

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Volume 17 - n. 3/2018

Settembre-Dicembre 2018

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.
ALTAMURA C.
AMBROSIONI E.
BASSETTI M.
BELLIA V.
BIANCHI PORRO G.

CACCIAPUOTI F.
CAMANNI F.
CARRATÙ L.
CARRUS P.
CHIESARA E.
CONCIA E.

CRINÒ L.
DAL PALÙ C.
DE GRANDIS D.
DI BIAGIO A.
ESPOSITO S.
FERRARA P.

FRASCHINI F.
LUISETTI M.
MALERBA M.
MANCINI M.
OLIVIERI D.
PUDDU P.

SCAGLIONE F.
SIRTORI C.
STERNIERI E.
TODESCO S.
VAIRA D.
VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
amministrazione@medizioni.it

Vol. 17 - n. 3/2018 - settembre-dicembre
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 gennaio 2019

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Publicazione quadrimestrale - Volume 17 - n. 3 - settembre-dicembre 2018

Indice

Benzodiazepine ipnotiche: dal recettore alla pratica clinica	63
<i>G. Biggio, L. Ferini-Strambi*</i>	
I disturbi dell'apparato digerente nella Malattia di Parkinson	77
<i>Margherita Torti, Fabrizio Stocchi*</i>	
Il trattamento del piede paretico secondario a spondilopatie degenerative, osteoporotiche e traumatiche e ad esiti di frattura di gamba secondo un protocollo terapeutico avanzato: studio clinico e strumentale su 110 casi	89
<i>Millo Massimo, Millo Emanuele Enrico*</i>	
L'associazione di vitexina (Crataegus oxyacantha medicus), vitamina K2 (menachinone-7) e vitamina D3 (PLAK2®) favorisce il miglioramento della claudicatio intermittens nei pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica agli arti inferiori	93
<i>G. Rosi*, E. Diaco***, S. Bacci**, V. D'Alessandro*, A. Bigi*</i>	
Il trattamento del paziente anziano fragile con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV	101
<i>Vittorio Gebbia*, Dario Piazza°</i>	

Benzodiazepine ipnotiche: dal recettore alla pratica clinica

Hypnotic benzodiazepines: from the receptor to clinical practice

G. Biggio, L. Ferini-Strambi*

Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia Università di Cagliari. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente Istituto di Neuroscienze, CNR Cagliari - Cittadella Universitaria di Monserrato

**Professore Ordinario di Neurologia. Direttore Dipartimento di Neurologia Ospedale San Raffaele - Turro Direttore del Centro Disturbi del Sonno Università Vita-Salute San Raffaele - Milano*

Abstract

The introduction of benzodiazepines in medical practice has been a real revolution in the treatment of diseases such as acute anxiety attacks, sleep disorders and some forms of epilepsy. Up to now, about 500 benzodiazepines have been synthesized, about thirty of which are the most used psychotropic drugs in medical practice and among the most prescribed drugs by doctors all over the world, thanks to their high efficacy, selectivity of action and great maneuverability. These drugs induce their effects by interacting with specific receptors present in the human brain and selectively enhancing the action of gamma-aminobutyric acid (GABA), the most important neurotransmitter inhibitor contained in the mammalian brain. This article presents the history, the pharmacology, the mechanism of action and the effects of benzodiazepines, especially in the management of insomnia, and the latest molecules of the class, in particular the triazolam, which is characterized by an interesting profile of effectiveness and safety in sleep disorders.

Riassunto

L'introduzione delle benzodiazepine nella pratica medica ha costituito una vera e propria rivoluzione nella terapia di patologie quali attacchi di ansia acuta, disturbi del sonno e alcune forme di epilessia. Fino ad oggi sono state sintetizzate circa 500 benzodiazepine, una trentina delle quali sono gli psicofarmaci più utilizzati nella pratica medica e tra i farmaci più prescritti dai medici di tutto il mondo, grazie alle loro elevata efficacia, selettività d'azione e grande maneggevolezza. Questi farmaci inducono i loro effetti interagendo con dei recettori specifici presenti nel cervello dell'uomo e potenziando selettivamente l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il più importante neurotrasmettitore inibitore contenuto nel cervello dei mammiferi. In questo articolo vengono presentati la storia, la farmacologia, il meccanismo di azione e gli effetti delle benzodiazepine, soprattutto nella gestione dell'insonnia, e le ultime molecole della classe, in particolare il triazolam, che si caratterizza per un interessante profilo di efficacia e sicurezza proprio nei disturbi del sonno.

La storia

La storia dei farmaci ansiolitici è legata a Leo Sternbach (1), un chimico ebreo di origine austro-ungarica che, assunta la nazionalità polacca subito dopo la prima guerra mondiale, inizia la sua carriera all'Università di Cracovia e successivamente (dal 1940) lavora come ricercatore nell'industria farmaceutica Roche, prima a Basilea, quindi negli Stati Uniti nel laboratorio di ricerca di Nutley, cittadina del New Jersey non lontana da New York. All'inizio degli anni '50 con la scoperta dei "tranquillanti maggiori" (clorpromazina e reserpina) molecole a potente azione sedativa e con l'ormai intenso uso dei barbiturici, cresce enormemente l'interesse e l'esigenza di trovare nuovi farmaci attivi a livello del sistema nervoso centrale, così la Roche invita Sternbach

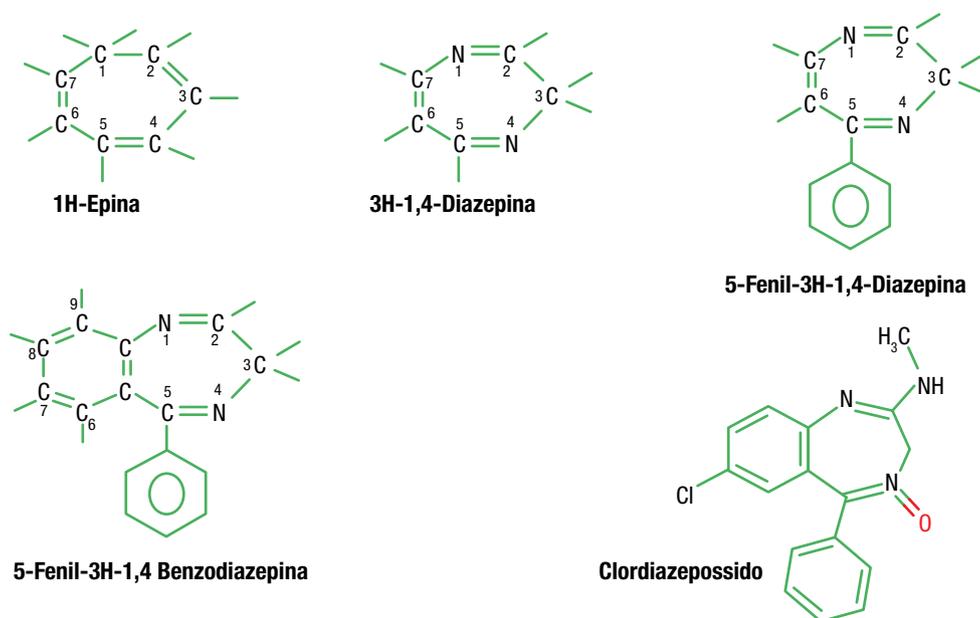
ch a sintetizzare molecole a potenziale attività sedativa, ipnotica e ansiolitica.

Per sintetizzare queste nuove molecole Sternbach ha davanti a sé due possibilità: la prima consiste nel classico metodo della modificazione della struttura molecolare di composti già esistenti per ottenere la sintesi di analoghi strutturali con una più elevata attività biologica, approccio non molto promettente né originale dal momento che altre industrie farmaceutiche (Wallace, Ciba, SFK, etc.), nella ricerca di nuovi tranquillanti, avevano già intrapreso questo tipo di ricerca; la seconda possibilità è quella di cercare un tipo completamente nuovo di molecola partendo da composti la cui attività biologica è sconosciuta. Nella ricerca di queste molecole Sternbach ricorda di aver portato con sé da Cracovia alcune "benzoeptoxidiazepine", sintetizzate prima della guerra come potenziali coloran-

ti. Pertanto nel 1954, partendo dalle strutture di queste sostanze, Sternbach sintetizza una serie di composti, le quinazoline, che però nei primi test si dimostrano prive degli effetti farmacologici sperati. La mancanza di risultati e il nuovo grande interesse manifestato dalla Roche per gli antibiotici fa sì che, a metà del 1955, a Sternbach venga richiesto di interrompere la ricerca sulle quinazoline e di iniziare un nuovo progetto per isolamento, purificazione e degradazione di nuovi antibiotici, lavoro che lo impegna fino alla fine del 1957. È in questo periodo che, durante una ripulita del laboratorio, un suo collaboratore ritrova, tra beute, flaconi, provette e cilindri contenenti polveri e liquidi di ogni tipo, due sostanze: una base, battezzata "Ro 5-0690", e il suo idrocloruro. Si tratta di un derivato delle quinazoline che era stato preparato nel 1955 modificando la struttura delle molecole originali con metilammina, ma non era stato sottoposto ai test farmacologici perché, subito dopo la loro sintesi, Sternbach aveva dovuto abbandonare il progetto per dedicarsi agli antibiotici. Poiché il prodotto risultava puro e la sua composizione chimica ben definita, Sternbach decise di non scartarlo e di fare un ultimo tentativo inviando il composto al laboratorio di farmacologia per la sperimentazione sull'animale. Alcuni giorni dopo Sternbach ricevette una telefonata di Lowell Randall, direttore del Dipartimento di Farmacologia della Roche che, entusiasta, gli comunicava i risultati di straordinario interesse relativi allo studio della sua molecola. Questa era risultata

estremamente attiva in tutti i test utilizzati per lo screening di tranquillanti e sedativi. Gli esperimenti su topi, ratti e gatti avevano rivelato un ottimo effetto sedativo e miorilassante, una potente azione ansiolitica e anticonvulsivante e a dosi maggiori un prolungato effetto ipnotico. Inoltre, ciò che era considerato sensazionale, e che quindi colpì l'attenzione di Randall, era il fatto che la molecola, pur avendo efficacia ipnotica, era praticamente priva di effetti tossici. Infatti, nessuno degli animali trattati era deceduto anche a distanza di diversi giorni dal trattamento. La molecola somministrata a scimmie molto aggressive del genere Rhesus diede ancora un risultato estremamente interessante diminuendo il comportamento aggressivo e rendendo questi animali mansueti a dosi che non riducevano l'attività locomotoria. Questi test preliminari dimostrarono, quindi, che il composto Ro 5-0690 era una molecola decisamente superiore, per efficacia e selettività, al meprobamato e ai barbiturici, a quel tempo farmaci d'elezione nella terapia ansiolitica, ipnotica e antiepilettica. Inoltre, a differenza della clorpromazina e della reserpina questa molecola non mostrava apparenti effetti sul sistema nervoso autonomo. La molecola di Sternbach risulta quindi essere in assoluto il primo farmaco a selettiva attività ansiolitica-ipnotica completamente privo di tossicità acuta. Questi strabilianti risultati entusiasmarono sia la Roche che Sternbach e i suoi collaboratori, i quali, con un più approfondito studio, stabilirono che la struttura

Figura 1. Processo di sintesi del clordiazepossido: dall'epina alla benzodiazepina.



chimica ottenuta dal trattamento con metilammina non era un analogo strutturale delle quinazoline, come pensavano inizialmente, ma un nuovo composto, una 1,4-benzodiazepina, cioè una molecola costituita da un anello aromatico (benzenico) condensato con un anello diazepinico (costituito da sette atomi: cinque di carbonio e due di azoto) che conteneva un sostituente arilico in posizione 5 (Fig. 1). Questa molecola venne chiamata clordiazepossido e rappresentò il principio attivo di un farmaco, "Librium" che in pochi anni divenne il farmaco d'elezione nella terapia dei disturbi d'ansia e delle turbe del sonno, e fece la fortuna della Roche. Infatti, dopo essere stato provato con successo su 16.000 pazienti, nel 1960 il Librium entrò nel mercato americano e quindi nel mercato mondiale diventando uno tra i farmaci più prescritti in assoluto. Con la scoperta del clordiazepossido iniziò la ricerca frenetica dei suoi derivati e analoghi sempre più efficaci e più specifici. Ciò portò nei due anni successivi a sintetizzare una nuova e più potente benzodiazepina "il diazepam", che costituì il principio attivo di un farmaco, "Valium" il cui nome dal 1963 ad oggi è conosciuto almeno quanto quello dell'Aspirina. Sebbene le benzodiazepine abbiano ottenuto un immediato e straordinario successo nella pratica clinica, si sono dovuti aspettare circa 15 anni per capire il meccanismo d'azione coinvolto nei loro effetti farmacologici e terapeutici. Risale infatti agli anni 1975-77 la scoperta che le benzodiazepine agiscono selettivamente a livello delle sinapsi GABAergiche facilitando l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). Queste evidenze sono state ottenute indipendentemente da Erminio Costa e coll. (2) al National Institute of Mental Health di Washington D.C. e da Willy Haefely e coll. (3) nei laboratori Hoffmann La Roche di Basilea. Questi due gruppi di ricerca, utilizzando differenti approcci sperimentali (Costa, metodiche biochimiche e comportamentali; Haefely, tecniche elettrofisiologiche), hanno dimostrato che le benzodiazepine potenziano la funzione delle sinapsi GABAergiche attraverso una facilitazione dell'azione inibitoria del GABA. L'evidenza che il GABA era il solo neurotrasmettitore con cui le benzodiazepine andavano a interagire in modo selettivo, si è ottenuta nel 1977, con la dimostrazione che la deplezione (-85%) delle concentrazioni cerebrali di questo trasmettitore indotte da un'elevata dose di isoniazide, un farmaco convulsivante capace di bloccare la glutammicoacidodecarbossilasi, aboliva totalmente l'effetto anticonvulsivante delle benzodiazepine (4). Questo esperimento dimostrò in maniera inequivocabile che la presenza di GABA a livello delle sinapsi era il fattore essenziale perché le benzodiazepine potessero indurre i loro effetti farmacologici.

La scoperta del meccanismo GABAergico è stata seguita a breve

distanza di tempo da un'altra importante evidenza: "nel cervello dei mammiferi, uomo compreso, sono presenti siti di legame specifici per le benzodiazepine i quali sono diversi da quelli del GABA". Questa scoperta ottenuta indipendentemente da C. Braestrup in Danimarca e da H. Mohler alla Hoffman La Roche di Basilea (5) ha portato ad un iniziale scetticismo verso il meccanismo GABAergico descritto da Costa e Haefely. Infatti, l'evidenza che i siti di legame delle benzodiazepine erano diversi da quelli del GABA sembrò inizialmente un dato contraddittorio rispetto all'ipotesi che le benzodiazepine potenziavano l'effetto del GABA. Questo dilemma fu risolto nel 1978 quando John Tallman et al. (5) dimostrarono che i siti di legame del GABA e delle benzodiazepine, sebbene differenti, erano tra loro funzionalmente associati. Da allora la storia di questi farmaci straordinari non si è più fermata ed è stata costellata da altre straordinarie e affascinanti scoperte associate all'uso terapeutico e soprattutto alla comprensione dei meccanismi biologici che modulano i processi emozionali.

La scoperta del flumazenil (1981) (5,6), selettivo antagonista competitivo delle betacarboline ansiogene (1980) (5,6), nonché la sintesi di nuove molecole non benzodiazepiniche quali i ciclopirroloni, le imidazopiridine e le pirazolopirimidine, molecole capaci di attivare in modo più selettivo il recettore delle benzodiazepine e le sinapsi GABAergiche, hanno messo a disposizione della pratica clinica nuovi ed efficaci farmaci capaci di modulare le alterazioni della sfera emozionale e i meccanismi molecolari associati al ciclo sonno-veglia in modo più selettivo e con minimi effetti collaterali. Fino ad oggi sono state sintetizzate circa 500 benzodiazepine, una trentina delle quali sono farmaci prescritti dai medici di tutto il mondo che, insieme alle più recenti molecole non benzodiazepiniche sopra citate, rappresentano la terapia d'elezione negli attacchi d'ansia acuta, nei disturbi del sonno e in alcune forme di epilessia. Al contrario, nella patologia ansiosa cronica questi farmaci hanno dimostrato importanti limiti.

