



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 147
26 febbraio 2014
Anno XIV

IN QUESTO NUMERO:

1. **DISTURBI GASTROINTESTINALI e MALATTIA di PARKINSON: una RASSEGNA sul RITARDATO SVUOTAMENTO GASTRICO**
2. **ANTIDEPRESSIVI INIBITORI della RICAPTAZIONE di SEROTONINA e RISCHIO di SANGUINAMENTO in PAZIENTI SOTTOPOSTI ad INTERVENTO CHIRURGICO**
3. **IL SITO WEB: MALATTIE RARE**

1. DISTURBI GASTROINTESTINALI e MALATTIA di PARKINSON: una RASSEGNA sul RITARDATO SVUOTAMENTO GASTRICO

Disturbi dell'apparato gastrointestinale (GI) sono comuni in tutti gli stadi della Malattia di Parkinson (MP) ed interessano circa il 30% della popolazione con MP (*Lancet Neurol* 2003;2:107-16). Disfunzioni strutturali e funzionali possono interessare il tratto GI per tutta la sua lunghezza, traducendosi in un'ampia serie di sintomi (Tabella 1). Un'alterata motilità del GI sottende molte di queste problematiche cliniche: la costipazione ad esempio, uno dei sintomi non motori più comuni, precoci di MP (*Neurology* 2009;73:1752-8) è riconducibile ad un'alterata motilità del colon.

TABELLA 1: SINTOMI GASTROINTESTINALI ASSOCIATI ALLA MALATTIA DI PARKINSON

Tratto gastrointestinale	Sito della disfunzione	Problema
Superiore	Bocca	Scialorrea Deterioramento dentale
	Faringe	Disfagia orofaringea
	Esofago	Disfagia esofagea
	Stomaco	Ritardato svuotamento gastrico Reflusso gastroesofageo
Inferiore	Piccolo intestino	Dilatazione
	Grande intestino	Costipazione Dismotilità Volvolo Megacolon Perforazione
	Retto	Difficoltà nella defecazione

Tabella adattata da: S. Marrinan et al., *Mov Disord* 2014;29:23-32;
RF Pfeiffer, *Lancet Neurol* 2003;2:107-16.

Un altro disturbo gastrointestinale spesso sottovalutato nella MP è il ritardato svuotamento gastrico, oggetto di una rassegna di recente pubblicazione (*Mov Disord* 2014;29:23-32): come ricordato dagli autori, un ritardo nello svuotamento gastrico può

alterare la velocità ed entità dell'assorbimento orale di levodopa, il farmaco più utilizzato nella terapia della MP, contribuendo alla comparsa delle fluttuazioni della risposta motoria che caratterizzano le fasi più avanzate della malattia. I meccanismi fisiopatologici sottesi a questa disfunzione non sono chiariti e sono probabilmente multifattoriali: in particolare, la deposizione di alfa-sinucleina (proteina che compone i corpi di Lewy, inclusioni fibrillari intraneuronali presenti nella MP), nello stomaco e alterazioni del sistema nervoso enterico (ENS) e del nucleo dorsale del nervo vago (DMNV) fanno ipotizzare un coinvolgimento del sistema neuro-ormonale dell'asse cervello-intestino nella fisiopatologia del ritardato svuotamento gastrico (*J Neurol Sci* 2012;313:57-63). Tra gli ormoni attivi lungo quest'asse nella regolazione dell'appetito e della motilità GI vi è la **grelina**, ormone di derivazione gastrica, la cui attività è mediata dai recettori dell'ormone della crescita (GHSR), identificati a livello del tratto GI, dell'ENS e nel sistema nervoso centrale. Nel tratto GI la grelina sembrerebbe avere un effetto procinetico, oggetto di diverse sperimentazioni cliniche nel trattamento della gastroparesi diabetica. Per quanto riguarda il trattamento del ritardato svuotamento gastrico nella MP, le opzioni terapeutiche sono attualmente limitate, di fatto circoscritte ad agenti antidopaminergici ad attività prevalentemente periferica quali il **domperidone**, da usare con cautela, specie nell'anziano, a causa del rischio cardiaco associato al suo utilizzo (vedi n° 122 di *neuro...Pillole*). Da un punto di vista pratico, importante evitare ove possibile l'utilizzo di agenti che possono ritardare lo svuotamento gastrico, quali gli anticolinergici e gli oppiacei. Infine, aggiustamenti della dieta volti a ridurre l'entità dei pasti aumentandone la frequenza potrebbero apportare benefici (*Neurogastroenterol Motil* 2006;18:263-83).

