore lunghezza delle sue fibre rispetto al nervo vestibolare inferiore.

L'eziologia ischemica è stata presa in considerazione in pazienti con evidenti fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, obesità, ipercolesterolemia, diabete, fumo di sigaretta, precedenti episodi ischemici cerebrovascolari), in relazione al fatto che l'irrorazione dell'orecchio interno avviene per mezzo di un'arteria terminale (6). Particolarmente vulnerabile ad ischemia sarebbe il territorio dipendente dall'arteria vestibolare superiore, che è lo stesso innervato dal nervo vestibolare superiore, ovvero utrículo e canali semicircolari laterale e anteriore.

L'incidenza epidemiologica del DVA non è certa poiché esistono pochi studi adeguatamente condotti. In uno studio condotto in Giappone l'incidenza di tale patologia risulta di circa 3,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (7), ma è possibile che il dato sia sottostimato. Infatti, in uno studio condotto in Europa l'incidenza annua è risultata compresa tra 11,7 e 15,5 casi ogni 100.000 (8). Il paziente tipico è tra i 30 e i 60 anni di età e uomini e donne ne sono ugualmente colpiti.

Il quadro clinico è caratterizzato dall'insorgenza di una vertigine rotatoria associata ad instabilità posturale statica o dinamica talvolta accompagnata da sintomatologia neurovegetativa come nausea, vomito e sudorazione profusa fredda, per la durata di 1-3 giorni. L'esame clinico rivela nistagmo spontaneo, test impulsivo cefalico (manovra di Halmagyi e Curthoys ovvero Head Impulse Test) patologico e una tendenza a cadere verso il lato dell'orecchio interessato. La stimolazione bitemica mostra ipofunzione vestibolare unilaterale o perdita completa unilaterale della funzione vestibolare. Le prime 2 settimane sono considerate la fase acuta (9), seguite dalla fase subacuta, che può durare fino a 3 mesi. Successivamente, se permangono i segni e i sintomi caratteristici, la condizione è considerata cronica. Sintomi persistenti, che durano per mesi o anni, sono stati segnalati nel 30-50% dei pazienti (10-12).

La riabilitazione vestibolare mira a ridurre le vertigini e migliorare l'equilibrio e la funzione fisica generale (9,13). Il rapporto che si instaura con il paziente è un elemento fondamentale nella riabilitazione vestibolare e mira a ridurre l'ansia e a promuovere una migliore comprensione della malattia di base. La riabilitazione vestibolare comprende misure atte a ridurre la suscettibilità al movimento (esercizi di adattamento), a migliorare la stabilità dello sguardo (esercizi di movimento testa-occhio), a migliorare l'equilibrio e ad aumentare la resistenza (9). La riabilitazione vestibolare è il trattamento preferibile per la maggior parte dei pazienti con DVA. Il miglioramento che si ottiene grazie alla riabilitazione vestibolare è considerato una conseguenza dei cambiamenti che avvengono nel sistema nervoso centrale e dello sviluppo di nuove strategie sensoriali e comportamentali (14,15), definiti complessivamente compenso vestibolare (16). Evidenze, raccolte in studi clinici randomizzati controllati che hanno coinvolto pazienti affetti da DVA, sottolineano l'importanza dell'impiego della riabilitazione vestibolare nella fase precoce (17-20). Un recente studio clinico randomizzato e controllato conferma l'importanza dell'applicazione del programma di riabilitazione vestibolare subito dopo la conferma della diagnosi (21). In tale studio è emerso che se il programma viene applicato in associazione alla terapia farmacologica standard, si ottiene una riduzione della percezione delle vertigini e un miglioramento delle funzioni nella vita quotidiana che sono significativamente superiori a quelli che si otterrebbero grazie all'applicazione della sola terapia standard (21).

## Scopo dello studio

Lo scopo del presente studio pilota è investigare sulle possibilità offerte dalla somministrazione orale di una combinazione di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba* e vitamina B12 in associazione alla riabilitazione vestibolare nel trattamento del DVA. In particolare, si intende verificare se l'associazione della somministrazione orale del nutraceutico contenente tale combinazione di ingredienti possa determinare un risultato terapeutico superiore a quello determinato dalla sola riabilitazione vestibolare.

## Materiali e metodi

### Integratore alimentare testato

Brainil® (Pharma Line S.r.l. Milano, in commercio da ottobre del 2004) è un integratore alimentare in compresse contenenti l'associazione L-acetilcarnitina, Ginkgoselect® Plus Fitosoma® (estratto di *Ginkgo biloba* standardizzato e titolato al 7% in ginkgoflavonglicosidi e allo 0,8% in bilobalide) e vitamina B12. La composizione è illustrata nella tabella I.

**Tabella I.** Composizione quali-quantitativa di Brainil®.

Componente	Contenuto per compressa
L-acetilcarnitina (LAC) HCl di cui L-acetilcarnitina pari a L-carnitina	590 mg 500 mg 396,5 mg
<i>Ginkgo biloba</i> , estratto	80 mg
Vitamina B12	16,5 µg

### Popolazione sottoposta a valutazione

Sono stati arruolati 40 pazienti (12 maschi, 28 femmine; età media 57,5 anni, età minima 27, massima 79) affetti da DVA. I pazienti sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi di 20 pazienti ciascuno: gruppo Brainil (7 maschi, 13 femmine; età media 56 anni, età minima 27, massima 79) e gruppo Controllo (5 maschi, 15 femmine; età media 59, età minima 47, età massima 71). Le caratteristiche demografiche e il rischio cardiovascolare dei pazienti arruolati vengono descritti nella tabella II. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: storia di disfunzione vestibolare cronica; perdita acuta dell'udito; sintomi di una lesione del sistema nervoso centrale; ipertensione severa

**Tabella II.** Al momento dell'avvio della terapia i due gruppi di trattamento risultano omogenei per caratteristiche demografiche e profilo clinico. I fattori di rischio cardiovascolare (CV) comprendono: sovrappeso (n=5), ipertensione (n=15), diabete (n=4), ipercolesterolemia (n=2). In 6 soggetti sono compresenti più fattori di rischio (2 nel gruppo Brainil, 4 nel gruppo Controllo).

Caratteristiche demografiche	Brainil (n=20)	Controllo (n=20)	p-value
Età in anni, media+DS	56±13,4	59±8,5	0,440
Genere, % F (n)	65 (13)	75 (15)	0,730
<b>Stile di vita, % (n)</b>			
Sedentario	60 (12)	75 (15)	0,500
Sportivo	40 (8)	25 (5)	
Fumo, % SÌ (n)	25 (5)	25 (5)	1,000
<b>Profilo clinico</b>			
Rischio CV, % SÌ (n)	35 (7)	50 (10)	0,522

(pressione sistolica >180 mm Hg o pressione diastolica >110 mm Hg); diabete mellito severo (glicemia >180mg/dL nonostante l'appropriato trattamento farmacologico); disturbi psichiatrici; donne in gravidanza e allattamento. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con ipersensibilità a uno o più ingredienti di Brainil, mentre è stata riservata particolare attenzione ai pazienti che assumevano farmaci anticoagulanti o farmaci antiaggreganti piastrinici e ai pazienti sottoposti a polifarmacoterapia. Nella tabella III sono indicati i farmaci assunti dai soggetti al momento dell'arruolamento.

**Tabella III.** Farmaci assunti dai pazienti al momento dell'arruolamento. Alcuni soggetti assumono più di un farmaco contemporaneamente.

Farmaco	Brainil (n)	Controllo (n)
Alfa-litico	2	1
Beta-bloccante	6	7
Nicardipina	1	2
Esomeprazolo/omeprazolo	5	4
Ipoglicemizzante	0	2
Statina	1	1
Fluoxetina	1	1
Pillola estrogenica	2	1

Al momento dell'arruolamento tutti i pazienti sono stati debitamente informati sui trattamenti ai quali sarebbero stati sottoposti e hanno sottoscritto il relativo consenso informato.

### Disegno dello studio

È stato condotto uno studio pilota prospettico, comparativo. Sono stati confrontati due gruppi di pazienti, della medesima consistenza numerica, affetti da DVA.

