



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 192
31 marzo 2018
Anno XVIII

IN QUESTO NUMERO:

1. **IL TRATTAMENTO** dei DISTURBI DISAUTONOMICI CARDIOVASCOLARI nella MALATTIA di PARKINSON e in altre SINUCLEINOPATIE
2. **RITIRATO** dal MERCATO il FARMACO DACLIZUMAB (ZINBRYTA®) UTILIZZATO nel TRATTAMENTO della SCLEROSI MULTIPLA
3. **APPROPRIATEZZA** nell'UTILIZZO dei FARMACI ANTIMICROBICI: gli INCONTRI della RETE INTERAZIENDALE per STEWARDSHIP ANTIMICROBICA

1. IL TRATTAMENTO dei DISTURBI DISAUTONOMICI CARDIOVASCOLARI nella MALATTIA di PARKINSON e in ALTRE SINUCLEINOPATIE

Disturbi del sistema nervoso autonomo (SNA) spesso complicano la sintomatologia di un gruppo di malattie neurodegenerative, le **sinucleinopatie (SP)**, così denominate dall'evidenza di un accumulo anomalo nei neuroni e/o nella glia della proteina **α -sinucleina**. Rientrano fra le SP la Malattia di Parkinson (MP), la Demenza a Corpi di Lewy (DCL), l'Atrofia Multisistemica (AMS), e l'insufficienza autonoma pura (IAP). Un lavoro pubblicato questo mese ha preso in rassegna le strategie terapeutiche attualmente proposte nel trattamento dei disturbi di tipo disautonomico presenti nelle SP (*Mov Disord* 2018;33:372-90). In questo numero del Notiziario sintetizziamo i principali trattamenti di due disturbi a carico dell'apparato cardiovascolare particolarmente invalidanti, l'**ipotensione ortostatica (IO)** (vedi n° 162 di *neuro...Pillole*) e l'**ipertensione clinostatica**. Nelle SP la IO è generalmente su base neurogena, legata ad una compromissione del sistema nervoso simpatico, ma può essere aggravata da altre cause, come sotto specificato. E' caratterizzata da una diminuzione di almeno 20 mmHg della pressione sistolica o di almeno 10 mmHg di quella diastolica entro 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta (*Clin Auton Res* 2011;21:69-72). Spesso la IO è associata a sensazione di "testa leggera", stanchezza, faticabilità, visione offuscata, sino alla sincope. Da studi osservazionali trasversali, la IO sarebbe presente nel 30-50% dei pazienti con MP, ma solo nel 16% dei casi è sintomatica (*Mov Disord Clin Pract* 2017;4:298-308). La prevalenza di IO è maggiore nei pazienti affetti da DCL (50-60%) e da AMS (70-80%). La gestione della IO prevede un approccio graduale, articolato in tre passaggi (*J Neurol* 2017;264:1567-82):

1) Correzione dei fattori aggravanti: consiste nel limitare/evitare l'uso di farmaci che riducono il volume intravascolare (diuretici), che inducono vasodilatazione (nitrati), che bloccano il rilascio o l'attività della noradrenalina (NA) a

livello delle giunzioni neurovascolari (α -bloccanti, α 2-agonisti centrali, antidepressivi triciclici). Anche la levodopa ed i farmaci dopamino agonisti possono aggravare o rendere sintomatica una IO: in questi casi andrebbero rivisti i dosaggi per ottimizzare nel singolo paziente il rapporto rischio/beneficio. Occorre inoltre prestare attenzione alla eventuale presenza di anemia: il trattamento con eritropoietina (25-50 U/Kg, per via sottocutanea, 3 volte/settimana), associato a supplementi di ferro, può essere di beneficio ai pazienti.

2) Misure non farmacologiche: prevedono innanzi tutto una corretta informazione ai pazienti e ai loro familiari sullo stile di vita e sulle misure preventive da adottare. Includono:

- alzarsi lentamente dopo il riposo a letto o dopo essere rimasti seduti su una sedia per lungo tempo;
- favorire la dorsi-flessione dei piedi prima di alzarsi in piedi, manovra che migliora il ritorno venoso al cuore, accelera la frequenza cardiaca e aumenta la pressione arteriosa;
- evitare l'incrocio delle gambe;
- utilizzare calze elastiche a compressione graduata;
- essere informati circa l'effetto diuretico della caffeina e l'effetto ipotensivo dell'alcol;
- adeguare l'assunzione di liquidi nel corso della giornata (circa 2-2,5 litri);
- in casi selezionati, aggiungere sale (2 cucchiaini da tè) ad una dieta già bilanciata;
- incoraggiare ad intraprendere un'attività fisica adeguata, utilizzando per lo più esercizi isometrici.

c) Terapie farmacologiche: agiscono principalmente su due aspetti, a) espandere il volume intravascolare; b) aumentare le resistenze vascolari periferiche. I principali agenti sono ricapitolati in Tabella 1.

