



III Convegno Nazionale SITLaB
7 - 8 giugno 2025 - Chieti

SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



Alterazioni biochimiche indotte dall'utilizzo di carbamazepina (CBZ) e acido valproico (VPA)

Antonella Mele (1), Pietro Del Fine (2), Maria Luisa Paladini (1), Antonella Pico (1), Vincenzo Palumbieri (3), Floriano Indino (1)
1)U.O. Patologia Clinica e Microbiologia del P.O. "Vito Fazzi", ASL Lecce PUGLIA SALUTE; 2) Chieti; 3) Termoli

INTRODUZIONE

L'acido valproico (VPA) e la carbamazepina (CBZ) rappresentano due dei principali farmaci antiepilettici impiegati nella gestione delle epilessie generalizzate e parziali. L'acido valproico viene utilizzato principalmente nel trattamento dell'epilessia generalizzata o parziale, ma anche nel trattamento di malattie come [Sindrome di West](#), [Sindrome](#) di Lennox-Gastaut e nel trattamento degli episodi di [mania](#) dovuti a disturbo bipolare quando il [litio](#) è controindicato o non tollerato. La carbamazepina è un anticonvulsivante che trova impiego nel trattamento delle [crisi epilettiche](#), ma anche nel trattamento delle nevralgie del [trigemino](#) (azione [antidolorifica](#)) e di disturbi psichiatrici quali le manie (attività antimaniacale). Nonostante l'efficacia clinica, entrambi i farmaci sono noti per la loro potenziale tossicità, che si manifesta attraverso alterazioni biochimiche e citometriche. Questo studio, svolto presso l'Unità Operativa di Patologia Clinica dell'Ospedale "Vito Fazzi" di Lecce, ha l'obiettivo di valutare comparativamente le alterazioni biochimiche associate alla somministrazione di VPA e CBZ, con particolare attenzione agli indici epatici, emocromocitometrici, ai livelli di ammoniemia e alla funzionalità pancreatica.

OBIETTIVI

Il seguente studio si pone l'obiettivo di valutare e confrontare le alterazioni biochimiche indotte da CBZ e VPA; analizzare l'efficacia e la tossicità di entrambi i farmaci tramite parametri biochimici ed emocromocitometrici; fornire indicazioni per un monitoraggio clinico più efficace.

MATERIALI E METEODI

Lo studio è stato condotto presso l'Unità Operativa di Patologia Clinica dell'Ospedale "Vito Fazzi" di Lecce. Sono stati selezionati 66 pazienti, così suddivisi:

- 45 pazienti in terapia con acido valproico (VPA) con range terapeutico compreso tra 50 e 100 µg/mL;
- 21 pazienti in terapia con carbamazepina (CBZ) con range terapeutico compreso tra 4 e 12 µg/mL;

I pazienti provengono da diversi contesti assistenziali: Pronto Soccorso, Reparti di degenza e Utenza esterna tramite la Sala Prelievi del Laboratorio Analisi.



III Convegno Nazionale SITLaB
7 - 8 giugno 2025 - Chieti

SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



Metodiche analitiche

- **Dosaggio ematico dei farmaci (Carbamazepina e Acido Valproico):** I livelli plasmatici dei farmaci sono stati determinati mediante **metodo immunochimico (CMIA - Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)**, utilizzando la **strumentazione ARCHITECT plus Ci4100** della **Abbott**. Questo sistema consente una misurazione rapida e accurata delle concentrazioni terapeutiche e tossiche dei farmaci antiepilettici.
- **Dosaggio dei parametri biochimici (GOT, GPT, GGT, amilasi, lipasi):** Le analisi biochimiche sono state eseguite tramite metodologia **enzimatico-colorimetrica** con utilizzo della **piattaforma COBAS 8000** della **Roche Diagnostics**, che consente elevata automazione e standardizzazione dei test di chimica clinica.
- **Esame emocromocitometrico (emoglobina, piastrine, leucociti):** Il profilo emocromocitometrico è stato ottenuto mediante analizzatore ematologico **XN 1000** della **Sysmex (Dasit Group)**, con tecnologia a fluorescenza e flusso citometrico, che garantisce elevata precisione e affidabilità nella quantificazione delle componenti cellulari del sangue.

Parametri analizzati

Per ogni paziente sono stati raccolti e analizzati i seguenti parametri:

- **Funzionalità epatica:** GOT (AST), GPT (ALT), GGT;
- **Esame emocromocitometrico:** Emoglobina, piastrine, leucociti;
- **Ammoniemia:** come indicatore di potenziale intossicazione, soprattutto da acido valproico;
- **Funzionalità pancreatica:** Amilasi e lipasi;

Tutti i campioni ematici sono stati analizzati entro 2 ore dal prelievo per garantire la stabilità analitica dei parametri misurati, secondo le linee guida del laboratorio.