La chimica

I primi due composti della classe delle 1,4-benzodiazepine sono stati il clordiazepossido (7-cloro-2-metilammino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-ossido), commercializzato nel 1960 e il più potente diazepam, disponibile dal 1963. L'immediato e straordinario successo terapeutico e commerciale di questi due prototipi ha conseguentemente stimolato la sintesi di numerosi altri derivati ottenuti dalla struttura base delle 1,4-benzodiazepine. Una suddivisione complessiva delle benzodiazepine sulla base della

loro struttura comprende: -1,4-benzodiazepine; -1,5-benzodiazepine; -triazolo-benzodiazepine; -tieno-diazepine.

Le 1,4- e le 1,5- benzodiazepine differiscono fra loro sostanzialmente per la posizione degli atomi di carbonio e azoto nelle posizioni isometriche 4 e 5 dell'anello diazepinico. Alle 1-4 benzodiazepine appartengono le importanti sottoclassi dei 3-idrossiderivati, con un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3 (per es. oxazepam, lorazepam, lormetazepam e temazepam) e dei 7-nitroderivati, con un gruppo nitrico (-NO₂) in posizione 7 (per es. clonazepam, nitrazepam e flunitrazepam).

Le 1, 5-benzodiazepine, esemplificate da clobazam e triflupazepam, hanno attività simile a quella dei derivati 1,4, ma potrebbero differenziarsi da queste per alcuni effetti collaterali, quali minori alterazioni a livello cognitivo.

Le triazolo-benzodiazepine presentano un anello triazolico condensato a quello diazepinico in posizione 1-2. A questo gruppo appartengono composti quali alprazolam e triazolam* (Fig. 2).

Le tieno-diazepine presentano invece un anello tiofenico al posto di quello benzenico e sono esemplificate dal composto clotiazepam.

L'introduzione delle benzodiazepine nella pratica medica ha costituito un evento di straordinaria importanza, una vera e propria rivoluzione nella terapia delle succitate patologie. Grazie a questi farmaci è stato possibile, per la prima volta, antagonizzare in breve tempo le crisi d'ansia e/o indurre il sonno in individui patologicamente insonni. L'elevata efficacia, la selettività d'azione e la grande maneggevolezza hanno inoltre permesso alle benzodiazepine di diventare gli psicofarmaci più utilizzati nella pratica medica nonché di essere da oltre cinquant'anni tra i farmaci più prescritti in assoluto a livello mondiale.

La scoperta che nel cervello dell'uomo esistono dei recettori specifici per le benzodiazepine e l'evidenza che questi farmaci inducono i loro effetti (ansiolitico, ipnotico, anticonvulsivante) interagendo con questi recettori e potenziando selettivamente l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il più importante neurotrasmettitore inibitore presente nel cervello dei mammiferi, uomo compreso, ha permesso di capire i meccanismi neurochimici che modulano la funzione dei centri nervosi deputati al controllo degli stati emozionali e che sono alla base della fisiopatologia dei disturbi d'ansia e delle turbe del sonno (5,6).

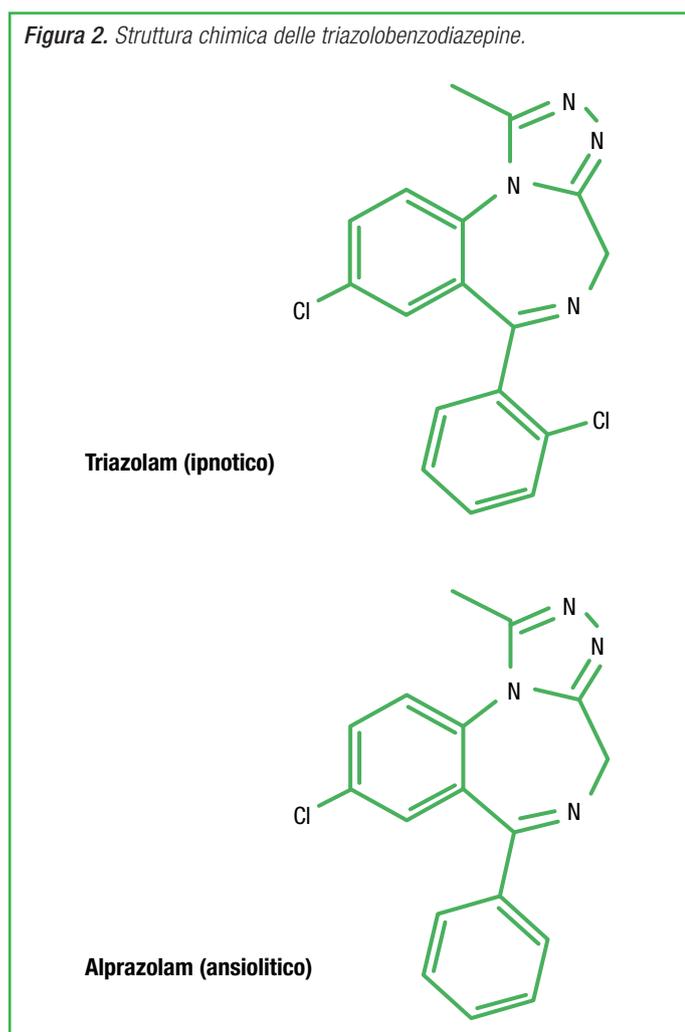
Queste ricerche hanno suggerito l'ipotesi che alla base di molti disturbi della sfera emozionale vi possano essere alterazioni funzionali selettive a carico di specifici processi chimici a livello delle sinapsi GABAergiche in specifiche aree cerebrali.

L'ipotesi di una base chimica nel controllo delle emozioni è stata ulteriormente avvalorata dall'evidenza sperimentale e clinica che negli animali di laboratorio e nell'uomo attraverso la somministrazione di molecole (β-carboline) ad azione opposta a quella delle benzodiazepine, ma capaci di legarsi ad alta affinità ai recettori per questi farmaci, è possibile indurre sintomi conflittuali, paura, ansia e insonnia, simili a quelli presenti nelle patologie della sfera emozionale (6).

Farmacologia delle benzodiazepine

I principali effetti farmacologici delle benzodiazepine sono: ansiolitico, sedativo, ipnotico e anticonvulsivante. Somministrate a dosi opportune per via endovenosa, possono indurre anche un ef-

Figura 2. Struttura chimica delle triazolobenzodiazepine.



* Songar, Valeas

fetto anestetico generale. Questi effetti sono indotti da dosaggi praticamente privi di effetti collaterali rilevanti e/o tossicità. L'effetto ansiolitico è spesso associato a una evidente azione sedativa e, a dosaggi elevati, ad atassia. Le benzodiazepine possono indurre una marcata azione rilassante della muscolatura scheletrica e, nei soggetti anziani, amnesia.

La sintesi di numerosi derivati benzodiazepinici ha permesso nel 1980 di trovare una molecola capace di legarsi con altissima affinità al sito di riconoscimento delle benzodiazepine senza attivarlo. Questa molecola, chiamata flumazenil, rappresenta l'antagonista selettivo capace di bloccare e prevenire attraverso un meccanismo competitivo tutti gli effetti delle benzodiazepine (5,6).

L'efficacia delle benzodiazepine dipende essenzialmente dalla farmacocinetica e dalla farmacodinamica recettoriale. Infatti, l'emivita di una benzodiazepina e dei suoi eventuali metaboliti, e la loro capacità di attivare il recettore GABA_A con efficacia e selettività sufficiente a inibire l'attività dei neuroni, rappresentano i parametri preminenti per stabilire l'attività farmacologica e quindi l'efficacia clinica di queste molecole.

Molte delle benzodiazepine utilizzate in clinica hanno in genere una notevole efficacia, spesso di gran lunga superiore a quella necessaria a riequilibrare lo stato di attivazione dei neuroni interessati. Sono infatti mezzi terapeutici efficacissimi che per una appropriata terapia ansiolitica o ipnotica dovrebbero essere utilizzati ai dosaggi minimi efficaci e per il tempo minimo necessario.

Farmacocinetica

La farmacocinetica è fondamentale nel determinare l'inizio dell'effetto clinico del farmaco, la sua durata d'azione e la possibilità di accumulo. In particolare, l'emivita plasmatica e la possibilità di formazione di metaboliti attivi sui recettori delle benzodiazepine rivestono una importanza decisiva nella farmacologia della molecola e pertanto sono parametri determinanti nella scelta del farmaco nonché nel dosaggio e tempo di terapia. È utile ricordare che le benzodiazepine non sono tutte uguali, esse presentano notevoli differenze sia dal punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico. Infatti, molte benzodiazepine danno origine a metaboliti dotati di una propria attività terapeutica che riflette un'efficacia recettoriale spesso superiore a quella della molecola madre nonché una emivita talvolta più prolungata. Come precedentemente sottolineato, le concentrazioni plasmatiche della molecola madre e dei suoi metaboliti attivi sono parametri cruciali nel determinare i livelli cerebrali e quindi il grado di efficacia del farmaco.

Questi studi hanno permesso di suggerire, quale "benzodiazepina ideale", una molecola con emivita medio-breve, priva di metaboliti attivi sui recettori GABA_A e con una attività intrinseca sufficiente a mantenere o riportare la soglia di eccitabilità dei neuroni nei limiti fisiologici ogni volta che eventi stressanti o patologici ne abbiano iperattivato la funzione. Questa molecola, se utilizzata in modo razionale (dosaggio minimo efficace, ridotto tempo di terapia), dovrebbe rappresentare un mezzo terapeutico a basso rischio di effetti collaterali, in particolare priva di inibizione psicomotoria la mattina al risveglio.

Le benzodiazepine, dopo somministrazione orale, sono ben assorbite dal tratto gastro-enterico. Subiscono un metabolismo epatico con una ossidazione (dando luogo a metaboliti attivi) o glicuroconjugate (come il lorazepam).

Considerando l'emivita, le benzodiazepine possono essere classificate in tre classi:

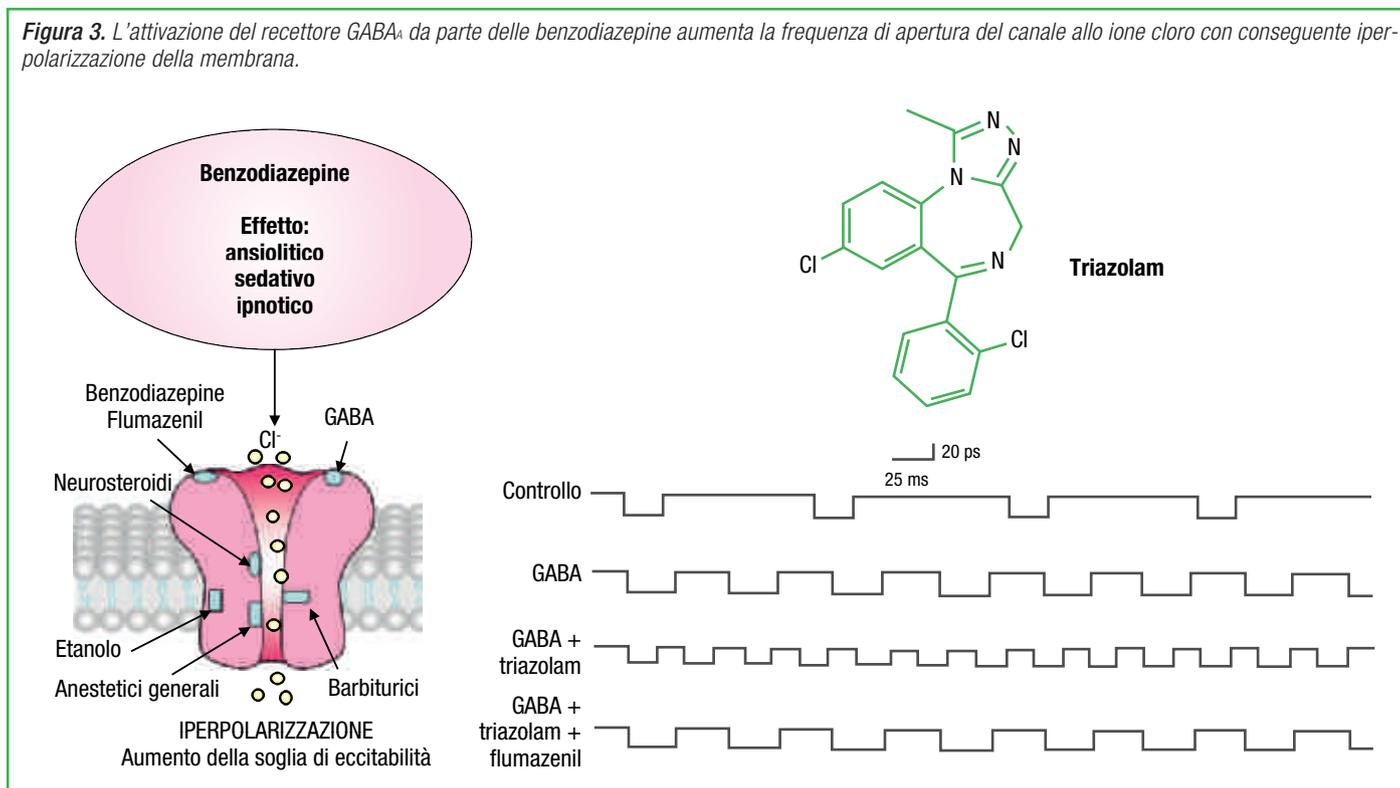
1. benzodiazepine a emivita breve prive di metaboliti attivi (t_{1/2} inferiore alle 3 ore come il triazolam). Questa benzodiazepina viene utilizzata come ipnotico in condizioni che rendono opportuna un'azione breve. A causa della rapida eliminazione, se il farmaco viene assunto prima della mezzanotte il rischio di sedazione diurna residua è minimo o assente.
2. benzodiazepine a emivita intermedia prive di metaboliti attivi a media o lunga emivita (t_{1/2} compreso tra 6-12 ore come il lorazepam, alprazolam, bromazepam, etc.). Queste benzodiazepine assunte prima di andare a dormire, al fine di ottenere un effetto prolungato (per esempio nell'ansia cronica), inducono rallentamento psicomotorio al risveglio.
3. benzodiazepine a lunga emivita con metaboliti attivi a lunga emivita (t_{1/2} superiore alle 24 ore). Appartengono a questa classe diazepam, desmetildiazepam, etc.

Il legame alle proteine plasmatiche delle benzodiazepine e dei loro metaboliti è tra il 7 e il 90%. Grazie alla buona liposolubilità, tutte le benzodiazepine penetrano facilmente e si distribuiscono esattamente nei tessuti dell'organismo, soprattutto quelli ricchi di lipidi come il cervello, il polmone e il tessuto adiposo. La concentrazione nel liquido cefalo-rachidiano è simile a quella riscontrata nel plasma (7).

Farmacodinamica

Le benzodiazepine inducono i loro effetti farmacologici potenziando la trasmissione GABAergica. Tale azione avviene attraverso un legame selettivo su un sito "recettore per le benzodiazepine" differente da quello del GABA, localizzato sul recettore GABA_A e funzionalmente associato ad esso (Figg. 3,4).

Figura 3. L'attivazione del recettore GABA_A da parte delle benzodiazepine aumenta la frequenza di apertura del canale allo ione cloro con conseguente iperpolarizzazione della membrana.