L'**ipertensione clinostatica (IC)** neurogena ricorre in percentuali variabili nei pazienti con SP, stimate fino al 50% nelle AMS (*Clin Auton Res* 2016;26:97-105). Il trattamento della IC spesso si impone per evitare eventuali danni d'organo. Questo disturbo è di frequente associato a IO, contribuendo a rendere la gestione del paziente ancor più impegnativa. Nel corso delle ore diurne i pazienti dovrebbero

evitare per quanto possibile la posizione supina, ricorrendo preferibilmente alla posizione seduta ma con i piedi tenuti al suolo. Di notte è consigliato dormire con lo schienale del letto inclinato di 30-45 gradi rispetto al piano del letto. I farmaci che aumentano la pressione arteriosa non dovrebbero mai essere assunti la sera prima di andare a letto, mentre è consentito l'eventuale consumo di spuntini a base di carboidrati o di una bevanda alcolica, sfruttandone l'effetto ipotensivo. Infine, il ricorso ai farmaci antipertensivi andrebbe limitato a quei pazienti in cui le misure terapeutiche sopra elencate non abbiano contribuito a ridurre significativamente la sintomatologia.

TABELLA 1. FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPOTENSIONE ORTOSTATICA NEUROGENA

FARMACO	DOSE /DIE	MECCANISMO D'AZIONE	EVENTI AVVERSI
FLUDROCORTISONE	0,1-0,2 mg 1 volta/die	- Aumenta il riassorbimento renale del sodio - Espande il volume intravascolare	Ipertensione clinostatica, ipocalcemia, insufficienza renale, edema
MIDODRINA	2,5-10 mg 3 volte/die	- Agonista diretto dei recettori simpatici α_1 ; - Vasocostrittore	Ipertensione clinostatica, piloerezione, prurito del cuoio capelluto, ritenzione urinaria
PIRIDOSTIGMINA	30-60 mg 3 volte/die	- Inibitore dell'acetilcolinesterasi - Potenzia la trasmissione simpatica ganglionare	Crampi addominali, diarrea, sudorazione eccessiva, incontinenza urinaria
ATOMOXETINA (impiego off-label)	10-18 mg 2 volte/die	- Inibitore della ricaptazione della NA - Aumenta la conc. di NA a livello della giunzione simpatica neurovascolare	Ipertensione clinostatica, riduzione dell'appetito, insonnia, irritabilità
DROXIDOPA (non disponibile in Europa)	100-600 mg 3 volte/die	- Precursore sintetico della NA	Ipertensione clinostatica, mal di testa, stordimento, nausea, fatica

Tabella riadattata da: Palma J-A, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson Disease and other Synucleinopathies. *Mov Disord* 2018;33:372-90.

A cura di Giovanna Lopane, Manuela Contin

2. RITIRATO dal MERCATO il FARMACO DACLIZUMAB (ZINBRYTA®) UTILIZZATO nel TRATTAMENTO della SCLEROSI MULTIPLA

Con un comunicato del 2 marzo scorso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato una rivalutazione urgente del medicinale **dacalizumab** (Zinbryta®) utilizzato nel trattamento delle forme recidivanti di **sclerosi multipla** (SM), in seguito a 7 casi di gravi disturbi infiammatori a livello cerebrale, tra cui encefalite e meningoencefalite. Parallelamente all'avvio della rivalutazione, le due aziende che commercializzano Zinbryta®,

Biogen e Abbvie, hanno ritirato volontariamente le autorizzazioni all'immissione in commercio del farmaco. Ricordiamo che a seguito di una rivalutazione condotta nel 2017 riguardo agli effetti del medicinale a carico del fegato, l'impiego di Zinbryta® era stato ristretto ai pazienti già sottoposti ad almeno due altre terapie modificanti la malattia e che non potevano essere trattati con altri farmaci per la SM. L'EMA consiglia ai medici di riesaminare i pazienti attualmente trattati con Zinbryta® e d'iniziare una terapia alternativa il prima possibile. Ai pazienti viene raccomandato di non interrompere la terapia senza discuterne con il proprio medico. Per saperne di più:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zinbryta_DHPC_ITA_12-03-2018.pdf Copyright AIFA © **A cura di Manuela Contin**

3. APPROPRIATEZZA nell'UTILIZZO dei FARMACI ANTIMICROBICI: gli INCONTRI della RETE INTERAZIENDALE per STEWARDSHIP ANTIMICROBICA

Segnaliamo, nell'ambito delle attività di supporto finalizzate a perseguire il miglioramento dell'**appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci antimicrobici** (*stewardship* antimicrobica), una serie d'incontri organizzati dalla "Rete Interaziendale per *Stewardship* Antimicrobica e Controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza" (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e Azienda USL di Bologna). Il programma si pone come obiettivo formativo quello di "fornire gli elementi culturali più aggiornati e qualificati che permettano di raggiungere un uso prudente, appropriato ed efficace dei farmaci antimicrobici, anche aggiornando ed uniformando i percorsi diagnostici necessari al migliore inquadramento delle principali malattie da infezione". Fra i contenuti: discussione di casi clinici proposti dai professionisti; restituzione dei dati di prescrizione; *work up* microbiologico. Gli incontri sono destinati a medici, infermieri, farmacisti, biologi, chimici. Tre appuntamenti sono fissati all'**Ospedale Bellaria** (Aula magna):

- Giovedì 26 aprile, ore 15.00 - 17.00
- Mercoledì 27 giugno, ore 15.00 - 17.00
- Mercoledì 21 novembre, ore 15.00 - 17.00

A cura di Manuela Contin

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 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 1/8- 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