Il periodo di arruolamento e trattamento dei pazienti è relativo all'anno solare 2019, dal 7 gennaio 2019 al 20 dicembre 2019.

Il paziente affetto da DVA, oggetto dello studio, è stato sottoposto in prima istanza ad anamnesi accurata sulla sintomatologia presentata, su fattori predisponenti ed elementi scatenanti, su eventuale assunzione di terapie farmacologiche, patologie pregresse, fattori di rischio cardio-vascolare e stile di vita. L'anamnesi è stata seguita da un'obiettività clinica otorinolaringo-

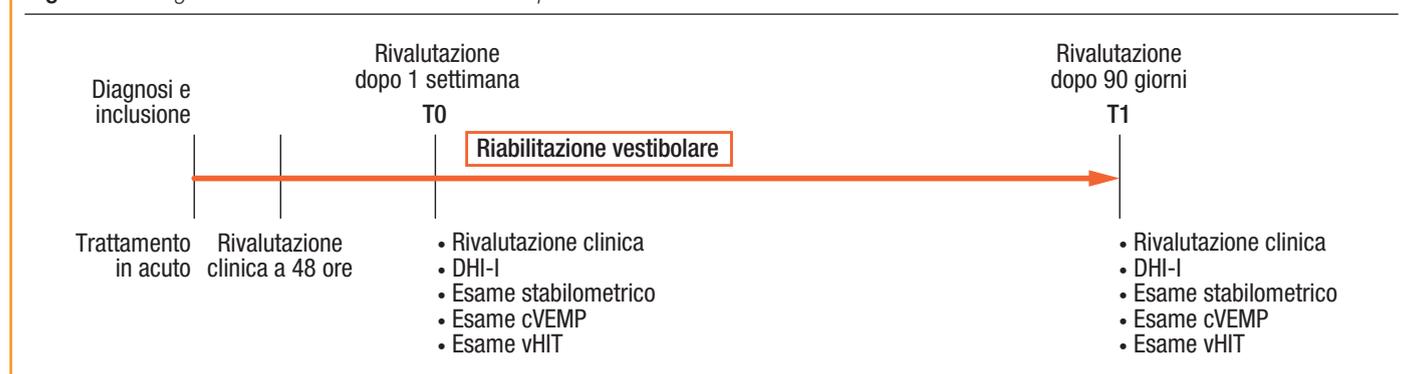
tential (cVEMP), l'esame Video Head Impulse Test (vHIT) e con la compilazione del Questionario Dizziness Handicap Inventory – Italian adaptation (DHI-I).

Questa prima raccolta di dati ha rappresentato il tempo 0 (T0) (Fig. 1) ed i pazienti hanno intrapreso dal giorno successivo lo schema riabilitativo vestibolare, suddivisi in due gruppi:

- gruppo Brainil, costituito da 20 pazienti che contemporaneamente alla riabilitazione vestibolare hanno assunto per 90 giorni consecutivi una compressa di Brainil per os al giorno, lontano dai pasti;
- gruppo Controllo, costituito da 20 pazienti che sono stati sottoposti alla sola riabilitazione vestibolare.

Tutti i pazienti sono stati convocati per la valutazione di controllo dopo 90 giorni di trattamento e sono stati sottoposti nuovamente a tutti gli esami. Questa seconda fase di raccolta dei dati ha rappresentato il tempo 1 (T1) (Fig. 1).

**Figura 1.** Disegno dello studio e suddivisione temporale delle attività.



iatrica e da un esame clinico vestibolare (bed side examination), condotto con l'ausilio della video-nistagmoscopia a raggi infrarossi e completato da una valutazione strumentale audiologica (esame audiometrico tonale ed esame impedenziometrico con studio dei riflessi stapediale). La diagnosi di DVA, nell'ipotesi eziologica virale o embolico-vascolare, è la conseguenza di tale schema di valutazione.

I pazienti sono stati immediatamente sottoposti a terapia farmacologica per mezzo di corticosteroidi, nootropici, antitrombotici eparinici, calcio-antagonisti e antistaminici da soli o in combinazione. I pazienti sono stati rivalutati dal punto di vista clinico dopo 48 ore dalla prima valutazione e dall'inizio della terapia. I pazienti sono stati nuovamente rivalutati dopo una settimana e tale rivalutazione clinica è stata completata con l'esame stabilometrico, l'esame Cervical Vestibular Evoked Myogenic Po-

### Esame stabilometrico

Consente una valutazione strumentale del controllo posturale di un soggetto immobile in stazione eretta tramite un'analisi multiparametrica delle oscillazioni posturali, analizza la strategia utilizzata dal paziente per mantenere la posizione ed evidenzia il contributo delle varie componenti del sistema posturale tramite modificazioni della condizione basale, mediante stimolazioni visive e propriocettive. La piattaforma per forze verticali (delle dimensioni di 50x50x7 cm), dotata di 3 trasduttori posti ai vertici di un triangolo equilatero di 400 mm di lato, è quella presente nel sistema base della pedana stabilometrica SVEP e fornisce la registrazione dei movimenti del centro di pressione (cdp) del paziente. I parametri utilizzati sono: le coordinate del cdp sull'asse X e sull'asse Y; la lunghezza delle oscillazioni; la velocità media e relativa deviazione standard degli spostamenti.

I parametri vengono registrati dapprima con il paziente che tiene gli occhi aperti, successivamente con il paziente che tiene gli occhi chiusi. Il rapporto percentuale tra i valori ad occhi chiusi e ad occhi aperti di ciascun parametro si definisce Indice di Romberg (IR). L'aumento delle oscillazioni ad occhi chiusi definisce questo indice nella norma con un valore superiore a 100. Questi parametri vengono inoltre registrati con il paziente che retroflette il capo, sia ad occhi aperti sia ad occhi chiusi; la retroflessione del capo consente di calcolare l'Indice di Interferenza Cervicale (IC) che si definisce nella norma con un valore inferiore a 120. I pazienti arruolati, affetti da DVA, valutati in fase acuta, hanno mostrato un riscontro di valori patologici dell'Indice di Romberg (IR<100) e dell'Indice di Interferenza Cervicale (IC>120).

### Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential (cVEMP)

Consiste nella registrazione dei potenziali elettrici muscolari dei muscoli sternocleidomastoidei, generati in seguito ad una stimolazione meccanico-vibratoria sul cranio o a intensa stimolazione acustica. Criteri di normalità del tracciato sono stati considerati: la presenza del complesso bifasico precoce (CBP), la morfologia della curva destra e sinistra nella norma, la latenza della curva destra e sinistra nella norma, l'ampiezza della curva destra e sinistra nella norma. I pazienti affetti da DVA valutati in fase acuta mostrano nel 25% dei casi l'assenza di CBP oppure la presenza di un'ampiezza e di una latenza del CBP patologicamente ridotte.

### Video Head Impulse Test (vHIT)

È una valutazione clinica dell'integrità alle alte frequenze del riflesso vestibolo-oculomotore (VOR). L'esame consiste nell'imprimere al paziente un movimento passivo e imprevedibile di rotazione del capo ad alta accelerazione. In condizioni di normalità, durante i movimenti impulsivi il movimento degli occhi rimane simmetrico, le risposte sono mediate da un solo labirinto, il guadagno del VOR (rapporto tra movimento della testa e movimento degli occhi) è pari a 1 e non sono presenti movimenti di recupero della mira da parte dell'occhio (catch-up saccade). I parametri valutati sono stati: il guadagno del VOR (normale se superiore a 0,75), l'assenza o la presenza di catch-up saccade (normale se le saccadi sono assenti), la caratterizzazione delle eventuali catch-up saccade (overt, covert). I pazienti affetti da DVA valutati in fase acuta mostrano valori patologici del guadagno del VOR, la presenza di catch-up saccade di tipo overt (evidenziate dopo la rotazione del capo, percettibili all'esaminatore) oppure di tipo covert (descritte durante la rotazione del capo, non percettibili all'esaminatore) oppure di entrambe.