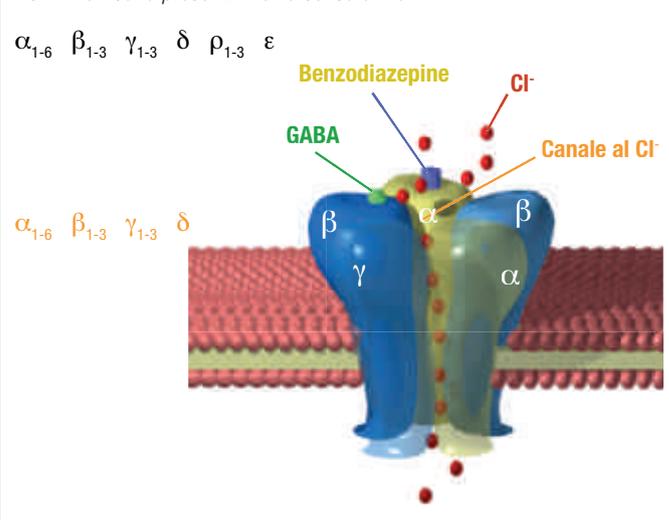


Attivando il loro sito di legame le benzodiazepine aumentano la frequenza di apertura del canale allo ione cloro (8), effetto che si traduce in una maggiore iperpolarizzazione della membrana con conseguente aumento della soglia di eccitabilità del neurone e quindi di grande protezione contro gli eventi stressanti (Fig. 3). Tutti gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sono antagonizzati selettivamente dal flumazenil attraverso il blocco competitivo del sito di legame di questi farmaci (Fig. 3).

Recettore GABA_A

Il recettore GABA_A appartiene alla famiglia di recettori ionotropici ed è selettivamente associato al canale allo ione cloro (9,10). Questo recettore è strutturalmente un pentamero costituito da 5 diverse subunità proteiche disposte in modo da dare origine a un canale permeabile allo ione cloro. Le più diffuse e importanti subunità del recettore GABA_A presenti nel cervello umano e convenzionalmente indicate con le lettere dell'alfabeto greco sono le seguenti: subunità α presente con 6 isoforme ($\alpha 1 - \alpha 6$), subunità β con tre isoforme ($\beta 1 - \beta 3$), subunità γ con 3 isoforme ($\gamma 1 -$

Figura 4. Le subunità che compongono il recettore GABA_A nel cervello dei mammiferi sono presenti in diverse isoforme.



$\gamma 3$); subunità δ e ϵ (Fig. 4). Queste glicoproteine espresse in tempo reale da 19 differenti geni si assemblano sulla membrana del neurone a costituire il recettore GABA_A sul quale si trova localiz-

zato oltre al sito di legame del GABA anche quello delle benzodiazepine (Figg. 3,4). In funzione del numero e della differente distribuzione delle subunità, i neuroni possono esprimere differenti sottotipi di recettori GABA_A.

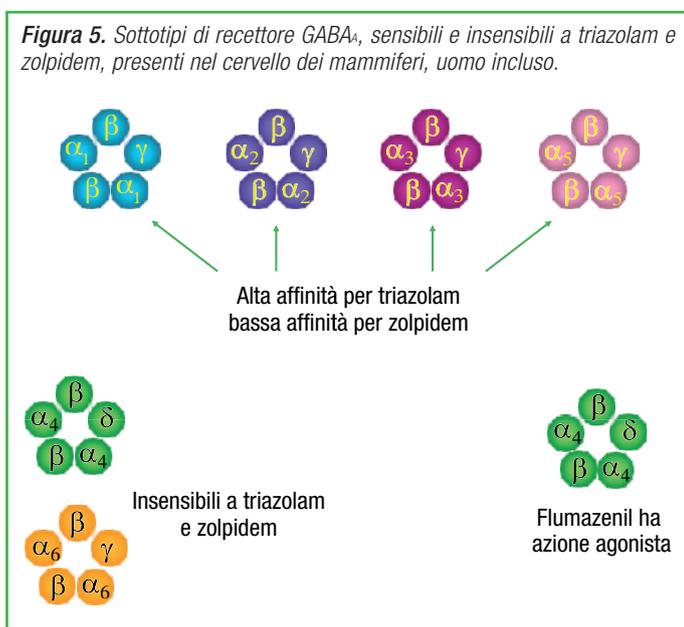
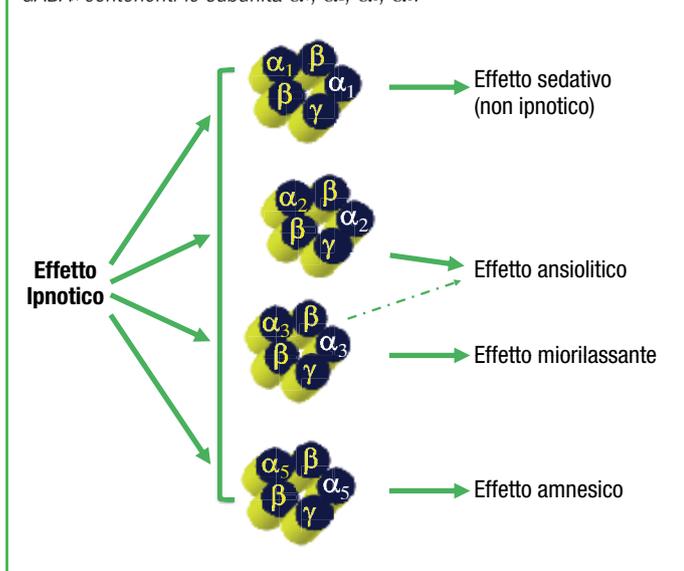


Figura 6. Gli effetti sedativo, ansiolitico, miorelaxante e amnesico delle benzodiazepine sono mediati da differenti sottotipi di recettori GABA_A. L'effetto ipnotico è mediato dalla contemporanea attivazione dei recettori GABA_A contenenti le subunità α₁, α₂, α₃, α₅.



Sulla base degli studi molecolari, i sottotipi di recettori GABA_A sensibili all'azione delle benzodiazepine più rappresentati nel cervello dei mammiferi, uomo incluso, sono i seguenti: (α₁β₂γ₂; α₂β_γ₂; α₃β_γ₂; α₅β_γ₂) (Fig. 5); (9,10).

I recettori α₄β_δ; α₆β_γ₂, pur essendo espressi da molti neuroni, risultano essere insensibili all'azione delle benzodiazepine e a zolpidem (Fig. 5) (9,10). Al contrario, su alcuni di essi (in particolare quelli contenenti α₄ e δ) l'antagonista flumazenil ha una efficace azione da agonista cioè, paradossalmente, attiva il canale allo ione cloro come farebbe il diazepam (Fig. 5) (9,10).

Effetti delle benzodiazepine, in particolare quello ipnotico

Sebbene nel cervello dei mammiferi vi siano differenti sottotipi di recettori GABA_A le benzodiazepine, non avendo selettività recettoriale, possiedono una affinità e efficacia molto simili sui sottotipi α₁β_γ₂; α₂β_γ₂; α₃β_γ₂; α₅β_γ₂. di recettore GABA_A che mediano i loro più importanti effetti farmacologici.

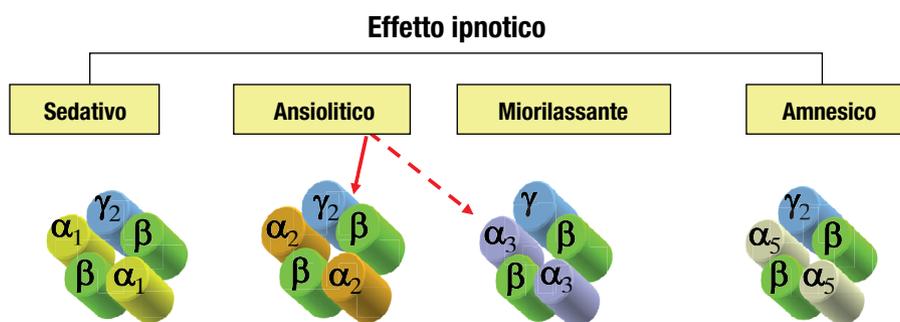
È rilevante sapere che gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sono mediati da differenti sottotipi di recettori.

Il sottotipo α₁β_γ₂ media soprattutto l'effetto sedativo ma anche quello amnesico delle benzodiazepine. Al contrario, l'effetto ansiolitico è mediato dai recettori dove sono presenti le subunità α₂ e α₃ e quello miorelaxante da quelli con le subunità α₃. Il sottotipo contenente l'α₅ sembra essere coinvolto nel mediare l'effetto amnesico delle benzodiazepine (Fig. 6) (9,10).

Lo studio a livello recettoriale dell'effetto ipnotico delle benzodiazepine si è dimostrato molto complesso. Infatti, non sembra esistere un sottotipo di recettore GABA_A capace di mediare selettivamente l'effetto ipnotico di questi farmaci. Per ottenere un efficace effetto ipnotico e un sonno profondo è necessario attivare allo stesso tempo i seguenti sottotipi di recettori GABA_A: α₁β_γ₂; α₂β_γ₂; α₃β_γ₂; α₅β_γ₂ (Fig. 6; Tab. I). In particolare, recenti studi suggeriscono che i recettori contenenti le subunità α₂, soprattutto quelli localizzati nelle vie ascendenti ipotalamiche e pontine siano coinvolti nella generazione di sonno non-REM (11-13).

Nel loro insieme questi studi suggeriscono che le azioni sedativa e ipnotica delle benzodiazepine sono dissociate e mediate da differenti sottotipi di recettori e differenti circuiti neuronali (13-17).

La terapia dei disturbi del sonno dovrebbe indurre un sonno duraturo limitando al massimo l'inibizione psicomotoria e l'eccessivo effetto sedativo al risveglio sia nei soggetti giovani che anziani/vecchi.

Tabella I. L'effetto ipnotico è mediato dalla contemporanea attivazione dei recettori GABA_A contenenti α_1 , α_2 , α_3 , α_5 .

Triazolam (K_i, nM)	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3
Zolpidem (K_i, nM)	13,6 ± 0,8	131 ± 54	131 ± 54	>20,000

Minore è il valore della K_i , più elevata è l'affinità della molecola per il recettore. Triazolam, al contrario di Zolpidem, ha una elevatissima affinità per i sopra riportati sottotipi di recettori GABA_A.

L'affinità per il recettore coincide con la potenza della molecola:

Triazolam, K_i 1,2 nM - dose ipnotica 0,125 mg; Zolpidem, K_i (α_1) 13,5 nM, K_i (α_2 , α_3) 131 nM - dose ipnotica 10 mg

Il disturbo da insonnia

Il disturbo da insonnia è caratterizzato da una predominante insoddisfazione del soggetto riguardo alla quantità o alla qualità del sonno, associata a:

- 1) difficoltà a prendere sonno, oppure
 - 2) frequenti risvegli nella notte, oppure
 - 3) risveglio precoce al mattino, senza riuscire a riaddormentarsi.
- Oltre ad almeno uno di questi aspetti, per fare diagnosi di disturbo da insonnia occorre però anche la presenza di ripercussioni negative durante il giorno a livello sociale, lavorativo, scolastico. Nelle più recenti classificazioni dei disturbi del sonno (18,19) è specificato che nel disturbo da insonnia cronico la difficoltà del sonno deve verificarsi almeno 3 volte a settimana e persistere per almeno 3 mesi.

Partendo dai dati epidemiologici, l'insonnia è sicuramente un problema rilevante. Nella sua forma cronica interessa circa il 10% della popolazione generale adulta (20) e le percentuali aumentano notevolmente quando si considerano i pazienti che afferiscono in un ambulatorio di medicina generale (21,22).

Le conseguenze diurne del cattivo sonno in un soggetto insonne sono facilmente intuibili per quanto riguarda attenzione, memoria, abilità motorie; ma negli ultimi anni numerose ricerche hanno evidenziato come il disturbo da insonnia è anche strettamente

legato a patologie croniche internistiche e neurologiche. Peraltro basta pensare a tutte le varie funzioni del sonno notturno, quando si susseguono le varie fasi ipniche.

È noto che ci sono due tipi fondamentali di sonno. Il primo è il sonno non-REM (NREM), suddiviso in tre stadi che esprimono un progressivo approfondimento del sonno stesso: lo stadio 1 (addormentamento), lo stadio 2 (sonno leggero) e lo stadio 3 (o sonno profondo o sonno ad onde lente, SWS). Il secondo tipo di sonno è il sonno REM, caratterizzato da movimenti oculari rapidi, dall'assenza di attività muscolare e da un metabolismo cerebrale sovrapponibile a quello osservato in veglia: per questo, il sonno REM è anche chiamato sonno paradossale. Sinteticamente si può affermare che il sonno profondo NREM, che prevale nella prima parte della notte, è necessario soprattutto per il recupero delle energie fisiche (tutte le funzioni dell'organismo rallentano), il sonno REM, che prevale nell'ultima parte della notte ed è caratterizzato dall'attività onirica, è invece importante per il consolidamento della memoria, in particolare quella emotiva, e in un certo senso per il benessere mentale.

Ma per comprendere l'importanza del sonno e quindi del trattamento di un disturbo da insonnia, occorre fare brevemente alcune osservazioni. Nelle prime ore del sonno la pressione arteriosa diminuisce e la frequenza cardiaca rallenta: questi fenomeni di "dipping" sono collegati alla inibizione del cortisolo. Nel caso di sonno

ridotto o frammentato, la mancata inibizione del cortisolo, insieme all'iperattivazione del sistema ortosimpatico, può spiegare il riscontro dell'associazione tra insonnia e ipertensione. Un recente lavoro di revisione sistematica (23) ha evidenziato che questa associazione è particolarmente evidente in presenza di sintomi di insonnia e di riduzione oggettiva del tempo di sonno, valutata strumentalmente. Bathgate e Fernandez-Mendoza (24) sostengono chiaramente che l'insonnia cronica è un forte candidato da inserire nella lista dei fattori di rischio per l'ipertensione, aggiungendosi peraltro ad un altro noto disturbo del sonno quale la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). L'OSAS, è bene ricordarlo, è una delle cause più importanti dell'ipertensione farmacoresistente. Pertanto, la valutazione del sonno dovrebbe far parte dell'assessment routinario dei pazienti con elevati valori pressori. Un'altra funzione importante del sonno è il suo ruolo nella regolazione dell'appetito. È ampiamente noto che un buon sonno, sia in termini qualitativi che quantitativi, garantisce una normale produzione di leptina, ormone della sazietà. Viceversa, un sonno ridotto e di cattiva qualità determina un'aumentata produzione di grelina, con conseguente aumento della fame. Questo spiega i risultati di un recente studio svedese condotto in oltre 18.000 soggetti con età media di 60 anni (25) che ha evidenziato una significativa associazione tra sintomi di insonnia con ridotta durata del sonno e obesità.

Ma è anche noto che l'insonnia determina una iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il conseguente sviluppo di insulino-resistenza. L'associazione insonnia e diabete di tipo 2 è molto comune: la prevalenza dell'insonnia nei pazienti diabetici è intorno al 40-50%, e la prevalenza di diabete di tipo 2 nei pazienti insonni è superiore al 20% (26). Alcuni studi hanno mostrato che l'insonnia è un fattore di rischio per il diabete, paragonabile a quelli tradizionali, come il sovrappeso, la familiarità positiva e l'inattività fisica (27). Il rischio sembra aumentare soprattutto quando la durata dell'insonnia è superiore a 4 anni e quando il soggetto ha un'età inferiore a 40 anni (28).

L'insonnia cronica non è soltanto fattore di rischio per malattie internistiche, ma è anche un elemento importante nelle malattie neurologiche. Essa è spesso presente nelle patologie neurologiche e può essere legata alla patologia neurologica di per sé, al suo aggravamento o, a volte, anche alle terapie farmacologiche. È interessante notare che le caratteristiche dell'insonnia si modificano con l'evoluzione della malattia neurologica. Ad esempio, uno studio longitudinale condotto in pazienti con malattia di Parkinson (29) ha evidenziato che l'insonnia prevalente nelle fasi iniziali della malattia è quella caratterizzata da difficoltà di addormentamento,

mentre nelle fasi successive prevale un disturbo del mantenimento del sonno, con numerosi risvegli nel corso della notte.

