



40%
CREDITO D'IMPOSTA
INDUSTRIA 4.0

ULTIMO ANNO
PER USUFRUIRE
DEL CREDITO
D'IMPOSTA
4.0



40%
CREDITO D'IMPOSTA
INDUSTRIA 4.0

+

45%
CREDITO D'IMPOSTA
MEZZOGIORNO



Perché  MedyBOX

-  **L'unico con 5 anni di garanzia**
-  Oltre 100 prodotti a vetrina
-  **L'unico con profondità 48 cm**
-  Servizio tutto compreso
-  Disponibile in vari modelli
-  Assistenza dedicata
-  Vendite sempre sotto controllo
-  Personalizzabile nella grafica
-  App dedicata
-  Assistenza pratiche burocratiche

**GARANZIA
5 ANNI**



MedyLOCKER

Perché  MedyLOCKER

-  Stand Alone
-  Integrato con MedyBox
-  **Anche refrigerato***
-  Ritiro fuori orario H24
-  Sistema prenota & ritira
-  » Con profondità 68 e 48 cm
-  Da 5 a 48 cassette
-  App clienti dedicata



Contatti: 02 66800554 - info@medybox.it - www.medybox.it



AZITROMICINA NEL COVID-19



di **Alessandro Fornaro**,
giornalista e farmacista

La recente carenza di farmaci a base di azitromicina riporta al centro del dibattito l'utilizzo di questo antibiotico nelle fasi precoci dell'infezione virale. Non solo l'Aifa, ma altre autorità internazionali hanno da subito sconsigliato l'utilizzo del macrolide, se non in caso di necessità di una terapia antibatterica specifica. Ma allora, perchè il medicinale ha continuato ad essere prescritto in maniera così copiosa fino ai giorni nostri?

È cosa nota fin dai primi studi universitari che abbiamo condotto per diventare farmacisti che la terapia antibiotica non ha, di per sé, alcuna efficacia sul contrasto alle infezioni virali. Può, al contrario, risultare molto utile quando all'infezione virale si andasse a sovrapporre un'infezione batterica con il rischio di un peggioramento del quadro clinico. Fino a qua, la teoria risulta semplice e, del resto, i protocolli ministeriali hanno sempre indicato come "non raccomandato" l'utilizzo degli antibiotici per il trattamento del Covid-19.

Attorno alle circolari ministeriali che hanno indicato i protocolli di cura si stanno tuttora vedendo discussioni, procedimenti legali e battaglie ideologiche sulle quali, in questa sede, non vogliamo entrare.

In realtà, dietro la poco felice espressione "paracetamolo e vigile attesa" vi erano linee guida più estese, che hanno da subito previsto, per la terapia sintomatica, anche l'utilizzo dei Fans, da sempre indicati come alternativa al paracetamolo. Tuttavia, vogliamo porre l'attenzione su un altro medicinale, largamente utilizzato e non previsto nei protocolli. Un medicinale tutt'ora oggetto di attenzioni terapeutiche tali da averne determinato, nelle scorse settimane, la scarsa disponibilità nei nostri canali distributivi: l'azitromicina.

LE PRIME INDICAZIONI E LE PRIME EVIDENZE

Leggendo oggi una review pubblicata il 17 aprile 2020 sulla rivista *Clinical Pharmacology and Therapeutics* da alcuni ricercatori della Pfizer Global Research and Development di New York, si possono cogliere alcuni spunti molto interessanti sulle prospettive che avrebbe avuto, nei mesi successivi, l'utilizzo di questa molecola nella cura del Covid-19. Prima di entrare nel merito di questa review, tuttavia, è bene richiamare un attimo la discussione che allora era in voga circa l'utilizzo dell'azitromicina in associazione all'idrossiclorochina, molecola che, come tutti ricordiamo, dopo un iniziale interesse ha subito sorti avverse e non è entrata nella pratica medica diffusa.

Ebbene, uno studio non randomizzato condotto a Marsiglia ai primissimi esordi della pandemia aveva suggerito che l'idrossiclorochina, utilizzata da sola o in combinazione con azitromicina, potesse ridurre il carico virale nei pazienti affetti da coronavirus.

Come ricorda anche la review dei ricercatori Pfizer, nello studio di Marsiglia azitromicina aveva dimostrato di implementare l'azione dell'idrossiclorochina, tanto che il piccolo campione di pazienti analizzati e che aveva ricevuto il doppio trattamento era risultato negativo al 100% al test PCR dopo sei giorni di trattamento, contro il 57% dei pazienti trattati con solo idrossiclorochina e il 12% del gruppo di controllo.

Queste evidenze erano interessanti, ma il campione era troppo piccolo.