### Questionario Dizziness Handicap Inventory – Italian adaptation (DHI-I)

Il questionario è un'intervista strutturata su problematiche di tipo fisico, emozionale e funzionale legate ai disturbi dell'equilibrio. Consente di quantificare la percezione soggettiva di disabilità di un paziente affetto da turbe dell'equilibrio, considerando che spesso il paziente vertiginoso incontra difficoltà nel descrivere i sintomi e la loro intensità e che il concetto stesso di vertigine viene variamente interpretato.

Il questionario DHI comprende 25 domande divise in 3 gruppi: 9 di tipo emozionale, 9 di tipo funzionale, 7 di tipo fisico. Ad ogni risposta viene attribuito un punteggio: 0 se è NO, 2 se è TALVOLTA, 4 se è SÌ. Un punteggio totale da 0 a 30 è valutato come assenza o lieve grado di disabilità; da 31 a 60 come grado medio di disabilità; da 61 a 100 come elevato grado di disabilità o come inabilità totale. Un miglioramento dello score di almeno il 10% è considerato clinicamente significativo.

I pazienti hanno ricevuto il questionario all'inizio della valutazione otovestibolare in ambulatorio e hanno risposto alle domande autonomamente senza alcun condizionamento da parte del medico. All'avvio dei rispettivi trattamenti (T0) i due gruppi di pazienti risultano omogenei per i parametri specifici indagati nello studio (Tab. IV).

**Tabella IV.** All'avvio dei rispettivi trattamenti (T0) i due gruppi di pazienti risultano omogenei per i parametri specifici indagati nello studio.

Parametro	Brainil	Controllo	p-value
DHI-I, media±DS	48,5±17,2	51,5±19,3	0,388
<b>Stabilometria, mediana (min-max)</b>			
IR	83,5 (74-133)	85 (69-174)	0,892
IC	99 (77-185)	105,5 (77-188)	0,685
cVEMP, % patologici (n)	50 (10)	50 (10)	1,000
<b>vHIT</b>			
Guadagno VOR, media±DS	61,7±6,1	61,8±6,6	0,625
Saccadi, % presenti (n)	90 (18)	90 (18)	1,000

### Riabilitazione vestibolare

Le tecniche riabilitative sono finalizzate alla rieducazione dell'oculo-motricità, al controllo posturale e della marcia. Gli esercizi sono stati eseguiti in ambulatorio con l'ausilio di un professionista dedicato (tecnico audiometrista, fisioterapista) a cadenza settimanale

per il primo mese, a cadenza bisettimanale per il secondo mese. Dopo un ulteriore mese è stata effettuata l'ultima seduta. Gli esercizi effettuati sono di tipo passivo; tali esercizi, della durata complessiva di circa 20 minuti, sono stati ripetuti dal paziente presso il proprio domicilio, in autonomia, almeno una volta al giorno.

### Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata utilizzata per la presentazione in sintesi delle caratteristiche delle coorti di pazienti in termini di media e deviazione standard, di mediana (min; max) oppure di frequenze, quando è stato ritenuto appropriato.

Le differenze delle condizioni basali tra i due gruppi di trattamento sono state valutate mediante il t-test o il corrispettivo non parametrico nel caso di variabili continue e mediante il test esatto di Fisher nel caso delle frequenze.

L'effetto del trattamento è stato stimato in termini di variazione del risultato tra la visita al T1 e la visita al T0 e la significatività delle differenze è stata determinata applicando il test non parametrico di Mann-Whitney per dati appaiati nel caso del confronto tra T1 e T0 e per dati non appaiati nel caso del confronto delle variazioni tra i due gruppi di trattamento.

In tutte le analisi condotte i risultati vengono ritenuti statisticamente significativi per  $p < 0,05$ .

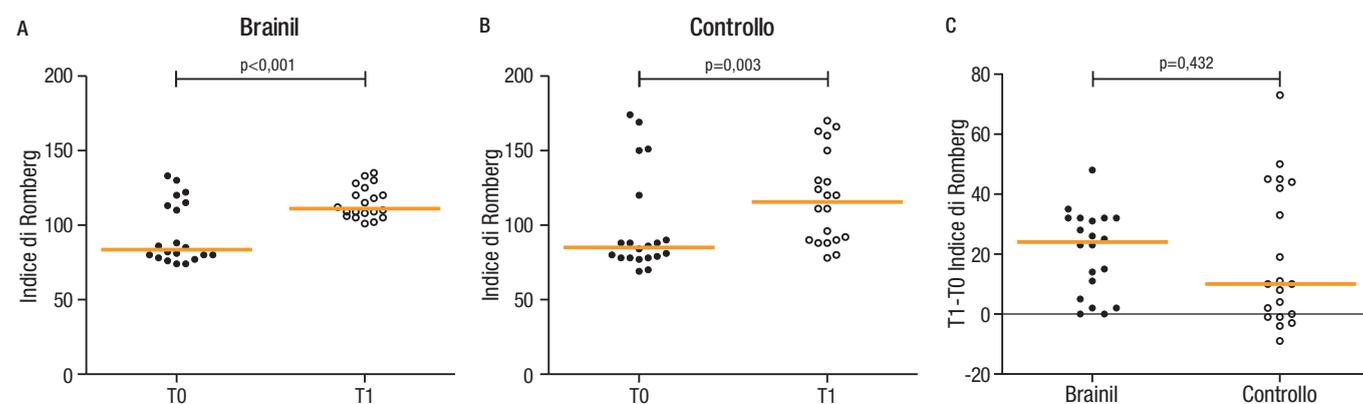
Per l'elaborazione statistica è stato impiegato il software R version 3.6.1 per Windows (R Core Team; 2013. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Risultati

### Esame stabilometrico

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nell'incrementare il valore misurato dell'IR. Al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'incremento del valore dell'IR è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil (mediana dell'incremento: +24;  $p < 0,001$ ; Fig. 2A) sia nel gruppo Controllo (mediana dell'incremento: +10;  $p = 0,003$ ; Fig. 2B). Confrontando gli incrementi del valore dell'IR che si sono verificati nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo ( $p = 0,432$ ; Tab. V; Fig. 2C).

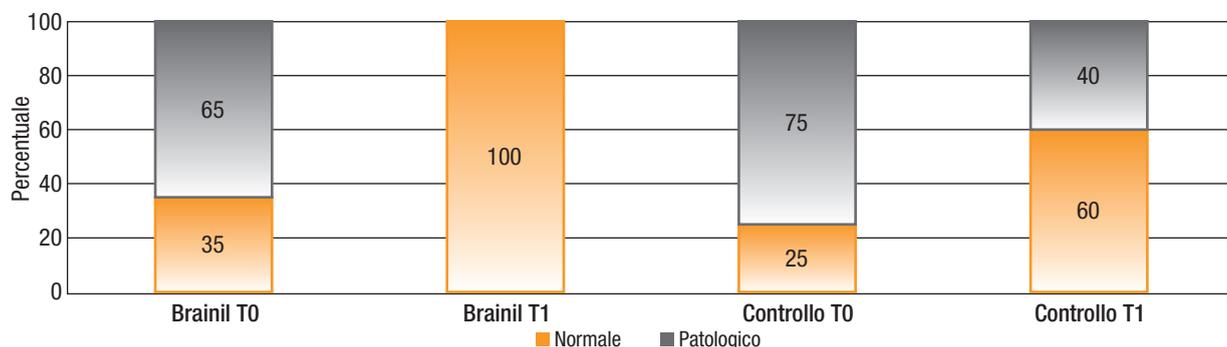
**Figura 2.** L'incremento del valore dell'IR è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil (A) sia nel gruppo Controllo (B). Si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo (C). Nei grafici ogni pallino rappresenta il dato riferito a un singolo paziente, la linea arancio indica la mediana.