L'identificazione e il trattamento dell'insonnia determinano un significativo miglioramento della qualità della vita nel paziente neurologico, ma alcuni recenti studi suggeriscono che il problema è ancora più importante. Dopo gli studi condotti in modelli animali che hanno evidenziato che la privazione di sonno accelera l'aggregazione di β -amiloide in placche extracellulari, caratteristiche della malattia di Alzheimer, sono apparsi in letteratura studi clinici che hanno mostrato che alcuni disturbi del sonno, inclusa l'insonnia cronica, sono da considerare marker predittivi del possibile sviluppo di una patologia neurodegenerativa. Uno studio prospettico condotto in Taiwan (30) ha evidenziato che l'insonnia incrementa il rischio di demenza (OR 2.14). Una recente metanalisi, che ha analizzato 12.926 pubblicazioni, ha mostrato che l'insonnia cronica aumenta solo il rischio di malattia di Alzheimer, mentre l'OSAS aumenta il rischio di tutte le forme di demenza, inclusa quella vascolare (31). L'insonnia cronica è anche fattore di rischio per lo sviluppo successivo di malattia di Parkinson (OR 2.91), come evidenziato da uno studio prospettico condotto in due coorti entrambe costituite da oltre 90.000 soggetti adulti (32).

Effetto degli ipnotici benzodiazepinici sulla struttura del sonno

Numerosi studi hanno evidenziato che gli ipnotici benzodiazepinici riducono la latenza di addormentamento, il numero di risvegli intrasonno e quindi la quantità di veglia intrasonno. Per quanto riguarda l'architettura del sonno, gli effetti principali sono globalmente una riduzione dello stadio 1 NREM e un aumento dello stadio 2 NREM. Non si osserva invece un effetto significativo sulla percentuale dello stadio 3 NREM (SWS), a differenza dello zolpidem che ne determina un incremento (33).

Ma al di là di questi aspetti generali, è sicuramente l'emivita del farmaco che può avere un peso fondamentale. La prima fase del sonno, ove prevale lo SWS è regolata soprattutto dall'attivazione della trasmissione GABAergica attraverso i sottotipi di recettori GABA_A (13,14) mentre nella seconda fase (sonno REM) col ridursi dell'attività GABAergica si ha l'attivazione della trasmissione colinergica (12-17). Allora un farmaco ipnotico a emivita intermedia (6-12 ore) o lunga (>24) induce una attivazione della trasmissione GABAergica che si protrae oltre il primo periodo di sonno, anche nella fase di sonno REM con conseguente impossibilità di attivazione dei neuroni colinergici la cui ridot-

ta funzione si traduce in una significativa alterazione del pattern fisiologico del sonno REM.

Questo aspetto della fisiologica struttura ipnotica è importante anche per quanto succede nella realtà clinica. Spesso il paziente, anche in assenza di indicazione da parte del medico, assume l'ipnotico non al momento di andare a letto, ma nel corso della notte. È questa la situazione, non infrequente, dell'insonnia con "middle-of-the-night awakenings". L'assunzione in questo caso di un farmaco come zolpidem, che aumenta significativamente lo stadio 3 NREM, potrebbe alterare il fisiologico percorso del sonno notturno. È stato invece recentemente rilevato (34) che il triazolam, utilizzato nel risveglio intrasonno, è in grado di aumentare il tempo totale di sonno e di ridurre il numero dei risvegli e la percentuale di stadio 1 NREM, anche al basso dosaggio di 0,0625 mg. L'utilizzo del farmaco al minimo dosaggio efficace è una regola molto importante da seguire, anche nel caso delle benzodiazepine ipnotiche, per ridurre gli eventuali effetti residui al mattino. È noto che nella valutazione del polisonnogramma, oltre agli aspetti della classica macrostruttura del sonno con gli stadi NREM e la fase REM, si possono considerare aspetti microstrutturali, come il Cyclic Alternating Pattern (35). Durante il CAP, si riconoscono fasi di attivazione dell'attività cerebrale (fasi A), alternate a fasi in cui l'attività EEG torna ad essere stabile (fasi B). Il CAP rappresenta una caratteristica fisiologica del sonno NREM, ma la sua percentuale risulta incrementata in alcune patologie, come l'insonnia: un CAP molto elevato indica una marcata instabilità del sonno. Sia benzodiazepine, come il lorazepam e il triazolam, sia zolpidem e zopiclone sono in grado di ridurre significativamente la percentuale CAP (36), mentre il placebo non ha effetto sulla microstruttura del sonno. E anche questo è un punto molto importante. Una recente metanalisi (37) sull'effetto placebo negli studi farmacologici controllati nell'insonnia ha evidenziato che questo effetto è presente sui sintomi dell'insonnia, ma non sui dati oggettivi polissonnografici. Le ultime ricerche sulle possibili conseguenze dell'insonnia cronica hanno chiaramente indicato come fenotipo ad alto rischio, il soggetto insonne con effettiva riduzione del tempo totale di sonno (38): di fronte all'impossibilità di eseguire una registrazione poligrafica notturna in tutti i pazienti insonni, è importante trattare l'insonne con una terapia che abbia un reale effetto sulla struttura del sonno.

Le linee guida sul trattamento dell'insonnia

In base a quanto abbiamo finora esposto, per una più appropriata terapia ipnotica è preferibile utilizzare un composto ad emivita breve (2-3 ore) in grado di potenziare solo inizialmente i mecca-

nismi fisiologici (GABAergici) di induzione del sonno e quindi limitare al minimo nelle ore successive l'inibizione dei neuroni colinergici associati alla fase di sonno REM.

Ma recentemente sono state pubblicate delle linee guida da parte di società scientifiche internazionali sul trattamento più adeguato per l'insonnia. Le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (39) e dell'European Sleep Research Society (40) ribadiscono che la terapia di prima scelta è la terapia cognitivo-comportamentale (Cognitive-behavioral therapy for insomnia, CBT-I), la quale insegna ad evitare gli atteggiamenti sbagliati nei confronti del sonno. Spesso gli insonni hanno percezioni e pensieri distorti sul non dormire abbastanza e sugli effetti collaterali che ne possono derivare. La CBT-I include varie tecniche, come il controllo dello stimolo e la restrizione del sonno. Quest'ultima consiste nel ridurre il tempo trascorso a letto e renderlo il più possibile vicino al tempo effettivo di sonno. Tuttavia, la CBT-I non è facilmente disponibile, motivo per cui il trattamento farmacologico resta quello più largamente utilizzato.

In base alle linee guida americane e considerando i farmaci in commercio in Italia, solo lo zolpidem e il triazolam sono i composti suggeriti per il trattamento a breve termine dell'insonnia. Il "breve termine" sostanzialmente deriva dalla mancanza di studi clinici randomizzati con un lungo periodo di trattamento. La pratica clinica suggerisce comunque di preferire composti a breve emivita, come quelli suggeriti dalle linee guida americane, e di utilizzare le minime dosi efficaci. Questo è importante anche alla luce della sospensione della terapia.

Per le linee guida europee, benzodiazepine, agonisti recettoriali delle benzodiazepine e alcuni antidepressivi (trazodone e doxepina) sono efficaci nel trattamento a breve termine dell'insonnia. Invece, antistaminici, antipsicotici, melatonina e fitoterapici non sono raccomandati per il trattamento dell'insonnia, come pure trattamenti alternativi quali omeopatia e agopuntura.

Triazolam e zolpidem

Valutiamo ora in maniera più approfondita triazolam e zolpidem, che sono i farmaci ipnotici più utilizzati tra quelli suggeriti dalle linee guida americane. Queste due molecole possiedono una emivita breve più o meno sovrapponibile (2-3 ore), ma una farmacodinamica differente. Infatti, studi *in vitro* hanno dimostrato che triazolam e zolpidem hanno affinità di legame (misurata mediante le costanti di affinità K_nM) molto diverse per i differenti sottotipi di recettori $GABA_A$. L'imidazopiridinazolpidem, conosciuta anche come "Z-drug" sebbene chimicamente distinta dalle classiche benzodiazepine, agisce sui sottotipi di recettori

delle benzodiazepine in modo differente rispetto al triazolam. Infatti, a differenza del triazolam, zolpidem possiede una maggiore (~10 volte) affinità per il sottotipo di recettore GABA_A contenente la subunità α 1 rispetto a quelli contenenti le subunità α 2 o α 3 ed è virtualmente privo di affinità per i recettori contenenti la subunità α 5. Al contrario, l'affinità di legame ai principali sottotipi del recettore GABA_A è molto più elevata (da 10 a 100 volte) per triazolam che per zolpidem (Tab. I). Più in dettaglio il triazolam rispetto a zolpidem ha una affinità 10 volte maggiore per il recettore GABA_A contenente la subunità α 1 e oltre 100 volte maggiore per i sottotipi con la subunità α 2 e α 3 necessarie per un ottimale effetto ipnotico e inoltre, al contrario di zolpidem, si lega anche al recettore GABA_A contenente la subunità α 5.

È noto che l'uso cronico di triazolam e di zolpidem può causare la progressiva alterazione della funzione del neurone con conseguente riduzione della soglia di eccitabilità neuronale. È necessario quindi assumere questi farmaci alla dose minima efficace e possibilmente non quotidianamente, per ridimensionare il fenomeno dell'eccitabilità neuronale.

È interessante notare che sia per triazolam (34) che per zolpidem (41) ci sono dati che indicano il possibile utilizzo in modo intermittente. Questa strategia per evitare lo sconsigliato uso di ipnotici a lungo termine, anche con il conseguente rischio di dipendenza, non ha ancora secondo le linee guida europee (40) dati di supporto sufficienti.

Un recente studio finlandese sul trend di utilizzo a lungo termine di benzodiazepine ansiolitiche e ipnotiche (dal 2006 al 2014) ha evidenziato una generale tendenza alla diminuzione con l'eccezione di clonazepam e zolpidem (41). Questo studio sottolinea anche il problema della continuità della prescrizione: dopo il primo contatto diretto tra medico e paziente, spesso la ripetizione della prescrizione del farmaco avviene senza un rapporto "face-to-face" e quindi senza la necessaria valutazione della necessità di continuare il trattamento. Una ricerca norvegese relativa a pazienti anziani (>70 anni) ha confermato che la prescrizione di benzodiazepine e farmaci ipnotici da parte del medico di medicina generale avviene nel 62% dei casi per contatto telefonico o per email (42).

Dietro al trattamento a lungo termine con un ipnotico può esserci anche il problema di abuso. Ancora una volta, non tutti i composti sembrano avere lo stesso rischio. Ci sono dati in letteratura che hanno evidenziato un rischio particolarmente spiccato con il lormetazepam, in particolare se assunto in gocce (43). Non è la formulazione orale liquida di per sé a determinare questo elevato rischio di abuso, poiché uno studio condotto sui dati del Network

Italiano di Farmacovigilanza per il periodo 2014-2017 non ha rilevato un rischio aumentato per zolpidem e triazolam in gocce rispetto ai rispettivi composti in compresse (44).

Effetti collaterali delle benzodiazepine

Sono numerosi gli studi condotti nel corso degli anni che hanno evidenziato effetti collaterali indesiderati delle benzodiazepine, tra cui tolleranza, dipendenza, rebound dell'insonnia, effetto hangover, alterazioni dei processi mnesici. Ancora una volta, le caratteristiche farmacocinetiche dei vari composti, come pure la dose di farmaco utilizzata, hanno un peso significativamente diverso sulla gravità di questi effetti collaterali. È interessante notare come le benzodiazepine approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per la prescrizione nell'insonnia siano cinque, ma solo triazolam e temazepam sono raccomandate dalle linee guida americane. La lunga emivita di quazepam, estazolam e flurazepam può spiegare una maggiore frequenza di debolezza, problemi di memoria e difficoltà a mantenere l'equilibrio al mattino al risveglio.

Anche l'aumento del rischio di incidenti stradali osservato con le benzodiazepine dipende dalle dosi e dal tipo specifico di composto utilizzato: quelli con vita media intermedia (6-12 ore) e lunga (>12 ore) possono avere un impatto negativo sulle funzioni psicomotorie al mattino (45). Un effetto negativo sulla capacità di guida strettamente legato alle dosi più alte è stato osservato anche per zolpidem e zaleplon (46).

Le alte dosi di ipnotico, nel contesto di una politerapia, sono anche alla base di un aumentato rischio di cadute e fratture di femore. Una metanalisi che ha incluso 25 studi diversi (19 caso-controllo e 6 di coorte) ha evidenziato un 13-30% di aumentato rischio di fratture attribuibili all'uso di benzodiazepine (47). Nel caso di trattamento ipnotico, anche in rapporto a questo problema, rimane valido il consiglio di utilizzare le benzodiazepine a emivita breve e a bassi dosaggi al fine di ridurre gli effetti collaterali come vertigini e debolezza muscolare. Interessante il riscontro che il rischio di cadute è riportato maggiore nelle fasi iniziali del trattamento. Questo aspetto è valido anche per lo zolpidem. Riguardo a quest'ultimo, una recente metanalisi che ha incluso 9 studi diversi ha riportato un 92% di aumentato rischio di fratture (48).

È noto che le benzodiazepine possono alterare la memoria, provocando soprattutto amnesia anterograda e interferendo con i processi di consolidamento della memoria. Questo è specialmente evidente negli anziani, nei quali le funzioni mnesiche sono fisiologicamente più "fragili". Peraltro, studi condotti in volontari

sani giovani adulti hanno mostrato un effetto negativo anche sulla memoria a lungo termine da parte di benzodiazepine a lunga emivita (49). Nel trattamento dell'insonnia con un ipnotico bisogna peraltro tenere in considerazione che un sonno ridotto e frammentato ha di per sé un impatto negativo sulle funzioni cognitive del paziente. I recenti studi, tutti retrospettivi tranne uno prospettico, che hanno evidenziato una possibile associazione tra utilizzo a lungo termine di benzodiazepine e demenza presentano diversi problemi metodologici (50). Solo uno studio prospettico controllato con un follow-up superiore a 30 anni potrebbe stabilire la possibile associazione (50).

Una limitazione da sempre ritenuta importante nell'uso delle benzodiazepine ipnotiche è la possibile interferenza sulla respirazione notturna, e, quindi, la controindicazione nei pazienti con patologie respiratorie. È questo un problema potenzialmente rilevante, poiché recenti lavori hanno sottolineato come una elevata percentuale di pazienti con OSA può in realtà lamentare insonnia (51). Due metanalisi hanno chiaramente indicato che ipnotici benzodiazepinici, zolpidem e zopiclone utilizzati in pazienti con OSA non determinano un peggioramento della gravità della sindrome, misurata con l'indice di apnee/ipopnee (52,53):

tuttavia, zolpidem e triazolam diminuiscono la minima saturazione di O₂ notturna (53).

Ma occorre fare due ultime precisazioni. In caso di paziente con insonnia farmacoresistente, è opportuno studiare il soggetto con un monitoraggio cardiorespiratorio notturno perché potrebbe trattarsi di OSA: quindi, in questo caso, il paziente va trattato adeguatamente per il disturbo respiratorio notturno. Sempre nell'OSA, essendo la comorbilità con l'insonnia molto frequente, si può pensare all'associazione di un trattamento specifico per le apnee (ad esempio, ventilazione notturna con CPAP) con un farmaco ipnotico: in questo caso, si ottiene un miglioramento della qualità del sonno notturno e contemporaneamente aumenta la compliance del paziente nell'utilizzo del ventilatore notturno. Infine, un recentissimo studio epidemiologico (54) ha riportato che tra i farmaci ansiolitici ipnotici più utilizzati (diazepam, temazepam, clordiazepossido, lorazepam, nitrazepam, zopiclone e zolpidem) nel Regno Unito, il temazepam, lo zopiclone e lo zolpidem sono risultati quelli ad un più elevato rischio di morte in persone che tentano il suicidio assumendo dosi elevate di questi farmaci. In questo studio non è stato preso in considerazione il triazolam.