Un successivo studio a braccio singolo dello stesso centro, condotto su 80 pazienti Covid-19 ha anch'esso dimostrato una caduta rapida nel carico virale a livello nasofaringeo testato da PCR nell'83% dei pazienti al giorno 7 e nel 93% al giorno 8 dopo assunzione congiunta di idrossiclorochina e azitromicina.

Partendo da queste evidenze francesi, e volendo vederci più a fondo, i ricercatori Pfizer di New York hanno voluto valutare in letteratura l'azione in vitro dell'azitromicina nella replicazione del Sars-cov2 e chiarirne i meccanismi d'azione.

Le prove in vitro presentate nella review suggeriscono che "azitromicina abbia, in effetti, attività antivirali, compresa l'attività contro la SARS-Cov-2, a concentrazioni che sono fisiologicamente ottenibili con dosi utilizzate per trattare le infezioni batteriche nel polmone".

Un meccanismo plausibile per le proprietà antivirali, hanno concluso i ricercatori, è il sequestro intracellulare del macrolide con conseguente aumento del pH endosomale e lisosomiale. "La mancanza di un ambiente acido ottimale a livello intracellulare potrebbe - sottolinea la review - attenuare la replica virale.

Questo meccanismo è simile a quello proposto per idrossiclorochina e potrebbe spiegare come i due farmaci possono agire in modo complementare per inibire la replicazione virale".

In conclusione alla loro pubblicazione, gli autori, nell'aprile del 2020, affermarono: "la letteratura presentata qui fornisce un fondamento per lo studio di azitromicina combinata con idrossicicloschina in studi clinici potenziali randomizzati o altri metodi di controllo definiti a priori per il trattamento di Covid-19 che valutano i risultati clinici, oltre a riduzioni del carico virale". La storia, tuttavia, ha dato un verdetto diverso e uno dei due farmaci oggetto delle attenzioni iniziali si è perso per strada. Ma non l'azitromicina, che ha continuato ad essere prescritta ed in maniera davvero diffusa.

NESSUNA SORPRESA

In realtà, che l'azitromicina fosse utile a livello respiratorio non solo per la sua consolidata azione antibatterica, ma anche per una riconosciuta, sebbene non del tutto compresa, attività antivirale, era cosa già nota in letteratura. Ne è prova l'articolo pubblicato nel 2010 dalla rivista *European Respiratory Journal* dal titolo "Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells" nel quale si è studiata l'azione antivirale a livello delle cellule epiteliali del tessuto bronchiale dei macrolidi. Come ricorda l'abstract

dell'articolo, "le prove precedenti suggeriscono che gli antibiotici macrolidi hanno effetti antinfiammatori e antivirali; tuttavia, il

meccanismo è sconosciuto". I ricercatori hanno quindi studiato il potenziale antirinovirale dei macrolidi. Le cellule epiteliali bronchiali umane primarie sono state pretrattate con i macrolidi azitromicina, eritromicina e telitromicina e infettati da rinovirus. Successivamente è stata misurata l'espressione dell'mRNA dei geni antivirali (per l'interferone) e citochine proinfiammatorie (interleuchina 6 e 8) e sono stati misurati la replicazione e il rilascio del rinovirus. "Azitromicina, ma non eritromicina o telitromicina, ha

aumentato significativamente l'espressione di mRNA genica per l'interferone e la produzione proteica. Inoltre, azitromicina ha ridotto significativamente la replica e il rilascio del rinovirus. In conclusione, i risultati dimostrano che l'azitromicina ha un'attività antirinovirale nelle cellule epiteliali bronchiali e, durante l'infezione del rinovirus, aumenta la produzione di geni stimolati da interferone".

Esisteva, quindi, già ad inizio pandemia, una letteratura che poteva fare ritenere ai medici, a seconda delle situazioni cliniche che avevano di fronte, utile prescrivere azitromicina in presenza di infezioni virali, non solo come prevenzione ad eventuali sovrainfezioni batteriche, ma proprio per una presunta azione antivirale diretta. Se tali evidenze di letteratura fossero o meno sufficientemente forti non sta a noi dirlo. Tuttavia esistevano e hanno reso plausibile un ricorso a questo specifico antibiotico. Un utilizzo che, invero, continua fino ai giorni nostri e sembra avere preso forza con il trascorrere del tempo.