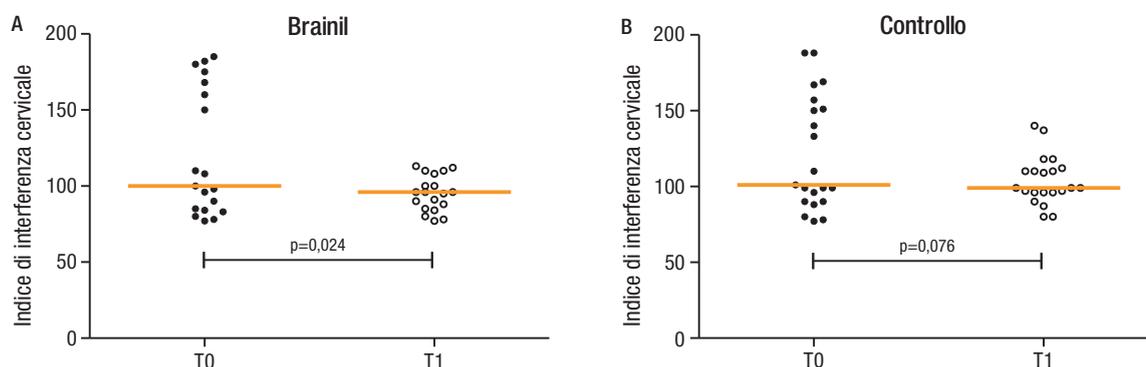
**Tabella V.** Mediane delle misure del valore dell'IR raccolte nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando gli incrementi del valore dell'IR ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

Gruppo	T0 (mediana; min-max)	T1 (mediana; min-max)	T1-T0 (mediana; min-max)
Brainil	83,5 (74,0-133,0)	111,0 (101,0-135,0)	24,0 (0,0-48,0)
Controllo	85,0 (69,0-174,0)	115,5 (78,0-170,0)	10,0 (-9,0-73,0)

**Figura 3.** Percentuali dei pazienti con valori dell'IR patologici o nella norma al T0 e al T1. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 30% a favore del gruppo Brainil ed è al limite della significatività statistica ( $p=0,055$ ).



**Figura 4.** La riduzione del valore dell'IC è risultata statisticamente significativa nel gruppo Brainil (A), mentre non è risultata significativa nel gruppo Controllo (B). Nei grafici ogni pallino rappresenta il dato riferito a un singolo paziente, la linea arancio indica la mediana.



Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti nella norma al T1 rispetto al T0 ( $\% \text{ al T1} - \% \text{ al T0}$ ), emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), il 65% dei soggetti del gruppo Brainil e il 35% dei soggetti del gruppo Controllo sono passati dai valori patologici dell'IR che presentavano al T0 ai valori normali presentati al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 30% ed è al limite della significatività statistica ( $p=0,055$ ; Fig. 3). Al T1 tutti i pazienti trattati con Brainil hanno valori dell'IR nella norma mentre nel gruppo Controllo il 40% dei pazienti mostra ancora valori dell'IR patologici.

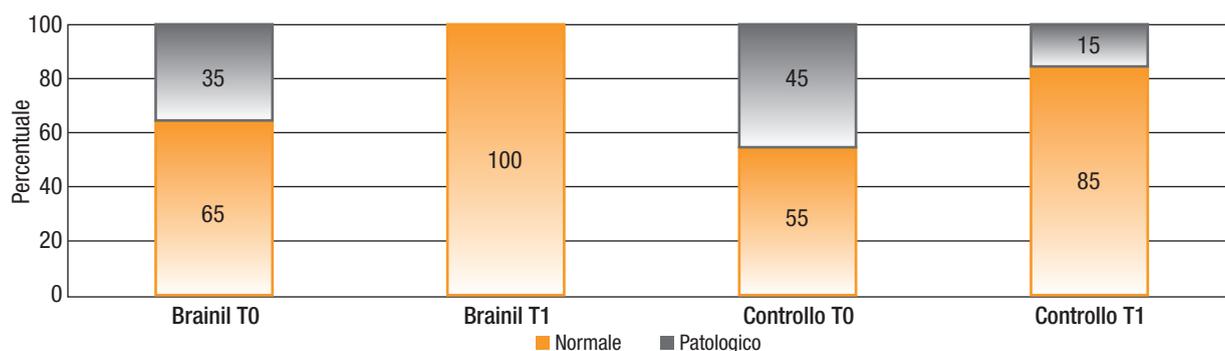
Il trattamento al quale è stato sottoposto il gruppo Brainil si è dimostrato efficace nel ridurre il valore misurato dell'IC. Al contrario, il trattamento al quale è stato sottoposto il gruppo Controllo non si è dimostrato efficace nel ridurre il valore misurato dell'IC. Infatti, al

termine del trattamento (T1), la riduzione del valore dell'IC è risultata statisticamente significativa nel gruppo Brainil ( $p=0,024$ ; Fig. 4A) ma non è risultata significativa nel gruppo Controllo ( $p=0,076$ ; Fig. 4B). Confrontando le riduzioni del valore dell'IC che si sono verificate nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si nota il miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo che giustifica la differenza, statisticamente significativa, rilevata (Tab. VI). Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti nella norma al T1 rispetto al T0 ( $\% \text{ al T1} - \% \text{ al T0}$ ), emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1) il 35% dei soggetti del gruppo Brainil e il 30% dei soggetti del gruppo Controllo sono passati dai valori patologici dell'IC che presentavano al T0 ai valori normali presentati al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 5% ( $p=0,377$ ; Fig. 5). Al T1 tutti i pazienti trattati con Brainil hanno

**Tabella VI.** Mediane delle misure del valore dell'IC raccolte nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando le riduzioni del valore dell'IC ottenute nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva una riduzione più accentuata nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

Gruppo	T0 (mediana; min-max)	T1 (mediana; min-max)	T1-T0 (mediana; min-max)
Brainil	99,0 (77,0-185,0)	96,0 (77,0-113,0)	-3,5 (-85,0-29,0)
Controllo	105,5 (77,0-188,0)	99,0 (80,0-140,0)	-3,0 (-78,0-29,0)

**Figura 5.** Percentuali dei pazienti con valori dell'IC patologici o nella norma al T0 e al T1. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 5% a favore del gruppo Brainil ( $p=0,377$ ).



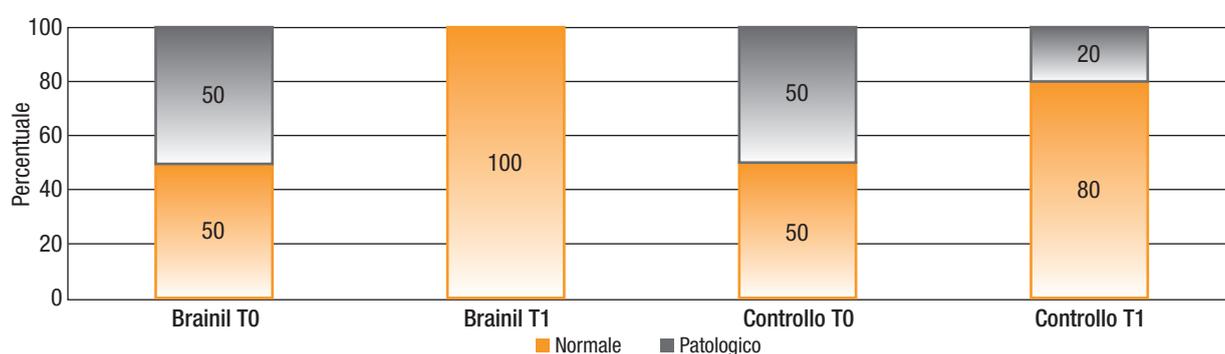
valori dell'IC nella norma mentre nel gruppo controllo il 15% dei pazienti mostra ancora valori dell'IC patologici.

### Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential (cVEMP)

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nel miglio-

rare l'esito del test cVEMP (gruppo Brainil:  $p=0,004$ ; gruppo Controllo:  $p=0,041$ ). Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti nella norma al T1 rispetto al T0 ( $\% \text{ al T1} - \% \text{ al T0}$ ) emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1) il 50% dei soggetti del gruppo Brainil e il 30% dei soggetti del gruppo Controllo sono passati dalla condizione patologica,

**Figura 6.** Percentuale dei pazienti in condizioni patologiche o nella norma al T0 e al T1 secondo la valutazione per mezzo del cVEMP. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 20% a favore del gruppo Brainil ( $p=0,167$ ).



valutata per mezzo del cVEMP, che presentavano al T0 alla condizione normale presentata al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 20% ( $p=0,167$ ; Fig. 6). Al T1 tutti i pazienti trattati con Brainil risultano nella norma mentre nel gruppo Controllo il 20% dei pazienti mostra ancora una condizione patologica.

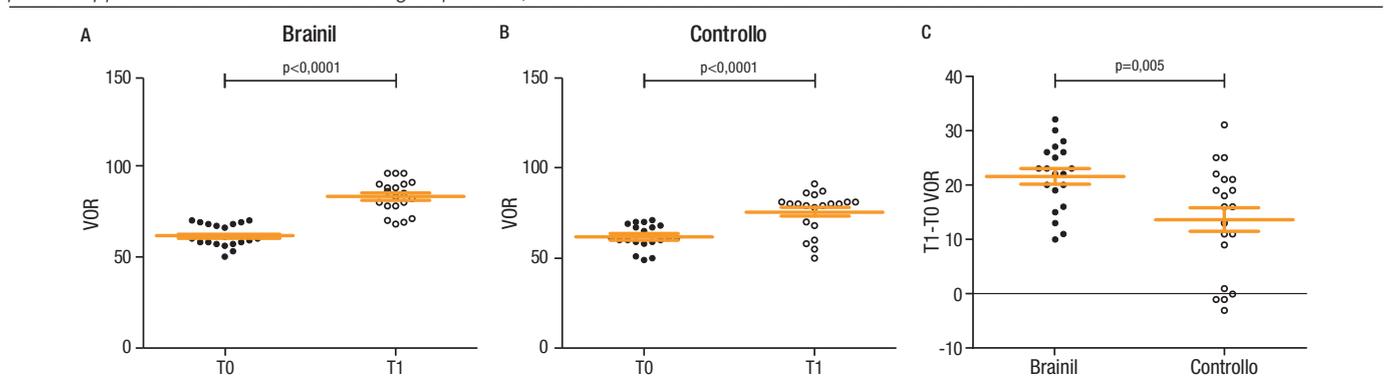
### Video Head Impulse Test (vHIT)

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nell'incrementare il guadagno del VOR. Infatti, al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'incremento del guadagno del VOR rispetto al T0 è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil ( $p<0,0001$ ; Fig. 7A), sia nel gruppo Controllo ( $p<0,0001$ ; Fig. 7B). Confrontando gli incrementi del guadagno del VOR ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si nota un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo e la differenza è statisticamente significativa ( $p=0,005$ ; Tab. VII; Fig. 7C).

Al T0 il 100% dei pazienti dei due gruppi di trattamento presentava valori patologici del VOR. Al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'80% dei soggetti del gruppo Brainil e il 70% dei soggetti del gruppo Controllo sono passati dai valori patologici del VOR che presentavano al T0 ai valori normali presentati al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 10% ( $p=0,305$ ; Fig. 8).

Al T0 il 90% sia dei pazienti inclusi nel gruppo Brainil, sia dei pazienti inclusi nel gruppo Controllo presenta saccadi. Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti con assenza di saccadi al T1 rispetto al T0 ( $\% \text{ al T1} - \% \text{ al T0}$ ) emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'annullamento delle saccadi ha interessato il 75% dei soggetti del gruppo Brainil e il 65% dei soggetti del gruppo Controllo. La differenza tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 10% ( $p=0,314$ ; Fig. 9). Al T1 le saccadi risultano assenti nell'85% dei pazienti del gruppo Brainil e nel 75% dei pazienti del gruppo Controllo.

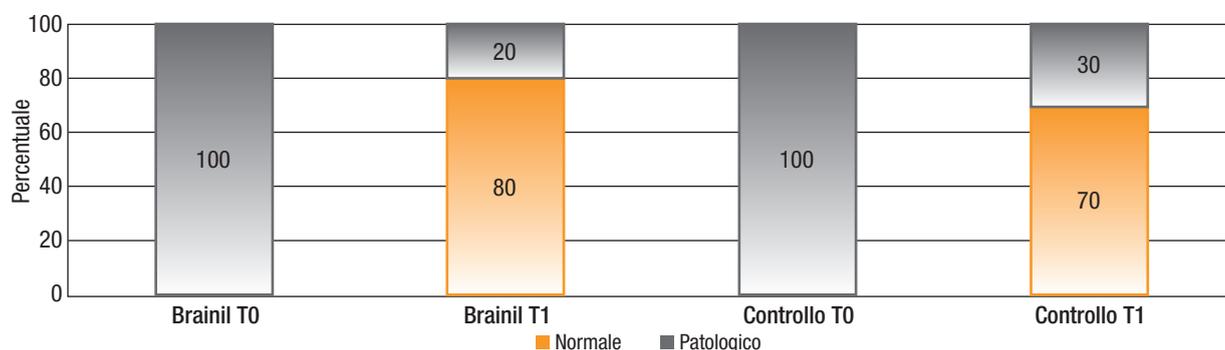
**Figura 7.** L'incremento del guadagno del VOR è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil (A) sia nel gruppo Controllo (B). Si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo. La differenza è statisticamente significativa (C). Nei grafici ogni pallino rappresenta il dato riferito a un singolo paziente, le linee arancio indicano la media  $\pm$  l'errore standard.



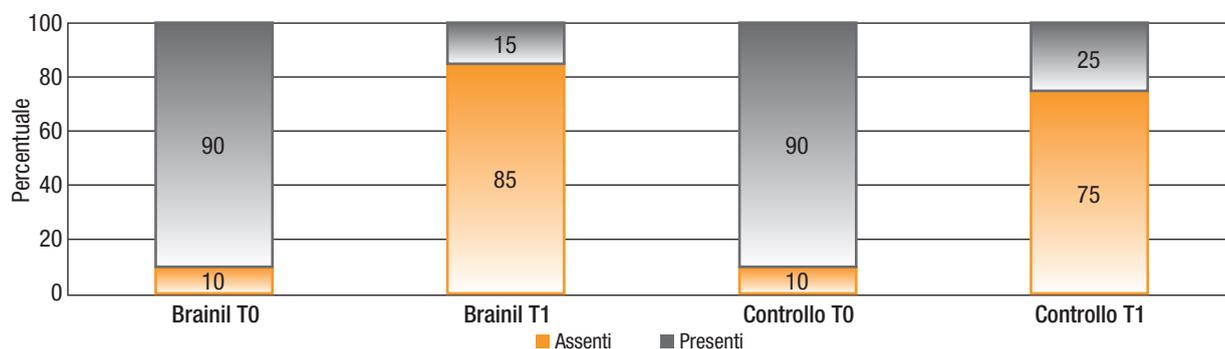
**Tabella VII.** Medie delle misure del guadagno del VOR raccolte nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando gli incrementi del guadagno del VOR ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo e tale differenza è statisticamente significativa ( $p=0,005$ ).

Gruppo	T0 (media+DS)	T1 (media+DS)	T1-T0 (media+DS)
Brainil	61,7 $\pm$ 6,1	83,3 $\pm$ 9,0	21,6 $\pm$ 6,1
Controllo	61,8 $\pm$ 6,6	75,5 $\pm$ 11,4	13,7 $\pm$ 10,0

**Figura 8.** Percentuale dei pazienti in condizioni patologiche o nella norma al T0 e al T1, sulla base della valutazione del guadagno del VOR. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 10% a favore del gruppo Brainil ( $p=0,305$ ).



**Figura 9.** Percentuali dei pazienti che presentano o meno saccadi al T0 e al T1. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 10% a favore del gruppo Brainil ( $p=0,314$ ).