Triazolam

La triazolobenzodiazepina triazolam si caratterizza per una peculiare farmacocinetica e farmacodinamica. Le proprietà farmacocinetiche studiate nell'uomo hanno evidenziato che, alle dosi terapeutiche, il triazolam viene assorbito rapidamente, si lega per l'89% circa alle proteine plasmatiche e raggiunge il massimo picco plasmatico in circa 1,3 h. Il triazolam, avendo un'elevata liposolubilità supera facilmente la barriera ematoencefalica e raggiunge nell'arco di 1h il picco di concentrazione cerebrale. La molecola madre e gli stessi metaboliti, per altro non attivi sul recettore GABA_A, hanno un'emivita media di 2-3 ore. Il triazolam viene escreto sotto forma di metaboliti idrossilati al 91% attraverso le urine e al 9% attraverso le feci. Non vi sono evidenze di accumulo nei tessuti, incluso quello nervoso, né della molecola madre né dei metaboliti nell'arco di 24h. Al contrario di altre benzodiazepine come diazepam e clordiazepossido e della imidazopiridinazolpidem, il trattamento a lungo termine con triazolam non induce attivazione di enzimi a livello epatico, infatti, il triazolam, al contrario delle sopracitate molecole, non lega il recettore periferico alle benzodiazepine (PBR) altamente concentrato a livello epatico. Il rapido assorbimento e la immediata distribuzione a livello cerebrale conferiscono a questa molecola la capacità di poter attivare i sottotipi di recettori GABA_A, che mediano l'effetto ipnotico, limitatamente alla prima fase (SWS) di sonno. Al contrario, la breve emivita (2-3 h) e la successiva rapida eliminazione con la conseguente riduzione della concentrazione dopo le prime 3 ore, limitano in modo significativo l'attivazione della trasmissione GABAergica inibitoria durante la successiva fase (REM) di sonno; una condizione che: a) permette l'attivazione della trasmissione colinergica associata a questa fase di sonno, b) evita il rallentamento psicomotorio al risveglio. In tutti gli studi su volontari sani e su pazienti insonni triazolam riduce la latenza di inizio del sonno e i risvegli notturni e prolunga la durata totale del sonno in modo altamente significativo rispetto al placebo. Questa molecola rappresenta un rimedio efficacissimo per ripristinare un sonno soddisfacente e ristoratore nella maggior parte dei soggetti che soffrono di disturbi del sonno e vengono seguiti dal medico di medicina generale.

Bibliografia

1. Sternbach LH. The Benzodiazepines Story. *J Med Chem* 1979; 22(1):1-7.
2. Costa E, Guidotti A, Mao CC and Suria A. New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines. *Life Sciences* 1975;17:167-186.
3. Haefely W, Kulcsár A, Möhler H. Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. *Psychopharmacol Bull* 1975;11(4):58-59.
4. Biggio G, Brodie BB, Costa E, Guidotti A. Mechanisms by which diazepam, muscimol, and other drugs change the content of cGMP in cerebellar cortex. *Proc Natl AcadSci U S A* 1977;74(8):3592-3596.
5. Biggio G, Costa E, eds. Benzodiazepine Recognition Site ligands: Biochemistry and Pharmacology. Raven Press, New York 1983, Vol. 38.
6. Biggio G, Concas A and Costa E, eds, GABAergic Synaptic Transmission. Adv. in Biochem. Psychopharm, Raven Press, New York 1992, Vol. 47.
7. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Curr Drug Metab* 2010;11(9):815-829.
8. Study RE, Barker JL. Diazepam and (-)-pentobarbital: fluctuation analysis reveals different mechanisms for potentiation of gamma-aminobutyric acid responses in cultured central neurons. *Proc Natl AcadSci U S A* 1981;78(11):7180-7184.
9. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 2012;287(48):40224-40231.
10. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(9):685-697.
11. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci* 2015;18(11):1641-1647.
12. Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. *Sleep Med Rev* 2017;32:85-94.
13. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70(2):197-245.
14. Anacleot C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, Fuller PM. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 2014;17(9):1217-1224.
15. Jones BE. Principal cell types of sleep-wake regulatory circuits. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:101-109.
16. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:186-192.
17. Chen L, Yin D, Wang TX, Guo W, Dong H, Xu Q, Luo YJ, Cherasse Y, Lazarus M, Qiu ZL, Lu J, Qu WM, Huang ZL. Basal Forebrain Cholinergic Neurons Primarily Contribute to Inhibition of Electroencephalogram Delta Activity, Rather Than Inducing Behavioral Wakefulness in Mice. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(8):2133-2146.
18. DSM 5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.
19. ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
20. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia. What we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
21. Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, Ferini-Strambi L et al. Studio Morfeo. Insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 2004;5:67-75.
22. Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Miledstvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract* 2017;34(1): 20-24.
23. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA et al. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018 (in press).
24. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure. Recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20: 52.
25. Cai GH, Theorell-Haglow J, Janson C et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med* 2018;46:81-87.
26. Hein M, Lanquart JP, Loas G et al. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in insomnia sufferers. A study on 1311 individuals referred for sleep examinations. *Sleep Med* 2018;46:37-45.
27. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia. A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018 (in press).
28. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E et al. Sleep Disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;30:11-24.
29. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J et al. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology* 2017;88(4):352-358.
30. Hung H, Li YC, Chen HJ et al. Risk of dementia in patients with primary insomnia. A nationwide population-based case-control study. *BMC Psychiatry* 2018;18(1):38.
31. Shi L, Chen SJ, Ma MY et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia. A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;40:4-16.
32. Hsiao YH, Chen YT, Tseng CM et al. Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders. A population-based cohort study. *J Sleep Res* 2017;26(5):623-628.
33. Uchimura N, Nakajima T, Hayash K et al. Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: a randomized crossover comparative study with brotizolam. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:22-29.
34. Ferini-Strambi L, Marelli S, Zucconi M et al. Effects of different doses of triazolam in the middle-of-the-night insomnia: a double-blind, randomized, parallel group study. *J Neurol* 2017;264:1362-1369.

35. Parrino L, Grassi A, Milioli G. Cyclic alternating pattern in polysomnography: what is it and what does it mean? *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(6):533-541.
36. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC et al. Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, and zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20(3):253-263.
37. Yeung V, Sharpe L, Glozier N et al. A systematic review and meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms. *Sleep Med Rev* 2018;38:17-27.
38. Fernandez-Mendoza J. The insomnia with short sleep duration phenotype: an update on its importance for health and prevention. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30(1):56-63.
39. Sateja MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults. An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307-349.
40. Rieman D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700.
41. Parrino L, Smerieri A, Giglia F et al. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropsychopharmacol* 2008;31:40-50.
42. Sundseth AC, Gjelstad S, Straand J et al. General practitioners' prescriptions of benzodiazepines, Z-hypnotics and opioid analgesics for elderly patients during direct and indirect contacts. A cross-sectional, observational study. *Scand J Prim Health Care* 2018;36(2):115-122.
43. Federico A, Tamburin S, Maier A et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci* 2017;38: 137-142.
44. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Oldani A et al. Might hypnotic drug formulation impact on the potential for abuse? *Sleep Med* 2017;40:e94-e95.
45. Roth T, Eklov SD, Drake CL, Verster JC. Meta-analysis of on-the-road experimental studies of hypnotics: effects of time after intake, dose, and half-life. *Traffic Inj Prev* 2014;15(5):439-445.
46. Verster JC, Mooren L, Bervoets AC, Roth T. Highway driving safety the day after using sleep medication: the direction of lapses and excursions out-of-lane in drowsy drivers. *J Sleep Res* 2018;27(3):e12622.
47. Xing D, Ma XL, Ma JX et al. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014;25(1):105-120.
48. Park SM, Ryu J, Lee DR et al. Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(10):2935-2944.
49. Smirne S, Ferini-Strambi L, Pirola R et al. Effects of flunitrazepam on cognitive functions. *Psychopharmacology* 1989;98(2):251-256.
50. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D* 2017;17(4):493-507.
51. Cho YW, Kim KT, Moon HJ et al. Comorbid Insomnia With Obstructive Sleep Apnea: Clinical Characteristics and Risk Factors. *J Clin Sleep Med* 2018;14(3): 409-417.
52. Zhang XJ, Li QY, Wang Y et al. The effect of non-benzodiazepine hypnotics on sleep quality and severity in patients with OSA: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2014;18(4):781-789.
53. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD011090.
54. Geulayov G, Ferrey A, Casey D, Wells C, Fuller A, Bankhead C, Gunnell D, Clements C, Kapur N, Ness J, Waters K, Hawton K. Relative toxicity of benzodiazepines and hypnotics commonly used for self-poisoning: An epidemiological study of fatal toxicity and case fatality. *J Psychopharmacol* 2018;32(6):654-662.

I disturbi dell'apparato digerente nella Malattia di Parkinson

Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease

Margherita Torti, Fabrizio Stocchi*

IRCCS San Raffaele Pisana, Centro per la diagnosi e la Cura della Malattia di Parkinson, Roma e San Raffaele Cassino

*IRCCS San Raffaele Pisana, Centro per la diagnosi e la Cura della Malattia di Parkinson e Università Telematica San Raffaele

Abstract

This article describes the dysfunctions of the gastro-enteric apparatus, one of the most frequent and studied non-motor symptoms of Parkinson's disease. In particular constipation, sialorrhea, xerostomia and other problems of the oral cavity, such as tooth decay, tooth loss, periodontal pathology, bruxism and temporomandibular joint dysfunction due to difficulty in performing oral hygiene practices. The main esophageal changes in patients with PD consist of ineffective swallowing, esophageal dilatation and gastro-oesophageal reflux, resulting in frequent eruptions, spasms and acidity. In some patients the first alterations are already found at tongue level which, in a sort of festination, prevents the correct passage of the food bolus into the pharynx. In addition, a delayed swallowing reflex and a repetitive and involuntary reflux from the vallecles and the pyriform sinuses in the oral cavity were also described. Another anomaly is the tendency of patients to swallow during the inhalation phase, which increases the possibility of ab ingestis pneumonia, delayed gastric emptying, up to a true gastroparesis. Occasional satiety, postprandial swelling, frequent belching, nausea, vomiting, weight loss and malnutrition occur. Constipation, a very common problem in Parkinson's, may also further slow gastric emptying through the cholic-gastric reflex. The identification and treatment of gastro-intestinal dysfunctions are therefore fundamental because they negatively affect the patient's quality of life and interfere with the correct functioning of the therapy.

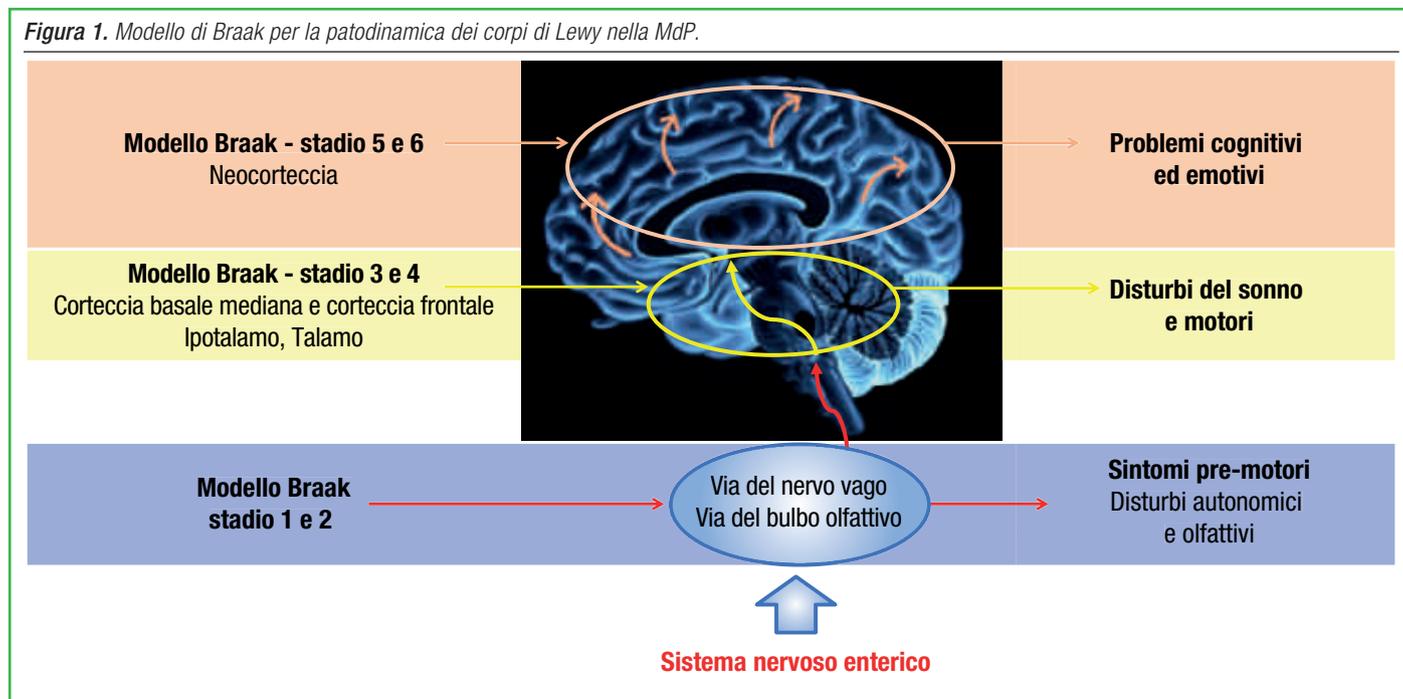
Introduzione

Le disfunzioni dell'apparato gastro-enterico costituiscono uno dei sintomi non-motori più frequenti e studiati della malattia di Parkinson (MdP) (1-5). È stato dimostrato, ad esempio, che la stitichezza può precedere l'esordio di malattia anche di 20 anni (6). Il modello proposto da Braak per la patodinamica dei corpi di Lewy nella MdP (Fig. 1), con il coinvolgimento precoce del siste-

Riassunto

In questo articolo vengono illustrate le disfunzioni dell'apparato gastro-enterico, uno dei sintomi non-motori più frequenti e studiati della malattia di Parkinson. In particolare la stitichezza, la scialorrea, la xerostomia e altri problemi del cavo orale, come carie, perdita di denti, patologia periodontale, bruxismo e disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare dovuti alla difficoltà nell'eseguire le pratiche di igiene orale. Le principali alterazioni esofagee, nei pazienti con MdP, consistono in atti deglutitori inefficaci, dilatazione esofagea e reflusso gastro-esofageo, con conseguenti eruttazioni frequenti, spasmi e acidità. Le prime alterazioni si riscontrano in alcuni pazienti già a livello della lingua che, in una sorta di festinazione, impedisce il corretto passaggio del bolo alimentare nella faringe. Sono stati, inoltre, descritti un ritardato riflesso di deglutizione e un reflusso ripetitivo e involontario dalle vallecole e dai seni piriformi nella cavità orale. Un'altra anomalia è la tendenza dei pazienti a ingoiare durante la fase di inspirazione, cosa che aumenta la possibilità che si verifichino polmoniti ab ingestis, ritardato svuotamento gastrico, fino a una vera e propria gastroparesi. Si verificano sazietà precoce, gonfiore postprandiale, frequenti eruttazioni, nausea, vomito, perdita di peso e malnutrizione. La stipsi, un problema molto comune nei parkinsoniani, può inoltre rallentare ulteriormente lo svuotamento gastrico attraverso il riflesso colico-gastrico. L'individuazione e il trattamento delle disfunzioni gastro-intestinali sono quindi fondamentali perché esse incidono negativamente sulla qualità di vita del paziente e interferiscono con il corretto funzionamento della terapia.

ma nervoso enterico e del nucleo motore dorsale del vago (DMV), ha portato, infatti, a considerare i disturbi gastrointestinali come manifestazioni pre-motorie della malattia (7). La tipologia e la prevalenza di tali disturbi sono state valutate in uno studio che ha coinvolto 120 pazienti e altrettanti controlli correlati per età e sesso: i risultati hanno mostrato che le disfunzioni gastrointestinali erano significativamente più frequenti nei pazienti parkinsoniani che nei controlli ed erano prevalentemente costituiti da xerosto-



nia, scialorrea, disfagia e stitichezza (8). L'importanza della tempestiva individuazione e del trattamento delle alterazioni gastro-intestinali risiede nel fatto che esse incidono negativamente sulla qualità di vita del paziente e, soprattutto, in quanto interferiscono significativamente con il corretto funzionamento della terapia.