LE PRECISAZIONI DELLE AUTORITÀ

Per fare chiarezza sulla questione, alcuni ricercatori dell'università di Messina hanno pubblicato, nell'agosto del

2020, un articolo dal titolo "Azithromycin in Covid-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidences and prescri-

bing guidelines" nel quale sottolineavano che "esistono prove deboli sugli effetti antivirali e immunomodulanti dell'azitromicina, che peraltro non si basano specificatamente su studi condotti in pazienti Covid-19. Pertanto, questo antibiotico dovrebbe essere considerato solo come trattamento empirico della polmonite acquisita dalla Comunità (PAC), sebbene non tutte le linee guida di trattamento attuali siano d'accordo". Infatti, concludeva la review, "dopo le aspettative iniziali, le prove più recenti hanno riportato gravi

Intimo Softcare®

DETERGENTE DELICATO SPECIALE
UTILIZZABILE ANCHE IN CASO DI IRRITAZIONI ASPECIFICHE



Per te, con te, ogni giorno...

IN FARMACIA

L'Intimo Softcare è un detergente intimo speciale, senza profumazione, assolutamente innovativo e primogenito di una nuova famiglia di detergenti «filmogeni» basati sui derivati del glucosio (caprylyl/capryl glucoside, hydroxyethylcellulose), in grado di svolgere una delicata azione detergente e protettiva su cute e mucose.

Vi è un solo tensioattivo, il caprylyl/capryl glucoside, assolutamente non aggressivo e impiegato alla minima dose, caratterizzato da un equilibrato potere detergente anche in acque dure; la camomilla (cha-

momilla recutita water) svolge un'azione decongestionante e deodorante, l'elastina marina (hydrolyzed elastin) è protettiva ed eutrofica. La cellulosa (hydroxyethylcellulose) è un derivato del glucosio che, dopo evaporazione dell'acqua, si deposita sulla pelle e sulle mucose, proteggendole con un sottile strato filmogeno.

Pertanto è indicato per la detersione della mucosa ano-genitale sia in soggetti che non tollerano i comuni detergenti intimi, sia per l'igiene intima di neonati, lattanti e bambini.

problemi di sicurezza sull'uso di idrossiclorochina o cloroquina con Azitromicina per il trattamento dei pazienti Covid-19, poiché tutti questi farmaci hanno un potenziale aritmogenico". Nonostante queste indicazioni, in molti paesi del mondo si è continuato a prescrivere questa combinazione farmaceutica e, in Italia, anche una volta abbandonata la idrossiclorochina, non si è mai smesso di prescrivere azitromicina. Come la ricorda la pubblicazione dei ricercatori di Messina, "l'Organizzazione mondiale della sanità non ha formulato raccomandazioni per l'uso di azitromicina con idrossiclorochina o cloroquina come trattamento per Covid-19, ma alcune organizzazioni nazionali hanno assunto una posizione diversa, raccomandandolo come trattamento in prima linea. Diverse società scientifiche, incluso l'American College of Cardiology, hanno ammonito sui rischi di questo trattamento in considerazione della mancanza di prove riguardanti i suoi benefici".

In una circolare pubblicata da Aifa a fine 2020 si legge: "Come regola generale, si ricorda che l'utilizzo di antibiotici non è mai raccomandato per trattare le infezioni virali. In corso di infezione virale, il ricorso a tali farmaci può essere considerato solo quando la persistenza della sintomatologia è superiore alle 48-72 ore e il quadro clinico fa sospettare la presenza di una sovrainfezione batterica o quando l'infezione batterica è dimostrata da un esame colturale.

La mancanza di un solido rationale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da Sars Cov-2 non consentono di raccomandare in tali pazienti l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina.

Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future".

Fin qui è tutto chiaro; e le indicazioni Aifa di fine 2020 si basavano sulle conoscenze pregresse condivise dalla maggior parte del mondo scientifico.

Tutto talmente lineare che, a distanza di più di un anno da queste indicazioni sorge spontaneo chiedersi come mai questo antibiotico sia così frequentemente prescritto da risultare mancante. Tante sovrainfezioni batteriche legate alla omicron?

O c'è dell'altro?

LE ULTIME, SUGGESTIVE, IPOTESI

Forse, accanto alle (poche) evidenze più datate rispetto ad una sua presunta azione antivirale, alcune delle quali abbiamo riportato a titolo esemplificativo, al diffuso utilizzo del macrolide nella terapia dell'infezione da Sars-cov2 contribuiscono anche nuove ipotesi.

Queste teorie fanno riferimento ad un presunto ruolo di una componente batterica nella replicazione del virus, anche a livello intestinale.

Ne parla un controverso studio consultabile su

Pubmed e riportato di recente da alcune testate giornalistiche italiane. Alcuni ricercatori parlano di una caratteristica capacità "batteriofaga" del virus, capace di "co-

lonizzare alcune cellule batteriche" e replicarsi al loro interno.

I batteri danneggiati produrrebbero, secondo questa teoria da molti esperti definita "una bufala", tossine in grado di aggravare la sintomatologia.

Altre ipotesi sostengono che a livello bronchiale avvenga una sorta di trasporto virale favorito dalla presenza di una certa carica batterica che fungerebbe, per dirla in maniera semplice, da autobus per trasportare il virus e favorirne la replicazione.