### Questionario Dizziness Handicap Inventory – Italian adaptation (DHI-I)

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nel ridurre il punteggio del questionario DHI-I e quindi nel ridurre la disabilità percepita dai pazienti. Infatti, Dal T0 al T1 la riduzione del punteggio del questionario DHI-I è risultata statisticamente significativa sia nel gruppo Brainil ( $p<0,0001$ ; Fig. 10A), sia nel gruppo Controllo ( $p<0,0001$ ; Fig. 10B). Confrontando le riduzioni di punteggio del questionario ottenute nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo non si nota una differenza significativa ( $p=0,970$ ; Tab. VIII; Fig. 10C).

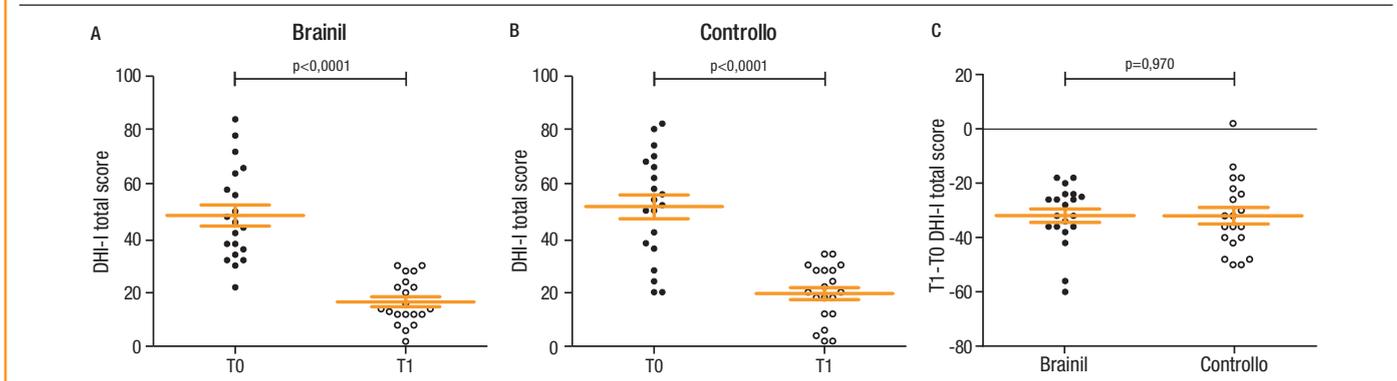
Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti con riduzione della disabilità percepita, valutata mediante il questionario DHI-I, al T1 rispetto al T0 ( $\% \text{ al T1} - \% \text{ al T0}$ ) emerge che

al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), il 90% dei soggetti del gruppo Brainil e l'80% dei soggetti del gruppo Controllo ha goduto di una riduzione della disabilità percepita. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti che hanno avuto una riduzione della disabilità percepita, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 10% ( $p=0,268$ ; Fig. 11). Al T1 il 100% dei pazienti trattati con Brainil non percepiscono disabilità o percepiscono una disabilità lieve, mentre nel gruppo controllo il 10% dei pazienti percepisce ancora una disabilità media.

### Effetti avversi

Durante l'intero periodo di trattamento nessun paziente ha manifestato effetti avversi attribuibili ai trattamenti e nessun paziente ha interrotto la terapia che gli era stata assegnata.

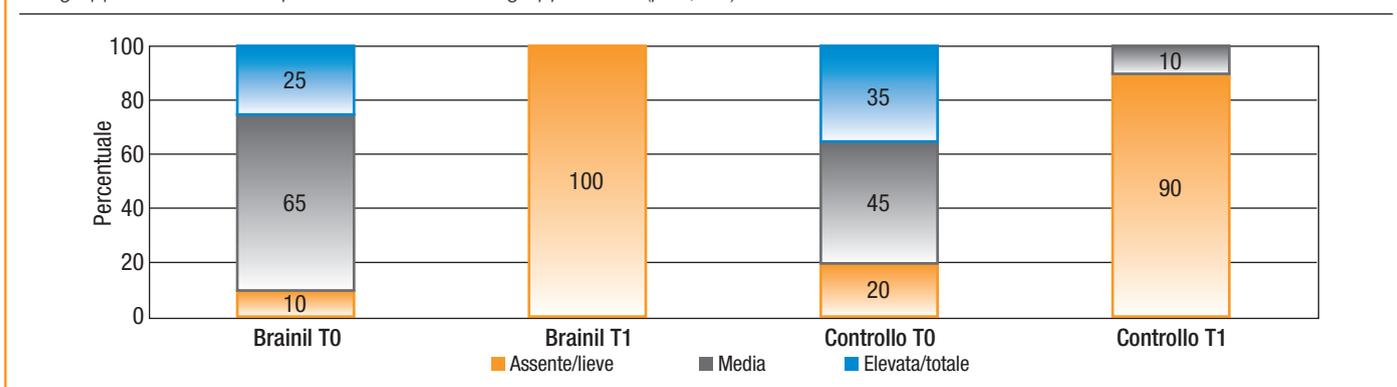
**Figura 10.** Le riduzioni dei punteggi del questionario DHI-I sono risultate statisticamente significative sia nel gruppo Brainil (A) sia nel gruppo Controllo (B). Non si osserva differenza tra i due gruppi (C). Nei grafici ogni pallino rappresenta il dato riferito a un singolo paziente, le linee arancio indicano la media  $\pm$  l'errore standard.



**Tabella VIII.** Medie dei punteggi del questionario DHI-I nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando le riduzioni dei punteggi ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo non si osserva differenza ( $p=0,970$ ).

Gruppo	T0 (media+DS)	T1 (media+DS)	T1-T0 (media+DS)
Brainil	48,5 $\pm$ 17,2	16,7 $\pm$ 8,4	-31,9 $\pm$ 11,2
Controllo	51,5 $\pm$ 19,3	19,5 $\pm$ 10,4	-32,0 $\pm$ 13,6

**Figura 11.** Percentuali dei pazienti che al T0 e al T1 percepiscono disabilità elevata o totale, disabilità media e disabilità lieve o assenza di disabilità, valutate per mezzo del questionario DHI-I. La differenza tra le percentuali dei pazienti che hanno avuto una riduzione della disabilità percepita nei due gruppi di trattamento è pari al 10% a favore del gruppo Brainil ( $p=0,268$ ).



## Discussione

Durante la fase acuta di una lesione a carico dell'apparato vestibolare, il quadro clinico è dominato dalla vertigine. In una

fase successiva, qualora il paziente non sia stato prontamente e adeguatamente inquadrato dal punto di vista diagnostico e terapeutico, in soggetti predisposti, persiste il disequilibrio e la sua cronicizzazione trova la base più profonda nella nuova rappresentazione mentale che ha il paziente dello spazio

circostante. Ciò può portare ad un'alterazione dell'autocoscienza corporea per un'erronea percezione della propria posizione nello spazio, del movimento e della posizione degli oggetti memorizzati e per un calcolo erroneo delle distanze lineari ed angolari. In Italia, l'epidemiologia delle lesioni a carico dell'apparato vestibolare descrive un'incidenza di circa il 5,5% (circa 3.300.000 persone), rappresentando il primo motivo di consulto medico specialistico ORL per il paziente con più di 75 anni (22).

Le lesioni a carico dell'apparato vestibolare necessitano di diagnosi e trattamento appropriati e tempestivi. Il DVA, definito come la perdita improvvisa della funzione di uno dei due apparati vestibolari periferici (o più raramente di entrambi), rappresenta una delle più frequenti patologie vestibolari periferiche.

Al momento attuale non emerge un unico, definito ed universalmente riconosciuto trattamento farmacologico del DVA, mentre la terapia fisica riabilitativa rappresenta un imprescindibile supporto al paziente nel recupero dell'integrità della sua funzione vestibolare.

Idealmente, la farmacoterapia vestibolare deve essere tesa, attraverso azioni molecolari specifiche e mirate, ad alleviare in modo significativo i sintomi della vertigine, a proteggere o riparare la rete sensoriale vestibolare alterata dalle condizioni patologiche e a promuovere la compensazione vestibolare, con l'obiettivo finale di migliorare la qualità di vita del paziente. Nel campo della farmacologia convenzionale devono ancora essere compiuti notevoli progressi per raggiungere questo obiettivo. La carenza di informazioni sull'eziologia dei disturbi vestibolari e sugli obiettivi farmacologici da modulare, nonché la sfida tecnica di indirizzare un farmaco nel sito più appropriato sono alcuni dei problemi fondamentali ancora da superare (23).