Patofisiologia

I meccanismi patofisiologici di queste alterazioni sono multifattoriali. Molti disturbi della motilità gastrointestinale riflettono il precoce coinvolgimento dell'innervazione intrinseca ed estrinseca dell'intestino da parte del processo degenerativo. Una indagine autoptica pubblicata dall'Arizona PD Consortium ha dimostrato la presenza di corpi di Lewy nel sistema nervoso periferico, specialmente nel sistema nervoso enterico, nella quasi totalità di pazienti con MdP (9). Nella malattia si riscontra, infatti, un accumulo di corpi di Lewy (immunoreattivi per α -sinucleina) e di neuriti di Lewy nel DMV, nei nuclei sacrali del parasimpatico e nel sistema nervoso enterico (7,10-12).

Topi transgenici, recentemente sviluppati come modello animale di MdP, mostrano aggregati di α -sinucleina all'interno dei gangli enterici, che sono clinicamente correlati a una ridotta motilità colonica e a un prolungato transito intestinale in assenza di ogni

variazione patologica nel DMV o di alterazioni autonome cardiovascolari (13). Positività all' α -sinucleina è stata evidenziata da biopsie della sottomucosa del colon ascendente e della lamina propria della mucosa ottenute mediante esami di routine in pazienti in fase lieve e moderata di MdP (14).

Il DMV è affetto, nelle fasi più precoci della patologia, da corpi di Lewy (12,15). Nella MdP si riscontra, inoltre, un'importante deposizione di corpi di Lewy nei plessi di Auerbach e Meissner in tutto l'apparato digerente, particolarmente nei neuroni del plesso di Auerbach nella porzione inferiore dell'esofago e nel plesso sottomucoso dello stomaco (10). Al contrario, rimangono esenti da tale patologia, i neuroni della porzione compatta del nucleo Ambiguo (Namb) coinvolto nel controllo della fase faringea ed esofagea superiore della deglutizione. Risultano, invece, coinvolti il nucleo peduncolo pontino tegmentale (PPT) e il rafe midollare, i quali possono inficiare il controllo soprasspinale della deglutizione e della defecazione rispettivamente (15-17).

Xerostomia e scialorrea

La scialorrea è uno di problemi più frequenti nei pazienti parkinsoniani ed è dovuta a una ridotta frequenza di atti deglutitori, che determinano accumulo di saliva nella cavità orale. Tale fe-

nomeno è di solito più accentuato nella fase "OFF" e tende a migliorare nella fase "ON". Al contrario di quello che si pensa, la produzione di saliva nella MdP è ridotta sia nelle fasi ON che OFF, determinando xerostomia. La riduzione della produzione di saliva è determinata da un precoce coinvolgimento del nucleo salivare e del ganglio sottomandibolare nel processo degenerativo. Studi recenti hanno infatti dimostrato la presenza di corpi di Lewy nelle ghiandole salivari minori e nelle ghiandole sottomandibolari (9,18). La levodopa, inoltre, è in grado di aumentare il flusso di saliva basale e riflessa anche in pazienti pretrattati con antagonisti dei recettori D2 periferici come il domperidone (19).

I farmaci anticolinergici possono migliorare la scialorrea, ma possono inficiare la capacità di deglutizione e avere effetti collaterali caratterizzati da confusione. Il glicopirrolato è un nuovo anticolinergico che non è in grado di passare la barriera ematoencefalica, causando meno effetti collaterali di tipo centrale (20). La somministrazione sub-linguale di atropina all'1% può essere utile nel ridurre la salivazione senza determinare effetti collaterali sistemici. Nelle forme gravi si può ricorrere a iniezioni di tossina botulinica nelle ghiandole salivari da effettuare in centri specializzati (21). L'alternanza durante la giornata di periodi di scialorrea e xerostomia deve far pensare a una mancata ottimizzazione della terapia antiparkinsoniana che deve essere, quindi, ristrutturata in modo da assicurare un controllo ottimale della sintomatologia. A questo proposito Schirizzi et al. hanno dimostrato che l'aggiunta di bassi dosaggi di rotigotina alla terapia comportava un miglioramento significativo della scialorrea in un piccolo gruppo di pazienti in fase avanzata di malattia. Tale miglioramento è probabilmente da mettere in relazione alla modalità di somministrazione (continua transdermica) della rotigotina, che è in grado di assicurare livelli plasmatici di farmaco stabili durante le 24 ore (22).

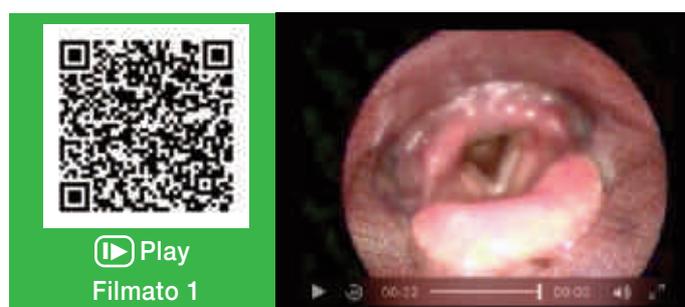
Alterazioni dentali

Nella MdP sono stati descritti una varietà di problemi che affliggono la salute del cavo orale. È stata, infatti, riportata un'aumentata incidenza di carie, perdita di denti, patologia peridontale, bruxismo e disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare. La bradicinesia, il tremore e la rigidità comportano una maggiore difficoltà nell'esecuzione delle pratiche quotidiane di igiene orale, specie negli stati avanzati di malattia. Queste difficoltà, a lungo andare, possono determinare un'aumentata incidenza di ca-

rie, peridontite e perdita di denti. L'eccessiva salivazione può poi comportare una alterazione del Ph del cavo orale e della microflora batterica, fattori che contribuiscono ad aumentare l'incidenza di carie e peridontite. I pazienti che invece presentano secchezza della bocca tendono a consumare più frequentemente bevande zuccherate e caramelle, aumentando l'apporto di zuccheri e favorendo la formazione di placca. È importante che i pazienti e i loro caregiver siano informati della maggiore propensione a sviluppare problemi a carico del cavo orale e che informino, a loro volta, i dentisti che li hanno in cura. Si raccomanda, infatti, che i pazienti con MdP effettuino controlli dentistici più frequenti, la cui tempistica va aggiornata e modificata man mano che la malattia procede. Sintomi quali secchezza e aumentata salivazione vanno riportati precocemente e trattati adeguatamente per prevenire la formazione di carie e placca. L'uso dello spazzolino elettrico e di altri ausili sviluppati appositamente per pazienti con difficoltà motorie deve essere consigliato laddove indicato (23,24).

La deglutizione

La deglutizione è un atto complesso, caratterizzato da una sequenza motoria stereotipata che include una fase orofaringea e una fase esofagea ([Filmato 1](#): deglutizione nel soggetto sano). I



principali nuclei motori coinvolti nella deglutizione sono il nucleo dell'ipoglosso, che innerva i muscoli della lingua e il NAmb che innerva la faringe, la laringe e l'esofago (25). I neuroni pregangliari del DMV controllano l'attività della muscolatura liscia dell'esofago. La deglutizione è iniziata da un generatore motorio che risiede nel midollo; gli interneuroni di questo generatore sono localizzati in due regioni principali, il nucleo del tratto solitario (NTS) e l'adiacente formazione reticolare (gruppo dorsale) e la formazione reticolare ventrolaterale, appena sopra il NAmb (gruppo ventrale). I neuroni del NTS organizzano il pattern di sequenza motoria per la deglutizione, mentre i neuroni del midollo

ventrolaterale agirebbero come neuroni di scambio, che coordinerebbero e distribuirebbero il drive generato dal NTS ai vari gruppi di neuroni motori (25).

Nella MdP sono state riscontrate varie anomalie che interessano le diverse fasi del processo deglutitorio (Filmato 2: deglutizione nel paziente con MdP). Le prime alterazioni si riscontrano in alcuni pazienti già a livello della lingua (26,27) che, in una sorta di festinazione, impedisce il corretto passaggio del bolo alimentare nella faringe. Sono, inoltre, stati descritti un ritardato riflesso di deglu-



tizione e un reflusso ripetitivo e involontario dalle vallecole e dai seni piriformi nella cavità orale (28,29). Un'altra anomalia che è stata evidenziata è la tendenza dei pazienti parkinsoniani a ingoiare durante la fase di inspirazione, aumentando la possibilità che si verifichino polmoniti *ab ingestis* (30,31). Studi di endoscopia effettuati nel nostro Centro hanno dimostrato la permanenza delle compresse di levodopa (LD) nelle vallecole e nel seno piriforme, con conseguente marcato ritardo nell'efficacia del farmaco o delayed-ON (Filmato 3: compressa di levodopa seno piriforme). Tali dati sono stati confermati da uno studio recentemente pubblicato, che ha dimostrato come i fenomeni di delayed-ON e no-ON possano essere determinati anche da disfagia. La videofluoroscopia effettuata in un paziente parkinsoniano con prolungato "OFF" mattutino dimostrava, infatti, una estrema bradicinesia della fase orale della deglutizione e la permanenza



delle compresse di LD nelle vallecole fino a 2 ore dopo la loro ingestione. L'esecuzione di un ciclo di riabilitazione con il Lee Silverman Voice Treatment e l'instaurazione di terapia con rotigotina comportavano un netto miglioramento della sintomatologia con raggiungimento dell'ON nell'arco di 30 minuti (32).

Ai pazienti con rallentamento della fase orale della deglutizione va consigliato di mangiare al raggiungimento della fase ON e mai quando l'effetto del farmaco sta scemando. In caso di difficoltà nella deglutizione si può far ricorso all'uso di formulazioni liquide di LD (33). Nel caso le condizioni cliniche del malato lo consentano (assenza di disturbi cognitivi o psichiatrici), si può far ricorso a formulazioni transdermiche (rotigotina) o sottocutanee (apomorfina in infusione continua sottocutanea). Diversi studi hanno, infatti, dimostrato che questi due dopamino-agonisti sono in grado di migliorare la fase orale, la fase esofagea e il tempo totale di deglutizione. In un piccolo studio effettuato su sei pazienti parkinsoniani affetti da disfagia, il trattamento con rotigotina è stato in grado di determinare una totale scomparsa della sintomatologia disfagica. La videofluoroscopia effettuata in basale e dopo due settimane dall'introduzione della rotigotina mostrava una riduzione della durata del transito faringeo, i cui valori si avvicinavano a quelli normali e un miglioramento della fase faringea della deglutizione (34). Stessi risultati sono stati ottenuti in un simile studio con apomorfina, che ha inoltre determinato un miglioramento della frammentazione del bolo e della stasi nelle vallecole e nella cavità buccale. Questo miglioramento correleva con una migliore motricità bucco-linguo-facciale e un ridotto tempo di transito faringeo (35).

Un miglioramento significativo del transito esofageo nelle fasi ON è stato osservato nei pazienti che si erano sottoposti a Deep Brain Stimulation (DBS) del nucleo subtalamico (36). In pazienti con grave disfagia va sempre considerato il ricorso a una PEG, che consente non solo l'alimentazione ma anche il trattamento con LD carbidopa intestinal Gel (Duodopa®).

Infine, se la disfagia insorge acutamente va sempre esclusa la presenza di concomitanti patologie internistiche quali bronchiti, polmoniti, infezioni urinarie.

L'esofago

Lo sfintere esofageo inferiore (SEI) è composto da muscolatura liscia con intrinseche proprietà miogeniche, che mantengono lo sfintere chiuso in condizioni basali. Vie vagali eccitatorie e inibitorie a partenza dal DMV esercitano un'azione tonica sul SEI e sono selettivamente attivate da diversi riflessi motori che coinvolgono lo sfintere. Ad esempio, una attivazione selettiva della

via inibitoria è cruciale per il riflesso di rilassamento dello SEI associato alla deglutizione. La degenerazione del DMV determina una alterazione dei meccanismi riflessi di controllo della deglutizione, con alterazioni subcliniche che sono presenti già in fase iniziale di malattia (37). Le principali alterazioni esofagee, nei pazienti con MdP, consistono in atti deglutitori inefficaci, dilatazione esofagea e reflusso gastro-esofageo con conseguenti eruttazioni frequenti, spasmi, acidità. Le eruttazioni possono essere correlate alla fase OFF e scomparire quando il paziente torna in ON (38,39). Bramble et al. hanno ipotizzato che nella MdP la motilità esofagea sia controllata da meccanismi colinergici piuttosto che dopaminergici. Essi hanno, infatti, dimostrato che l'infusione endovenosa di atropina è in grado di provocare, nei pazienti con MdP, una marcata alterazione della coordinazione in risposta ad atti deglutitori rispetto ai controlli sani (40). I farmaci anticolinergici possono quindi peggiorare la deglutizione.

Stomaco

Nella MdP è stato riscontrato un ritardato svuotamento gastrico fino ad una vera e propria gastroparesi. Tali alterazioni possono produrre una varietà di sintomi quali sazietà precoce, gonfiore post-prandiale, frequenti eruttazioni, nausea, vomito, perdita di peso e malnutrizione (41,42). L'attività motoria dello stomaco è regolata da vie motorie vagali eccitatorie e inibitorie controllate dal NTS: le vie inibitorie vagali sono essenziali per il rilassamento della parte prossimale dello stomaco necessaria ad accogliere il cibo, mentre le vie vagali eccitatorie attivano le contrazioni dei due terzi distali del corpo e dell'antro fondamentali per lo svuotamento gastrico. Entrambe le vie vagali eccitatorie e inibitorie regolano l'attività dello sfintere pilorico. La vagotomia comporta, infatti, alterazione della coordinazione antro-pilorica e ritarda lo svuotamento gastrico (25-43).

Molti studi hanno dimostrato che lo svuotamento gastrico e il transito intestinale sono ritardati nella MdP (44,45) e che tali disturbi possono essere presenti anche in pazienti in fase precoce di malattia o mai trattati. Un recente studio effettuato mediante elettrogastrografia ha rivelato che 24 pazienti parkinsoniani su 36 avevano un ritardato svuotamento gastrico dovuto a disritmia pre-prandiale (46). Un'analisi di regressione multipla ha dimostrato, inoltre, che il ritardato svuotamento gastrico è significativamente correlato alla gravità del deficit motorio (47).

La LD è un aminoacido neutro a catena lunga (LNAA) che viene assorbito nel duodeno; lo stomaco gioca, però, un ruolo fondamentale nel controllare l'accesso della LD nel sito di assorbimento. Infatti tutti i fattori che rallentano lo svuotamento gastrico

ritardano e ostacolano il raggiungimento di livelli ottimali di LD nel sangue, causando un ridotto assorbimento o un completo fallimento della risposta terapeutica (48). La LD assunta dopo pranzo può essere scarsamente assorbita in relazione a un ritardato svuotamento gastrico influenzato da massa, acidità e composizione del pasto (49,50). I grassi richiedono un tempo di digestione più lungo, seguiti dalle proteine, dai carboidrati e dalle fibre. Anche alcuni farmaci, come gli anticolinergici, possono aumentare i tempi di permanenza nello stomaco. L'eccessiva acidità gastrica può comportare un ritardo nello svuotamento gastrico; d'altro canto, l'eccessiva neutralizzazione del contenuto gastrico determina una dissoluzione incompleta della compressa di LD e, di conseguenza, un suo ridotto assorbimento (51). Se poi la compressa ristagna a lungo nello stomaco, essa si dissolve permettendo alla LD di entrare in contatto con la mucosa gastrica che, contenendo dopadecarbolissasi, è in grado di metabolizzarla, diminuendo la quantità di farmaco che raggiunge il circolo ematico e, successivamente, il cervello (52). Va ricordato, inoltre, che la stipsi - problema molto comune nei parkinsoniani - può ulteriormente rallentare lo svuotamento gastrico attraverso il riflesso colico-gastrico, in grado di inibire lo svuotamento dello stomaco se la parete intestinale è particolarmente distesa. Inoltre la dopamina formatasi nello stomaco può stimolare i recettori dopaminergici presenti nello stomaco, che determinano rilassamento dello stomaco e che inibiscono la motilità gastrica, con la conseguenza di peggiorare ulteriormente la gastroparesi (53).

Anche l'infezione da *Helicobacter pylori* può interferire con l'assorbimento della LD in conseguenza della infiammazione cronica da esso prodotta. La terapia antibiotica e la successiva eradicazione del batterio inducono un miglioramento della risposta clinica alla LD in pazienti affetti da fluttuazioni motorie (54).