Si tratta di ipotesi suggestive, che ovviamente richiedono di essere confermate e che, unite alla crescente assenza del farmaco di riferimento nei canali distributivi, hanno fatto sì che si riparlasse

SORGE SPONTANEO CHIEDERSI COME
MAI QUESTO ANTIBIOTICO SIA COSÌ
FREQUENTEMENTE PRESCRITTO DA RISULTARE
MANCANTE. TANTE SOVRAINFEZIONI
BATTERICHE LEGATE ALLA OMICRON? O C'È
DELL'ALTRO?

della questione, con una nuova e forte stigmatizzazione da parte delle autorità istituzionali e dei mass media all'utilizzo di questo medicinale.

In un recente comunicato stampa (n. 682 del 13 gennaio 2022) Aifa ha affermato che "dalle verifiche effettuate, la carenza attuale del medicinale non deriva da esportazioni o altre anomalie distributive, ma dalla prescrizione del farmaco al di fuori delle indicazioni previste" aggiungendo che "come ampiamente dimostrato da numerosi e ben condotti studi clinici pubblicati sulle migliori riviste internazionali, non vi è alcuna evidenza che l'utilizzo dell'azitromicina abbia un effetto protettivo sulla evoluzione di COVID-19, né in termini di riduzione della trasmissione, né dei tempi di guarigione, o della mortalità. Esistono evidenze chiare e inequivocabili per non utilizzare più in alcun modo azitromicina o altri antibiotici nel trattamento del COVID-19, come chiaramente indicato da tutte le linee-guida internazionali per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2".

A termine del comunicato, l'Agenzia ha richiamato tutti, prescrittori e cittadini, alla responsabilità di usare le terapie antibiotiche solo ove indicate: "Utilizzare gli antibiotici con attenzione e prudenza deve essere un impegno e un dovere per tutti, dai professionisti sanitari alla popolazione generale, come principale arma di contrasto al problema della resistenza agli antibiotici che rappresenta, anch'essa oltre al COVID-19, una delle sfide principali a livello globale sia per la sanità che per l'ecosistema in generale".

Da un lato, quindi, continuiamo ad osservare l'elevatissimo ricorso prescrittivo del macrolide in presenza di infezione da sars-cov2; dall'altro lato prendiamo atto dei continui richiami delle autorità ad un uso "razionale".

In mezzo, gli studi clinici che si rincorrono, come quello del 20 gennaio 2022 dal titolo "Arrhythmogenic mechanisms of interleukin-6 combination with hydroxychloroquine and azithromycin in inflammatory diseases" nel quale alcuni ricercatori cinesi hanno riportato all'attenzione l'utilizzo di idrossiclorochina e azitromicina, ricordando che, seppure è vero che l'utilizzo

combinato di questi farmaci aumenta il rischio di aritmie, tuttavia l'infiammazione causata dal covid conferisce un rischio per l'aritmia ancora maggiore rispetto alla terapia combinata di questi due farmaci.

Questo rischio potrebbe essere ridotto dal tocilizumab, un farmaco monoclonale che va ad inibire l'interleuchina-6. Insomma, la partita non sembra del tutto chiusa, almeno tra le differenti anime della ricerca.

Questa vicenda, come diverse altre legate alla terapia ideale per il covid-19, dimostra che occorre ancora tempo per fare chiarezza.

Nel frattempo, che fare?

Da farmacisti, non possiamo fare altro che informarci nella maniera più ampia possibile, monitorare il corretto utilizzo del farmaco laddove prescritto e scoraggiarne un eventuale utilizzo fai da te.

Una attenzione che dobbiamo avere rispetto all'uso improprio di qualsiasi altro antibiotico, vista la crescente preoccupazione attorno ai fenomeni della resistenza.

Nel frattempo, aspettando che la comunità scientifica porti una chiarezza definitiva sulla questione dell'utilizzo dell'azitromicina nel covid e, più in generale, nelle infezioni virali respiratorie, consoliamoci con una buona notizia uscita in letteratura.

Un gruppo di ricercatori della Rockefeller University (USA) ha pubblicato sulla rivista Nature uno studio nel quale si documenta la sperimentazione in vivo di una sostanza, chiamata macolacina, prodotta naturalmente da ceppi batterici e che una volta purificata o sintetizzata, risulta efficace a largo spettro di azione anche nei confronti di infezioni da batteri multi-resistenti.

È davvero una buona notizia, visto che il problema principale che la farmacologia dovrà affrontare nei prossimi anni ruoterà proprio attorno alla questione della resistenza batterica agli antibiotici.

E qui, non basteranno le polemiche per trovare una soluzione.