Un'interessante opportunità viene offerta dall'impiego di nutraceutici che coniugano azioni terapeutiche contestualizzabili nel trattamento del DVA con una considerevole sicurezza d'uso, che li rende particolarmente utili per terapie protratte nel tempo. Anche per quest'ultimo motivo, i nutraceutici sono generalmente graditi ai pazienti.

L'eziologia del DVA non è ancora stata definitivamente appurata ma si ipotizza che possa essere infettiva/infiammatoria, nei pazienti colpiti da infezioni virali, o ischemica, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. Basandosi su questi presupposti, un prodotto nutraceutico adatto al trattamento del DVA deve contenere ingredienti con tropismo

per i nervi e i vasi sanguigni che svolgano azione antinfiammatoria, antiossidante, proenergetica e globalmente protettiva e riparativa.

La carnitina svolge un ruolo chiave nel metabolismo intermedio poiché consente la normale funzione mitocondriale e l'adeguato rifornimento energetico cellulare grazie alla capacità di trasportare gli acidi grassi a catena lunga dal citosol alla matrice mitocondriale, dove avviene la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi (24). I danni mitocondriali o le mutazioni del DNA mitocondriale sono stati associati ad una varietà di disturbi dell'orecchio interno, tra i quali anche la perdita dell'udito causata da un trauma acustico. La L-acetilcarnitina migliora la produzione di energia mitocondriale, ripristina i livelli di cardiolipina e carnitina che risultano impoveriti in modo critico nei tessuti sottoposti a stress ossidativo. Inoltre, l'L-acetilcarnitina può migliorare l'attività di alcuni enzimi respiratori mitocondriali, migliorare la trascrizione del DNA mitocondriale, ripristinare il trasporto dei metaboliti mitocondriali e favorire la protezione dell'integrità della membrana mitocondriale. È stato dimostrato che la somministrazione sistemica di L-acetilcarnitina riduce drasticamente la perdita dell'udito indotta sperimentalmente (25). Altre funzioni da tempo comprovate della carnitina sono la conservazione dell'integrità della membrana cellulare, la stabilizzazione del fisiologico rapporto tra il coenzima A e l'acetil-CoA nei mitocondri e la riduzione della produzione di lattato (24). La L-acetilcarnitina svolge inoltre azione antinfiammatoria, che si manifesta a livello sistemico con una significativa riduzione del livello della proteina C reattiva a seguito di supplementazione orale (26). La supplementazione orale di L-acetilcarnitina determina, a carico dei vasi sanguigni, una chiara azione antinfiammatoria (27), associata ad una significativa azione antiossidante. Quest'ultima azione comporta la riduzione dei marcatori dello stress ossidativo e l'incremento degli enzimi antiossidanti (28).

L'estratto di *Ginkgo biloba* migliora il flusso sanguigno sia a livello cerebrale, sia a livello vestibolare (29,30) mediante il miglioramento dell'emoreologia (31). Il ginkgolide B, contenuto nell'estratto di *Ginkgo biloba* è un antagonista del fattore attivante le piastrine (PAF) noto mediatore fosfolipidico prodotto da numerose cellule infiammatorie e implicato nell'aggregazione piastrinica, nella formazione di trombi, negli stadi iniziali dell'aterogenesi e nell'alterazione della permeabilità capillare (32). L'estratto di *Ginkgo biloba* migliora la plasticità neuronale (33), la funzione mitocondriale

e il metabolismo energetico (34) e sembra inoltre regolare il consumo di glucosio, determinando un aumento dei livelli cellulari di ATP (35). Inoltre, l'estratto di *Ginkgo biloba* ha effetto antiossidante e protegge i neuroni e i vasi sanguigni dal danno ossidativo (36). Infine, i ginkgolidi inibiscono la liberazione di cortisolo in risposta allo stress, provocando una diminuzione dell'espressione del recettore periferico per le benzodiazepine a livello della corteccia surrenalica (34). La sua efficacia nel trattamento delle vertigini, sia di origine vestibolare, sia di origine non vestibolare è stata dimostrata anche per mezzo di studi randomizzati, controllati con placebo (37). In uno studio clinico randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo l'estratto di *Ginkgo biloba* si è dimostrato efficace quanto la betaistina nel trattamento delle sindromi vertiginose di varia origine (38).

La vitamina B12 è coinvolta in molti eventi cellulari fondamentali, come la sintesi del DNA. La sua carenza influenza negativamente il metabolismo dell'acido folico e provoca l'innalzamento dei livelli di omocisteina, rappresentando un importante fattore di rischio per iperomocisteinemia, aterosclerosi e malattie cardiovascolari. L'equilibrio ossidativo nei tessuti si interrompe nelle condizioni di iperomocisteinemia e aumenta il danno ossidativo. La vitamina B12 è anche nota per essere coinvolta nella mielinizzazione e nella rigenerazione dei nervi. La sua carenza provoca vari deficit neurologici che sono stati dimostrati sia negli studi sull'uomo che nella ricerca di base. Inoltre, ci sono studi che dimostrano che la rigenerazione neuronale è più significativa quando si raggiungono, per mezzo della somministrazione di vitamina B12, livelli plasmatici di tale vitamina superiori a quelli fisiologici (39).

I dati disponibili in letteratura suggeriscono pertanto che l'L-acetilcarnitina, l'estratto di *Ginkgo biloba* e la vitamina B12 rappresentano validi supporti nella terapia dei pazienti affetti da patologie appartenenti alla sfera vestibolare. L'ipotesi che è stata formulata nel presente studio è che la somministrazione del nutraceutico testato (Brainil), che contiene queste tre sostanze, in associazione alla terapia fisica riabilitativa vestibolare, possa favorire il successo della stessa terapia riabilitativa vestibolare.

Lo studio si presenta come uno studio pilota al fine di verificare l'adeguatezza del progetto e ricavare informazioni che permettano di determinare la grandezza del campione statistico necessario per verificare la significatività dei risultati ottenuti. In questo studio pilota, i risultati ottenuti paiono sostenere

favorevolmente l'ipotesi formulata: emerge infatti che l'incremento dell'IR risulta statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento, ma nel gruppo Brainil il rientro nei valori normali riguarda un numero superiore di pazienti rispetto al gruppo Controllo, con una differenza tra i due gruppi che è al limite della significatività statistica. La riduzione dell'IC risulta statisticamente significativa solo nel gruppo Brainil, mostrando la superiorità dell'associazione Brainil e riabilitazione vestibolare, rispetto alla sola riabilitazione vestibolare. Il rientro nei valori normali del cVEMP interessa un maggior numero di pazienti del gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

L'incremento nel guadagno del VOR è statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento, ma l'effetto nel gruppo Brainil è risultato statisticamente superiore a quello ottenuto nel gruppo Controllo. Il rientro nella norma dei valori del VOR riguarda un maggior numero di pazienti nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo. Anche l'annullamento delle saccadi ha riguardato un maggior numero di pazienti del gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo. Infine, l'esito del questionario DHI-I mostra un miglioramento statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento ma la disabilità percepita al termine del trattamento appare complessivamente inferiore nei pazienti del gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

Come si può notare, diversi valori ottenuti dalla comparazione dei due gruppi di pazienti esaminati mostrano un andamento più favorevole grazie all'impiego di Brainil. È facilmente intuibile che tali differenze potrebbero diventare ancora più nette con l'incremento del numero di pazienti dei due gruppi sottoposti al confronto.