Molti autori hanno dimostrato che l'infusione diretta di LD liquida nel duodeno assicura una risposta terapeutica più affidabile e prevedibile (55). Inoltre i livelli plasmatici di LD, dopo infusione intraduodenale, risultano più stabili che dopo infusione intragastrica (56). Questi studi chiariscono il ruolo dello stomaco nella fisiopatologia delle fluttuazioni motorie nei pazienti parkinsoniani.

La LD, come già detto, viene assorbita nel piccolo intestino (maggiormente nel duodeno, ma in piccola parte anche nel digiuno e nell'ileo) che contiene carriers per gli LNAA; a causa della loro alta capacità, la competizione tra LD e altri aminoacidi introdotti con la dieta (valina, leucina e isoleucina) non è comune ma può raramente manifestarsi (57).

L'utilizzo di formulazioni liquide di LD può risultare utile in caso di fluttuazioni motorie caratterizzate da prolungato OFF post-

prandiale. Tali formulazioni sono infatti dotate di migliore transito faringo-esofageo e rapidità nel passaggio gastrico (58,59). In caso di off resistente alle formulazioni liquide si può usare l'apomorfina per via sottocutanea (60). Questo farmaco, proprio grazie alla via di somministrazione, ha un assorbimento immediato anche a stomaco pieno e induce un miglioramento dei sintomi quasi immediato (7-10 minuti). Il farmaco si utilizza con una penna pre-riempita disponibile in farmacia e rimborsata dal SSN. Laddove possibile, si può preferire il trattamento con dopaminoagonisti quali rotigotina che sembra essere correlato a un miglioramento del tempo di svuotamento gastrico. Un piccolo studio su 9 pazienti affetti da dispepsia ha dimostrato una riduzione significativa del tempo di svuotamento gastrico misurata mediante breath test con acido ottanoico (61). Tali risultati sono stati confermati poi da uno studio su 75 pazienti che lamentavano piroso gastrico, meteorismo, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale in corso di terapia con altri agenti dopaminergici. Il passaggio a rotigotina risultava in una netta attenuazione della sintomatologia gastrointestinale (la somma dei disturbi GI passava da $11,2 \pm 9,0$ al basale a $2,1 \pm 4,4$ dopo sei settimane di trattamento) (62). L'effetto positivo sulla motilità di tutto il tratto gastroenterico di questo dopaminoagonista sembra essere correlata alla sua azione di agonista recettoriale D1 che determina il prevalere dell'attività dopaminergica centrale con funzione procinetica sulla ridotta inibizione del plesso mioenterico mediata invece dai recettori dopaminergici D2.

I pazienti con fluttuazioni motorie andranno invitati a effettuare pasti piccoli, frequenti e facilmente digeribili e ad assumere la LD a digiuno. I pazienti che non hanno fenomeni di off o non assumono LD non sono tenuti a rispettare alcun regime dietetico.

Il domperidone, un antagonista periferico dei recettori D2, può risultare utile nel migliorare lo svuotamento gastrico nella MdP. Gli altri procinetici in commercio, ad eccezione della prucalopride, sono invece fortemente controindicati nella MdP (Tab. I). L'eritromicina e l'azitromicina sono due antibiotici in grado di accelerare lo svuotamento gastrico grazie alla loro azione di agonisti dei recettori per la motilina (63-66). Come già detto l'infezione da HP può interferire con l'assorbimento della LD, probabilmente a causa della gastroduodenite da esso indotta. L'eradicazione di questo agente in-

fettivo determina un importante miglioramento dell'assorbimento e della risposta clinica alla LD in pazienti parkinsoniani affetti da fluttuazioni motorie (67).

Intestino tenue

Nella MdP sono state descritte diverse alterazioni del piccolo intestino, il cui impatto funzionale e la cui frequenza rimangono però non ben definite. La perdita di peso è un reperto di frequente riscontro nella MdP (68,69). Le cause di questo fenomeno non sono ancora del tutto chiarite, ma alcuni studi hanno correlato tale disturbo a un aumento della spesa energetica, determinato da movimenti involontari e aumentata rigidità (68,70) e a un ridotto apporto calorico causato da disfagia, sensazione di sazietà, dispepsia e stitichezza (71). È stato inoltre ipotizzato un malassorbimento causato da una eccessiva proliferazione dei batteri del piccolo intestino (SIBO). Davies et al. (72) hanno dimostrato, nei pazienti parkinsoniani, un ridotto assorbimento di mannitolo, a testimonianza di una riduzione della superficie assorbente dell'intestino tenue dovuta a un'alterazione specifica dell'orletto a spazzola dei microvilli. Gli stessi autori non hanno riscontrato alcuna evidenza di SIBO, mentre altri studi hanno suggerito che la iperproliferazione batterica del tenue sia implicata nel malassorbimento, anche quando l'intestino è anatomicamente normale (73,74). Anche l'aumento di peso è un fenomeno spesso riscontrato nei pazienti con MdP ed è in genere correlato alla terapia con farmaci dopaminoagonisti: tali sostanze possono, infatti, indurre una notevole ritenzione di liquidi o difficoltà nel controllo degli impulsi con fame compulsiva (75). Un importante aumento di peso è stato anche riscontrato nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di DBS, probabilmente in relazione al miglioramento della rigidità e dei movimenti involontari e alla conseguente normalizzazione della spesa energetica. È anche possibile, però, che l'aumento ponderale derivi dal miglioramento della disfagia e della capacità di alimentarsi nell'ambito di un miglioramento globale delle performance motorie o dalla influenza diretta della DBS sull'ipotalamo laterale (76).

Microbiota e SIBO

Il microbiota umano è formato da 10-100 trilioni di cellule microbiche, che convivono in ciascuna persona ed è costituito principalmente da batteri intestinali. Le interazioni tra cervello e intestino sono modulate dal microbiota attraverso meccanismi immunologici, neuroendocrini e neurali diretti (77). L'alterata regolazione dell'asse microbiota-cervello nella MdP può essere associata

Tabella I. Procinetici controindicati nella MdP.

- Clebopride
- Levosulpiride

alle disfunzioni dell'apparato gastrointestinale che precedono la malattia e alla sua patogenesi, a supporto della ipotesi, postulata da Braak e colleghi, che il processo patologico si diffonda dall'intestino al cervello (78). Alcuni autori hanno riportato varie alterazioni nella composizione del microbiota intestinale con pattern caratteristici, talora associati a particolari fenotipi, quali la forma cinetico-rigida (79). Un'importante componente del microbiota è rappresentata dai batteri del piccolo intestino e recenti studi hanno documentato una loro eccessiva crescita SIBO nei pazienti parkinsoniani, probabilmente indotta dalla ridotta motilità gastrointestinale tipica della malattia (80). Tale disbiosi può determinare un aumento della permeabilità intestinale, a sua volta causa di una eccessiva stimolazione del sistema immunitario e di uno stato di infiammazione sistemica, meccanismo questo in grado di innescare la formazione di depositi di α -sinucleina (81-83). Alterazioni qualitative e quantitative del microbiota potrebbero influenzare gravità e progressione di malattia, attraverso un effetto negativo sulla risposta farmacologica. È stato infatti riportato che l'eccessiva crescita dei batteri del piccolo intestino può interferire con l'assorbimento della LD e contribuire alla comparsa delle fluttuazioni motorie. Pazienti parkinsoniani con SIBO presentano, infatti, fluttuazioni motorie più gravi che migliorano in maniera significativa dopo trattamento antibiotico mirato (84).

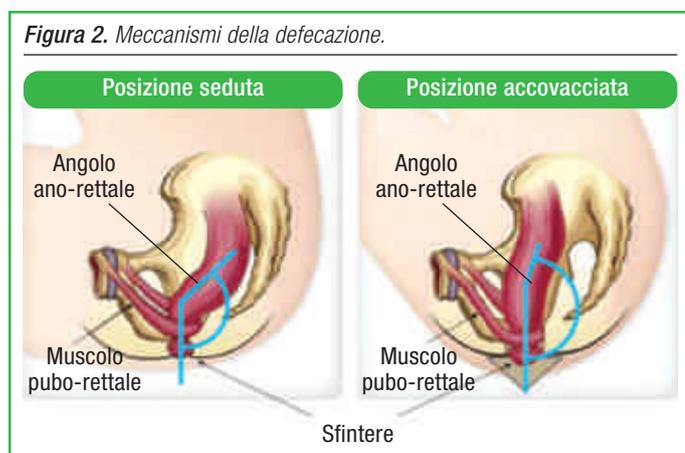
Intestino crasso

Le alterazioni dovute a disfunzione del grosso intestino sono, da sempre, tra i sintomi non motori più studiati nella MdP e hanno una frequenza nettamente più elevata nei pazienti parkinsoniani che nella popolazione generale. La stitichezza è di gran lunga il disturbo che viene riportato più frequentemente dai pazienti (4) ed è oggi considerato un sintomo caratteristico della malattia. Studi recenti hanno dimostrato che la stipsi può precedere la malattia anche di numerosi anni (6), tanto da essere oggi considerato non solo un sintomo prodromico ma anche un fattore di rischio per la malattia. Numerose indagini epidemiologiche hanno evidenziato che i soggetti con un basso numero di evacuazioni a settimana (6,85) e con grave stipsi (86) hanno un rischio aumentato di sviluppare la malattia. La prevalenza della stitichezza varia dal 24,6% al 63% a seconda dei criteri utilizzati per la diagnosi, il tipo di scale usate e la popolazione in esame (pazienti in fase precoce o avanzata di malattia). Uno studio, basato sui criteri diagnostici di Roma III per la stipsi cronica, ha evidenziato che questo sintomo era circa tre volte più frequente nella MdP che nei controlli (59% vs 21%) (87-89). La stipsi risulta, inoltre, più frequente nelle forme acinetico-rigide rispetto alle forme tremorigene (64% vs 49% nei pazienti

in fase avanzata (90) 45% vs 21% nei pazienti in fase iniziale (91). Un gran numero di studi ha, infine, dimostrato un chiaro aumento della prevalenza della stipsi con il progredire dello stadio di malattia, indipendentemente dalla definizione o dalle scale di valutazione utilizzate. Altro disturbo frequentemente lamentato dai pazienti parkinsoniani è lo sforzo evacuativo, anch'esso con una prevalenza che varia dall'33% all'83% nei diversi studi (92).

La stitichezza nella MdP può essere dovuta a un rallentato transito intestinale o a difficoltà di evacuazione o alla presenza di entrambi i disturbi. Molti autori hanno dimostrato che il transito intestinale medio è quasi raddoppiato nei pazienti con MdP (93). Tale rallentamento è probabilmente determinato da un diretto coinvolgimento del SNE da parte del processo di degenerazione della malattia. Il riscontro di corpi di Lewy nei neuroni VIPergici del SNE (94,10), ha suggerito che il rallentato transito intestinale possa essere dovuto ad un deficitario riflesso di rilassamento della muscolatura liscia distale dovuto alla mancata azione di tali neuroni inibitori. Reperti bioptici hanno riscontrato, inoltre, una perdita di neuroni eccitatori colinergici correlata all'età (95,96) come testimoniato dal fatto che gli agonisti dei recettori 5-HT₄ mosapride (97) e tegaserod (98) sono in grado di migliorare la stitichezza in pazienti con MdP, probabilmente promuovendo il rilascio di Ach dai neuroni mienterici. Evidenze sperimentali hanno inoltre dimostrato una perdita di neuroni dopaminergici enterici (99), ma il significato funzionale di tali alterazioni non è ancora del tutto chiaro. Le cellule dopaminergiche rappresentano soltanto l'1-2% della popolazione totale dei neuroni del SNE e la dopamina, agendo attraverso recettori presinaptici, inibisce il rilascio di ACh e di conseguenza, la motilità intestinale.

Le difficoltà di evacuazione sono state attribuite a distonia focale del pavimento pelvico sostenuta dall'incapacità a rilassare il muscolo pubo-rettale durante l'evacuazione o dalla sua contrazione paradossa (100). Essa è caratterizzata dall'eccessivo reclutamento dei muscoli sinergici e antagonisti durante l'attività volontaria e dalla perdita della loro reciproca inibizione. Mathers et al. (101) hanno dimostrato che il pattern di contrazione e inibizione che accompagna la defecazione è alterato in alcuni pazienti parkinsoniani affetti da stipsi ed è caratterizzato dalla attivazione paradossa del muscolo pubo-rettale e dello sfintere anale esterno e dalla tendenza a contrarre i muscoli glutei durante l'evacuazione. Normalmente, durante l'evacuazione, il muscolo pubo-rettale si rilassa, determinando la rettilineizzazione dell'angolo ano-rettale e facilitando il passaggio delle feci (Fig. 2). Quando il muscolo pubo-rettale non si rilassa, come avviene nella MdP, il passaggio delle feci risulta difficoltoso e l'evacuazione risulta "fun-



zionalmente" ostruita. Studi effettuati con manometria anorettale hanno dimostrato diverse alterazioni nei pazienti parkinsoniani, tra cui una bassa pressione basale e durante ponzamento ed una risposta ipercontrattile al riflesso retto-sfinterico (102). Stocchi et al. (103) hanno dimostrato che la pressione anale a riposo e durante sforzo ha una correlazione inversa con l'età dei pazienti e con la durata di malattia. Le alterazioni sopra descritte rispondono, in maniera drammatica, ai farmaci dopaminergici. Studi effettuati con proctografia hanno dimostrato un netto miglioramento dell'ostruzione pelvica dopo somministrazione di apomorfina, anche se l'attività paradossa nei muscoli dello sfintere anale tendeva a persistere anche nelle fasi "on" (101). Questa evidenza rafforza il concetto di distonia pelvica correlata al periodo OFF dei pazienti, avanzata da Mathers e colleghi (100). Pertanto ai pazienti va consigliato di evacuare durante le fasi "on" o assumere un farmaco ad azione rapida (LD solubile o apomorfina) prima di iniziare a defecare (36,101). Nei casi più gravi si può ricorrere all'infiltrazione di tossina botulinica nel muscolo pubo-rettale e/o nello sfintere anale esterno; tale trattamento, che può essere utilizzato anche in quei pazienti che presentano una distonia dolorosa tipo anismo (104). Per facilitare l'evacuazione i pazienti devono essere invitati ad assumere una "posizione accovacciata" durante il ponzamento: in questa posizione, infatti, il muscolo pubo-rettale si rilassa, permettendo una più facile e completa eliminazione delle feci.

Trattamento della stipsi

L'approccio generale in pazienti che lamentano stitichezza include la raccomandazione di aumentare l'apporto di liquidi e di fibre introdotte con la dieta, tenendo conto del fatto che flatulenza, gonfiore e crampi sono effetti collaterali comuni riscontrati quan-

do l'assunzione di fibre insolubili viene incrementata. Astarloa et al. (Tab. II) (105), hanno riportato che una dieta ricca di fibre insolubili ha prodotto un significativo miglioramento della stitichezza, come indicato da un aumento della frequenza delle evacuazioni e dal miglioramento della consistenza delle feci. I lassativi di massa sintetica (ad es. Psillio) devono essere assunti con adeguate quantità di liquidi, altrimenti possono peggiorare la stitichezza. In uno studio clinico (106) lo Psillio, somministrato per 4 settimane, si è rivelato in grado di aumentare la frequenza delle evacuazioni senza alterare il transito intestinale e le funzioni anorettali dei pazienti parkinsoniani affetti da stitichezza. L'aumento dell'apporto di fibre va evitato nei pazienti affetti da gastroparesi, poiché esse possono ritardare lo svuotamento gastrico. I lassativi osmotici sono ampiamente usati nella popolazione generale e possono risultare utili anche nella MdP. In uno studio in doppio cieco Zangaglia et al. (107) hanno dimostrato che il macrogol migliorava la stitichezza nei pazienti parkinsoniani, era ben tollerato e non causava peggioramento dei sintomi parkinsoniani. Tali lassativi devono essere usati con cautela nei pazienti con patologie renali e cardiache a causa della loro tendenza a determinare squilibrio elettrolitico. La prucalopride, un agonista selettivo dei recettori 5-HT₄, è stato recentemente commercializzato per il trattamento della stipsi cronica. Questo farmaco, che ha anche un'alta affinità per i canali del cloro, è in grado di migliorare la motilità gastrica, il transito intestinale e aumentare la frequenza delle evacuazioni (108,109). I primi agonisti dei recettori 5-HT₄ commercializzati, il tegaserod e la mosapride sono stati ritirati dal commercio a causa della loro cardiotoxicità. La prucalopride è un agonista altamente selettivo dei recettori 5-HT₄ e per questo risulta essere privo di cardiotoxicità, ma la sua efficacia e tollerabilità non sono mai state formalmente testate in pazienti con MdP. La relamorelina è un agonista sintetico della grelina che si è dimostrato in grado di promuovere lo svuotamento gastrico, la motilità intestinale e la propagazione della peristalsi. Purtroppo l'unico studio con relamorelina effettuato in pazienti parkinsoniani affetti da stipsi cronica è stato interrotto per scarso arruolamento (110) e non ci sono dati di efficacia di questo farmaco nella MdP.