A cura di **Giovanna Lopane,**
Manuela Contini

2. ANTIDEPRESSIVI INIBITORI della RICAPTAZIONE di SEROTONINA e RISCHIO di SANGUINAMENTO in PAZIENTI SOTTOPOSTI ad INTERVENTO CHIRURGICO

E' noto da tempo che l'utilizzo di farmaci antidepressivi inibitori selettivi (SSRI) e non selettivi (SNRI) della ricaptazione di serotonina (5-idrossi-triptamina, 5-HT) può essere associato al rischio di episodi di sanguinamento, specie del tratto gastrointestinale. La 5-HT infatti, oltre ad essere contenuta in neuroni specifici del sistema nervoso centrale (CNS), dove agisce come neurotrasmettitore, è presente nelle cellule enterocromaffini presenti lungo tutto il tratto gastroenterico e nelle piastrine. Le piastrine non producono 5-HT ma catturano e immagazzinano quella presente in circolo attraverso un trasportatore di membrana. Le piastrine liberano a loro volta 5-HT e presentano dei recettori di tipo 5-HT₂ la cui stimolazione induce aggregazione. I farmaci SSRI e SNRI possono pertanto ridurre il contenuto di 5-HT nelle piastrine inibendone la ricaptazione nei granuli di stoccaggio, compromettendone la funzione nei processi di emostasi. L'entità di tale rischio è correlata alla potenza d'inibizione di ricaptazione della 5-HT posseduta dal farmaco: agenti quali paroxetina, sertralina, fluoxetina inducono un'elevata inibizione; citalopram, duloxetina e fluvoxamina presentano una potenza d'inibizione intermedia, mentre trazodone e mirtazapina inducono una bassa inibizione (<http://www.farmacovigilanza.org/corsi/060731-03.asp>). Il rischio aumenta inoltre in caso di uso concomitante di aspirina o di agenti antiaggreganti piastrinici. L'utilizzo di SSRI/SNRI potrebbe essere associato ad un rischio maggiore di sanguinamento in pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici, problematica oggetto di una recente revisione (*Psychosomatics*, 2013 Dec 4. DOI10.1016/j.psych.2013.08.011). In base alla ricerca dei dati di letteratura condotta dagli autori utilizzando il database MEDLINE, sono stati rintracciati 10 articoli pubblicati in inglese prima del giugno 2013 che hanno investigato la possibile associazione fra uso di SSRI/SNRI e sanguinamento operatorio. Fra questi, 6 studi che riguardavano interventi chirurgici di diversa tipologia (ortopedici, bypass coronarici, spinali, mammari, sia oncologici, sia estetici), hanno mostrato una associazione positiva, mentre altri 4 (relativi a lifting facciale e bypass coronarici) non hanno evidenziato nessuna relazione. Gli autori sottolineano la difficoltà nell'interpretazione dei risultati e suggeriscono cautela nel generalizzare il dato di una possibile associazione positiva fra uso di SSRI/SNRI e aumentato rischio di sanguinamento operatorio, peraltro di modesto significato clinico, tenuto conto sia della natura retrospettiva degli studi, sia del fatto che la depressione *per sé* può essere associata a complicanze degli esiti degli interventi chirurgici. Pertanto la sospensione di *routine* del trattamento antidepressivo prima dell'intervento chirurgico viene sconsigliata, specie in assenza di una attenta valutazione clinica del paziente. La sospensione del trattamento antidepressivo può essere presa in considerazione nei casi ad alto rischio di sanguinamento (in caso ad esempio di terapia con alte dosi degli SSRI più potenti, specie se associati ad

antiaggreganti piastrinici), ma in una fase stabile di controllo dei sintomi depressivi. Sulla base delle evidenze ricavate dagli studi sperimentali e del ciclo di vita delle piastrine (7-10 giorni), una sospensione di circa due settimane prima dell'intervento chirurgico è suggerita per tutti gli SSRI/SNRI, con l'eccezione della fluoxetina che per la lunga emivita plasmatica (circa 8 giorni) richiede una sospensione di più di 2 settimane. In ogni caso viene raccomandata una graduale riduzione della dose del farmaco, per minimizzare il rischio della comparsa dei sintomi da sospensione degli antidepressivi (quali nausea, disturbi del sonno, irritabilità, agitazione, ansietà), che possono dar luogo a difficoltà non trascurabili nella gestione del paziente da avviare all'intervento chirurgico.

A cura di Manuela Contin

4. IL SITO WEB: MALATTIE RARE

In occasione della **settimana delle Malattie Rare**, che culminerà nella Giornata mondiale di venerdì 28 febbraio, ricordiamo alcuni siti web dedicati a queste patologie.

UNIAMO, Federazione Italiana Malattie Rare (<http://www.uniarno.org/>), raccoglie decine di associazioni italiane di pazienti e loro familiari ed è a sua volta membro di **EURORDIS**, European Organization for Rare Disease (<http://www.eurordis.org/it>), una federazione di associazioni non governative che rappresenta 614 organizzazioni di malati in 58 paesi (di cui 52 in Italia), coprendo almeno 4000 malattie. Per i professionisti, ricordiamo nuovamente **Orphanet**, <http://www.orpha.net/>, portale europeo delle malattie rare costituito da un consorzio di 40 paesi e coordinato da un gruppo francese dell'INSERM (*Institut national de la santé et de la recherche médicale*), dove trovate fra l'altro un [elenco delle malattie rare](#) con relative [classificazioni](#) e un [elenco dei farmaci orfani](#) e la pagina del [Piano nazionale malattie rare](#) sul sito del Ministero della Salute.

A cura di Fiorenzo Albani

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 3- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it>

Stampa in proprio

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