## Conclusioni

L'insieme dei dati presenti in letteratura consente di affermare che il trattamento dei disturbi dell'apparato vestibolare mediante gli ingredienti presenti nella composizione di Brainil possa determinare effetti benefici. I risultati del presente studio sembrano confermare l'ipotesi formulata: la combinazione dell'assunzione di Brainil e della riabilitazione vestibolare pare determinare un'azione sinergica tra le due soluzioni terapeutiche, utile per migliorare i risultati clinici. Infatti, i risultati del presente studio pilota, parzialmente condizionati da un basso numero di pazienti trattati, mostrano un effetto significativamente superiore grazie all'utilizzo del composto

a base di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba* e vitamina B12 (Brainil), in associazione alla terapia fisica riabilitativa vestibolare, nel recupero quantitativo del guadagno del VOR e nella normalizzazione dei parametri stabilometrici (indice di interferenza cervicale) e una tendenza a determinare effetti clinici superiori nella valutazione degli altri parametri, rispetto alla sola terapia fisica riabilitativa.

Il paziente affetto da DVA presenta un quadro clinico che necessita di una corretta e tempestiva diagnosi differenziale, poiché quadri clinici simili possono avere eziologie differenti, talora molto gravi. La terapia fisica riabilitativa fornisce un imprescindibile supporto al paziente nel recupero della sua

funzione vestibolare. L'associazione della somministrazione di Brainil alla terapia vestibolare appare favorevole allo scopo di indurre un ulteriore miglioramento dei risultati ottenibili mediante la sola riabilitazione vestibolare.

Il trattamento con Brainil protratto per 90 giorni consecutivi non ha indotto alcun effetto avverso nei pazienti e nessun paziente ha interrotto l'assunzione del prodotto, confermando l'elevata tollerabilità del prodotto.

Si auspica per il prossimo futuro un incremento quantitativo e qualitativo dei dati preliminari ottenuti fino ad oggi, con l'obiettivo di offrire un supporto sempre più completo al trattamento globale dei pazienti affetti da DVA.

## Bibliografia

1. Furuta Y, Takasu T, Fukuda S, Inuyama Y, Sato KC, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human vestibular ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;503:85-89.
2. Hirata Y, Gyo K, Yanagihara N. Herpetic vestibular neuritis: an experimental study. *Acta Otolaryngol* 1995;Suppl 519(Suppl):93-96.
3. Gacek R, Gacek M. The three faces of vestibular ganglionitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:103-114.
4. Theil D, Arbusow V, Derfuss T et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 2001;11:408-413.
5. Baloh RW, Ishyama A, Wackym PA, Honrubia V. Vestibular neuritis: clinical-pathologic correlation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:586-592.
6. Chung JH, Lee SH, Park CW, Jeong JH, Shin JH. Clinical Significance of Arterial Stiffness and Metabolic Syndrome Scores in Vestibular Neuritis. *Otol Neurotol* 2017;38(5):737-741.
7. Sekitani T, Imate Y, Noguchi T, Inokuma T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 503:9-12.
8. Adamec I, Krbot Skoric M, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci* 2015;36:91-95.
9. Theil D, Arbusow V, Derfuss T et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 2001;11:408-413.
10. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline: from the American Physical Therapy Association Neurology section. *J Neurol Phys Ther* 2016;40:124-155.
11. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, Mielczarek MM, Moschner C. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosom Med* 2007;69:700-707.
12. Godemann F, Siefert K, Hantschke-Bruggemann M, Neu P, Seidl R, Strohle A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis: anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res* 2005;39:529-534.
13. Bergenius J, Perols O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:895-899.
14. Herdman S, Whitney S. Physical therapy treatment of vestibular hypofunction. In: Herdman S, Clendaniel RA, editors. *Vestibular rehabilitation*. Philadelphia: F.A. Davis; 2014. pp. 394-431.
15. Lacour M, Tighilet B. Plastic events in the vestibular nuclei during vestibular compensation: the brain orchestration of a "deafferentation" code. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:19-35.
16. Deveze A, Bernard-Demanze L, Xavier F et al. Vestibular compensation and vestibular rehabilitation. Current concepts and new trends. *Neurophysiol Clin* 2014;44(1):49-57.
17. Marioni G, Fermo S, Zanon D, Broi N, Staffieri A. Early rehabilitation for unilateral peripheral vestibular disorders: a prospective, randomized investigation using computerized posturography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:425-435.
18. Teggi R, Caldirola D, Fabiano B, Recanati P, Bussi M. Rehabilitation after acute vestibular disorders. *J Laryngol Otol* 2009;123:397-402.
19. Venosa AR, Bittar RS. Vestibular rehabilitation exercises in acute vertigo. *Laryngoscope* 2007;117:1482-1487.
20. Kammerlind AS, Ledin TR, Odkvist LM, Skargren EI. Effects of home training and additional physical therapy on recovery after acute unilateral vestibular loss: a randomized study. *Clin Rehabil* 2005;19:54-62.
21. Tøkle G, Mørkved S, Bråthen G, Gøplen FK, Salvesen Ø, Arnesen H, Holmeslet B, Nordahl SHG, Wilhelmsen KT. Efficacy of Vestibular Rehabilitation Following Acute Vestibular Neuritis: A Randomized Controlled Trial. *Otol Neurotol* 2020;41(1):78-85.
22. Marcelli V. *Vestibologia clinica. Casi clinici e test diagnostici*. Edizioni Materia Medica. Pavia 2013.
23. Chabbert C. Principles of vestibular pharmacotherapy. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:207-18.
24. Gnoni A, Longo S, Gnoni GV, Giudetti AM. Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules* 2020;25(1). pii: E182.
25. Kopke RD. Pharmacological approaches to the prevention and treatment of cochlear injury due to noise. *Audiological Medicine* 2007;5(1):66-80.
26. Sahebkar A. Effect of L-carnitine Supplementation on Circulating C-reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Biochem* 2015;34(2):151-159.
27. Aldemir M, Pektas MB, Parlak AI et al. L-Carnitine Supplementation Reduces Short-Term Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Int Surg* 2015;100(7-8):1160-1168.
28. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2014;13:79.
29. Heiss WD, Zeiler K. Medikamentöse Beeinflussung der Hirndurchblutung [The influence on drugs on cerebral blood flow]. *Pharmakotherapie* 1978;1(3):137-144.
30. Maass B, Silberzahn J, Simon R. Zur Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt (Tebonin) auf die Wasserstoff-Auswaschvorgänge an der Cochleabasis unter hypotensiver Ischämie. *Extracta Otorhinolaryngologica* 1987;9(5):169-172.
31. Huang S, Jeng C, Kao S, Yu JJ, Liu D. Improved haemorrhological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Deutsches Arzteblatt International* 2004;23(4):615-621.
32. Smith PF, MacLennan K, Darlington CL. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 1996;50:131-139.
33. Tchanchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y, Luo Y. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *TheFASEB Journal* 2007;21(10):2400-2408.
34. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacological Research* 2007;56(6):493-502.
35. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets* 2000;1(1):25-58.
36. Abdel-Wahab BA, Abd El-Aziz SM. Ginkgo biloba protects against intermittent hypoxia-induced memory deficits and hippocampal DNA damage in rats. *Phytomedicine* 2012;19(5):444-450.
37. Hamann KF. Ginkgo special extract EGb 761 in vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebocontrolled clinical trials. *The Internet Journal of Otorhinolaryngology* 2007;6(2):258-263.
38. Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of Vertigo: A Randomized, DoubleBlind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract EGb 761 and Betahistine. *Int J Otolaryngol* 2014;2014:682439.
39. Sahin MM, Ugur MB, Karamert R et al. Evaluation of Effect of Garlic Aged Extracts and Vitamin B12 on Noise-Induced Hearing Loss. *Noise Health*. 2018;20(97): 232-239.





## UNA MOLTEPLICITÀ DI EFFETTI POSITIVI<sup>1</sup>

- **Antiaterogeno<sup>2</sup>**
  - **Antitrombotico<sup>2</sup>**
    - **Profibrinolitico<sup>2</sup>**
      - **Antiedemigeno<sup>2</sup>**

**NEOPHARMED  
GENTILI**



1. Tufano A et al. Int J Vasc Med 2010; 2010: 390643

2. PRISMA® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

## NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

## NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2020 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: [amministrazione@medizioni.it](mailto:amministrazione@medizioni.it)