Parametro	Acido Valproico (n=45)	Carbamazepina (n=21)
Livelli oltre il range	1 (20 µg/mL)	1 (>12 µg/mL)
GGT elevata	10 (22%)	13 (62%)
GOT e GPT elevate	9 (20%)	0
Piastrinopenia	7 (15%)	5 (24%)
Emoglobina < 12 g/dL	10 (22%)	15 (71%)
Ammoniemia elevata	8 (18%)	0
Alterazioni pancreatiche	0	0
Nessuna alterazione	Dato non indicato	6 (29%)

RISULTATI

Acido Valproico (n = 45)

- Concentrazioni plasmatiche: 1 paziente con livelli > 100 µg/mL (120 µg/mL) e 2 pazienti al limite superiore (100 µg/mL);
- Alterazioni epatiche: 10 pazienti con GGT > 50 U/L di cui 8 con GOT e GPT > 45 U/L e 9 pazienti con GOT e GPT elevati;
- Esame emocromocitometrico: 7 pazienti con piastrinopenia (< 150 x10³/µL) e 10 pazienti con emoglobina < 12 g/dL;
- Ammoniemia: 8 pazienti con valori > 70 µmol/L
- Pancreas: nessun paziente con valori alterati di amilasi o lipasi

Carbamazepina (n = 21)

- Concentrazioni plasmatiche: 1 paziente con livelli > 12 µg/mL e 5 pazienti al limite superiore (12 µg/mL);
- Alterazioni epatiche: 13 pazienti con GGT elevata (> 50 U/L) e nessun paziente con GOT e GPT alterati;
- Esame emocromocitometrico: 5 pazienti con piastrinopenia e 15 pazienti con emoglobina < 12 g/dL;
- Ammoniemia e funzionalità pancreatica: nessuna alterazione significativa segnalata;
- Pazienti con esami biochimici nella norma: 6 pazienti.



III Convegno Nazionale SITLaB
7 - 8 giugno 2025 - Chieti

SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



DISCUSSIONE e CONCLUSIONE

Dall'analisi dei dati emerge che entrambi i farmaci presentano effetti collaterali biochimici significativi, seppur con profili differenti:

Tossicità epatica: L'acido valproico si associa più frequentemente ad alterazioni delle transaminasi (GOT e GPT), suggerendo un danno epatocellulare, spesso accompagnato da GGT elevata. La carbamazepina, al contrario, induce prevalentemente un aumento isolato della GGT, indicando un possibile coinvolgimento colestatico o un'induzione enzimatica a livello microsomiale.

Ematotossicità: entrambi i farmaci mostrano un impatto sull'emoglobina, ma la carbamazepina si associa più frequentemente ad anemia (71% dei pazienti) rispetto all'acido valproico (22%). La piastrinopenia è presente in entrambi i gruppi, con una leggera predominanza nei pazienti trattati con CBZ.

Ammoniemia: solo i pazienti trattati con VPA mostrano un incremento dell'ammoniemia, un noto effetto collaterale legato all'inibizione del ciclo dell'urea e potenziale indicatore di encefalopatia valproica.

Funzionalità pancreatica: nessuno dei pazienti in studio ha mostrato segni biochimici di pancreatite, effetto avverso raro ma noto per entrambi i farmaci.

Sicurezza e tollerabilità: è degno di nota che il 29% dei pazienti in terapia con CBZ non presenta alcuna alterazione biochimica significativa, contro un dato non meglio quantificato per VPA.

BIBLIOGRAFIA

- Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit.* 2013;35(1):4-29. doi:10.1097/FTD.0b013e31827ff5d0;
- Perucca E. **Pharmacokinetics of new antiepileptic drugs.** *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 6:28-32. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.455006.x;
- Tomson T, Battino D, Perucca E. **Adverse effects of antiepileptic drugs: epidemiology, prevention and management.** *Lancet Neurol.* 2016;15(12): 1226-1239. doi:10.1016/S1474-4422(16)30235-7;
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. **Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update.** *Ther Drug Monit.* 2018;40(5):526-548. doi:10.1097/FTD.0000000000000510;
- Brodie MJ, Yuen AW. **Monotherapy in epilepsy: how does carbamazepine compare with valproate?** *Epilepsia.* 1997;38 Suppl 9:S23-9. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb06203.x;
- Schachter SC. **Valproate.** *Neurotherapeutics.* 2009;6(2): 82-92. doi:10.1016/j.nurt.2008.11.012;
- Perucca E, Gilliam FG. **Adverse effects of antiepileptic drugs.** *Lancet Neurol.* 2012;11(9):792-802. doi:10.1016/S1474-4422(12)70153-9;
- Patsalos PN, Sander JW. **The pharmacokinetics of valproic acid in epilepsy: a critical review.** *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 10:5-17. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00209.x;
- Kranzler HR, Korpi ER. **Pharmacogenetics of antiepileptic drugs: implications for personalized medicine.** *Curr Opin Neurol.* 2016;29(2):148-154. doi:10.1097/WCO.0000000000000306;
- EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of epilepsy.** European Medicines Agency; 2020;
- Perucca E, Gram L. **Adverse effects of new antiepileptic drugs.** *CNS Drugs.* 1999;12(3):177-189. doi:10.2165/00023210-199912030-00002;
- Zaccara G, Giovannelli F, Franceschetti S, et al. **Adverse effects of antiepileptic drugs: a review and update.** *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(7):983-1008. doi:10.1517/14740338.2014.923670;
- Kohler CG, Gluck MA. **Metabolic effects of valproic acid and carbamazepine in patients with epilepsy: A review.** *Epilepsy Behav.* 2017;75:144-151. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.022.
- Zareifopoulos N, Panteliadis C. **Monitoring and management of valproic acid-induced hyperammonemia.** *Epilepsia Open.* 2019;4(2):314-323. doi:10.1002/epi4.12313.