Il lubiprostone è un attivatore dei canali del cloro approvato dalla FDA per il trattamento della stipsi cronica che si è dimostrato in grado di migliorare la flatulenza, il dolore addominale e il ponzamento nei pazienti affetti da stipsi. Gli effetti collaterali di questo farmaco sono la nausea, la diarrea e la cefalea. Uno studio clinico con questo farmaco è stato effettuato in 54 pazienti con MdP al dosaggio di 24 µg una o due volte al giorno per 4 settimane, dimostrando un miglioramento della stipsi e del dolore soggettivo

Tabella II. Trattamento della stitichezza.

Prodotti usati nel trattamento sintomatico della stipsi			
Farmaci	Dose raccomandata	Inizio effetto	Effetti collaterali
Lassativi di massa			
Psillio	20 g	12-72 ore	Meteorismo
Metilcellulosa	20 g		
Policarbofil calcico	20 g		
Lassativi osmotici			
Magnesio	30-45 mL/die	1-6 ore	Cautela nei pazienti con insufficienza renale
Sodio picosolfato	20-45 mL/die		
Lattulosio	15-30 mL/1 o 2 die	28-48 ore	Meteorismo
Sorbitolo	15-30 mL/1 o 2 die	28-48 ore	Meteorismo
PEG	17 gr/2 o 3 die	12-24 ore	Meteorismo e crampi
Lassativi stimolanti			
Senna	8-34 mg/die	6-12 ore	
Bisacodile	5-10 mg/die		
Agonisti 5-HT4			
Prucalopride	1 mg/1 o 2 die		Nausea, diarrea, meteorismo
Agonista della guanilato-ciclastasi C			
Linaclotide	124 mcg/die		Diarrea
Attivatori canali cloro			
Lubiprostone	24 mcg/2 die		Nausea, diarrea cefalea

(111,109). La linaclotide è un agonista della guanilato-ciclastasi C recentemente approvato per la sindrome dell'intestino irritabile al dosaggio di 290 µg e per stitichezza al dosaggio di 145 µg/die. Tale farmaco è disponibile in Italia solo al dosaggio di 290 µg e la sua azione nella MdP non è stata formalmente studiata.

Emergenze chirurgiche

Nei pazienti parkinsoniani affetti da stitichezza va prestata particolare attenzione all'esordio acuto di sintomi quali dolore addominale, febbre, nausea, vomito che potrebbero indicare una occlusione intestinale parziale o totale. Uno studio retrospettivo effettuato nel 2015 per analizzare gli esiti della chirurgia del colon-retto nei pazienti parkinsoniani, ha mostrato che il 54,3% di loro riceveva trattamento chirurgico in regime di emergenza rispetto alla popolazione generale (38,6%). L'alta percentuale di disfunzioni ga-

stroenteriche lamentate nel corso della malattia può infatti indurre il clinico a sottostimare o a non riconoscere i sintomi di una ostruzione intestinale o di una malattia latente come i tumori del colon-retto. Più del 20% degli interventi effettuati in urgenza era causato da ostruzione intestinale e veniva effettuato in laparotomia. Il tasso di morbilità e la mortalità era più alto nei pazienti con MdP che nella popolazione generale ed era principalmente correlato all'insorgenza di polmonite *ab ingestis* e sepsi. Tale dato sottolinea l'importanza di una diagnosi e di un trattamento precoce dei sintomi occlusivi in questi pazienti (112). Il volvolo è un'altra complicanza spesso non diagnosticata e associata a un tasso di mortalità del 50%. Diversi case reports hanno associato (113-115) il volvolo alla MdP, ma la reale incidenza di questa patologia in questa popolazione è sconosciuta. La detorsione per via endoscopica ha minore complicanze e deve essere tentata come primo approccio anche se ha un alto numero di recidive. Segni di necrosi o perforazione richiedono, invece, un intervento chirurgico immediato.

Bibliografia

1. Edwards LL, Quigley EMM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: Frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992;42: 726-732.
2. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:151-156.
3. Edwards LL, Quigley EMM, Hofman R et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease: 18-month follow-up study. *Mov Disord* 1993;8:83-86.
4. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F et al. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623-1619.
5. Verbaan D, Marinus J, Visser M et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-341.
6. Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-462.
7. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396:67-72.
8. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* 2013;260:1332-1338.
9. Beach TG, Adler CH, Sue LI et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009;119:689-702.
10. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E et al. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60: 609-612.
11. Braak H, Bohl JR, Müller CM et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-2051.
12. Braak H, Müller CM, Rüb U et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease - where does it end? *J Neural Transm* 2006;70(Suppl.): 89-97.
13. Kuo YM, Li Z, Jiao Y et al. Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson' disease -associated alpha-synuclein gene mutations precede central nervous system changes. *Hum Mol Genet* 2010;19:1633-1650.
14. Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;6:709-715.
15. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767-1783.
16. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991;14:153-197.
17. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413-426.
18. Cersosimo MG, Perandones C, Micheli FE et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2011;26:188-190.
19. Tumilasci OR, Cersosimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:660-667.
20. Arbouw ME, Movig KL, Koopman M et al. Glycopyrrolate for sialorrhoea in Parkinson's disease: a randomized, double blind, cross-over trial. *Neurology* 2010;74:1203-1207.
21. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:538-540.
22. Schirinzi T, Imbriani P, D'Elia A, Di Iazzaro G, Mercuri NB, Pisani A. Rotigotine may control drooling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;156:63-65.
23. Nakayama Y, Washio M, Mori M. Oral health conditions in patients with Parkinson's disease. *J Epidemiol* 2004;14:143-150.
24. Schwarz J, Heimhiler E, Storch A. Increased periodontal pathology in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253:608-611.
25. Cersosimo MG, and Eduardo E. Benarroch. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23: 1065-1075.
26. Logemann JA, Blonsky ER, Boshes B. Lingual control in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1973;98:276-278.
27. Blonsky ER, Logemann JA, Boshes B et al. Comparison of speech and swallowing function in patients with tremor disorders and in normal geriatric patients: a cinefluorographic study. *J Gerontol* 1975;30:299-303.
28. Logemann JA, Boshes B, Blonsky ER et al. Speech and swallowing evaluation in the diagnosis of neurologic disease. IVth Am. Congress Neurol 1975; 18:71-78.
29. Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L et al. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:1309-1314.
30. Gross RD, Atwood Cwjr, Ross SB et al. The coordination of breathing and swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia* 2008;23:136-145.
31. Troche MS, Huebner I, Rosembeck JC et al. Respiratory-swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia* 2011;26:218-224.
32. Sato H, Yamamoto T, Sato M, Furusawa Y, Murata M. Dysphagia Causes Symptom Fluctuations after Oral L-DOPA Treatment in a Patient with Parkinson Disease. *Case Rep Neurol* 2018;10:101-107.
33. Stocchi F, Barbato L, Bramante L et al. Fluctuating parkinsonism: a pilot study of a single afternoon dose of levodopa methyl ester. *J Neurol* 1996; 243:377-380.
34. Hirano M, Isono C, Sakamaoto H et al. Rotigotine transdermal patch improves swallowing in dysphagic patients with Parkinson's disease. *Dysphagia* 2015; 30(4):452-456.
35. Tison F, Wiart L, Guatterie M et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:729-732.
36. Ciucci MR, Barkmeier-Kraemer JM, Sherman SJ. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:676-683.
37. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol* 2006;68:279-305.
38. Gibberd FB, Gleeson JA, Gossage AAR et al. Oesophageal dilatation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:938-940.

39. Kempster PA, Lees AJ, Crichton P et al. Off-period belching due to a reversible disturbance of oesophageal motility in Parkinson's disease and its treatment with apomorphine. *Mov Disord* 1989;4:47-52.
40. Bramble MG, J Cunliffe, W Dellipiani. Evidence for a change in neurotransmitter affecting oesophageal motility in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:709-712.
41. Sulla M, Hardoff R, Gilardi N et al. Gastric emptying time and gastric motility in patients with untreated Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord* 1996;11(Suppl. 1):167.
42. Djaletti R, Baron J, Ziv I et al. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 1996;46:1051-1054.
43. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol* 2006;68:279-305.
44. Hardoff R, Sula M, Tamir A et al. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord* 2001;16:1041.
45. Goetze O, Wieczorek J, Mueller T et al. Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using ¹³C-sodium octanoate breath test. *Neurosci Lett* 2005;375:170-173.
46. Naftali T, Gadoth N, Huberman M, Novis B. Electrogastrography in patients with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2005;32:82-86.
47. Goetze O, Nikodem AB, Wieczorek J et al. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:369-375.
48. Baruzzi A, Contin M, Riva R et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:527-537.
49. Dubois A. Diet and gastric digestion. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1002-1005.
50. Kelly KA. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: LR Johnson (ed.) Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1981, pp. 393-410.
51. Leon AS, Speigel H. The effect of antacid administration on the absorption and metabolism of levodopa. *J Clin Pharmacol* 1972;12:263-267.
52. Evans MA, Broe GA, Triggs EJ et al. Gastric emptying rate and the systemic availability of levodopa in the elderly parkinsonian patients. *Neurology* 1981;31:1288-1294.
53. Valenzuela JE. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology* 1976;71:1019-1022.
54. Association of HP with Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2017;13(2):181-186.
55. Ruggieri S, Stocchi F, Carta A et al. Jejunal delivery of L-Dopa methyl ester. *Lancet* 1989;2:45-46.
56. Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR et al. Erratic gastric emptying of levodopa may cause 'random' fluctuations of parkinsonian mobility. *Neurology* 1988;38:419-421.
57. Wade DN, Mearrik PT, Birkett DJ et al. Active transport of L-dopa in the intestine. *Nature* 1973;242: 463-465.
58. Stocchi F, Barbato L, Bramante L et al. Fluctuating parkinsonism: a pilot study of a single afternoon dose of levodopa methyl ester. *J Neurol* 1996; 243:377-380.
59. Stocchi F. Prevention and treatment of motor fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9(Suppl. 2):73-81.
60. Trenkwalder C, Ray Chadury K, Garcia Riuz PJ et al. Expert consensus group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(9):1023-1030.
61. Tateno H, Sakakibara R, Shiina S et al. Transdermal dopamine agonist ameliorates gastric emptying in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2416-2418.
62. Dirk Woitalla D, Kassubek J, Timmermann L et al. Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch: a non-interventional prospective multicenter trial. *Parkinsonism and Related Disorders* 2015;21:199-204.
63. Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:952-957.
64. Weber Jr FH, Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol* 1993;88:485-490.
65. Maganti K, nyemere K, Jones MP. Oral Erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98:259-263.
66. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE et al. Advantages of azithromycin over Erythromycin improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:407-413.
67. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L et al. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006;66:1824-1829.
68. Levi S, Cox M, Lugon M et al. Increased energy expenditure in Parkinson's disease. *BMJ* 1990;301:1256-1257.
69. Yapa RSS, Playfer JR, Lye M. Anthropometric and nutritional assessment of elderly patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Geront* 1989;11: 155-164.
70. Markus HS, Cox M, Tomkins AM. Raised energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscular rigidity. *Clin Sci* 1992;83:199-204.
71. Davies KN, King D, Davies H. A study of the nutritional status of elderly patients with Parkinson's disease. *Age Ageing* 1994;23:142-145.
72. Davies KN, King D, Billington D, Barrett JA. Intestinal permeability and oro-caecal transit time in elderly patients with Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 1996;72:164-167.
73. McEvoy A, Dutton J, James OFW. Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of malabsorption in the elderly. *BMJ* 1983;287:789-793.
74. Montgomery RD, Haboubi NY, Mike NH et al. Cause of malabsorption in the elderly. *Age Ageing* 1986;15:235-240.
75. Niremberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524-529.
76. Montaurier C, Morio B, Bannier S et al. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain* 2007;130(Pt 7):1808-1818.
77. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal Gastroenterology* 2005;21(37):10609-10620.
78. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters* 2006;396:67-72.
79. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders* 2005;30(3):350-358.

80. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2014;20:535-540.
81. Klingelhofer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nature Reviews Neurology* 2015;11(11):625-636.
82. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathologica Communications* 2013;1:2.
83. de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition Reviews* 2012;70(Suppl. 1):S45-S56.
84. Fasano A, Bove F, Gabrielli M et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2013;28:1241-1249.
85. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology* 2011;174:546-551.
86. Lin CH, Lin JW, Liu YC, Chang Ch, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following severe constipation: a nationwide, population-based cohort study. *Parkinsonism Related Disorders* 2014;20:1371-1375.
87. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Movement Disorders* 2006;21(8):1270-1273.
88. Drossman D, Dumitrescu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2006;15(3):237-241.
89. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009;24(5):635-646.
90. Khedr EM, Fetoh EI NA, Khalifa H, Ahmed MA, Beh EI KM. Prevalence of non-motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clinical Neurology Neurosurgery* 2013;115:673-677.
91. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Movement Disorders* 2015;30:229-237.
92. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in Parkinson's Disease: Subjective Symptoms, Objective Markers, and New Perspectives. *Movement Disorders* 2017;32(1):94-105.
93. Edwards LL, Quigley EMM, Hamed RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *American Journal of Gastroenterology* 1994;89:15-25.
94. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathologica* 1990;79:581-583.
95. Phillips RJ, Powley TL. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. *Autonomic Neuroscience* 2007;136:1-19.
96. Wade PR, Homby PJ. Age-related neurodegenerative changes and how they affect the gut. *Science of Aging Knowledge Environment* 2005;(12):p8.
97. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT4 agonist and partial 5-HT3 antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Movement Disorders* 2005;20(6):680-686.
98. Morgan JC, Sethi KD. Tegaserod in constipation associated with Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology* 2007;30:52-54.
99. Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995;346:861-864.
100. Mathers SE, Kempster PA, Swash M, Lees AJ. Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1988;51:1503-1507.
101. Mathers SE, Kempster PA, Law PJ et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Archives Neurology* 1989;46:1061-1064.
102. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L et al. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006; 66:1824-1829.
103. Stocchi F, Badiali D, Vacca L et al. Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2000;15(1):71-76.
104. Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *American Journal of Gastroenterology* 2003;98:1439-1440.
105. Astarloa R, Mena MA, Sanchez V, de la Vega L, de Yébenes JG. Clinical and pharmacological effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1992;15:375-380.
106. Ashraf W, Pfeiffer RP, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders* 1997;6:946-951.
107. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Movement Disorders* 2007;22:1239-1244.
108. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, Thomforde G, McKinzie S, Zinsmeister AR. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001; 120:354-360.
109. Barboza JL, Okun MS, Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015;16(16):2449-2464.
110. The Parkinson study group. A randomized trial of relamorelin for constipation in Parkinson's disease (MOVE-PD): trial results and lessons learned. *Parkinsonism Related Disorders* 2017;37:101-105.
111. Ondo WG, Kenney C, Sullivan K et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology* 2012;78(21):1650-1654.
112. Hwang GS, Young MT, Hanna MH et al. Colorectal surgery in Parkinson's disease--outcomes and predictor of mortality. *International Journal of Colorectal Disease* 2015;30:1051-1058.
113. Blackley S, Maguire C, Daniels T. Seven cases of sigmoid volvulus in Parkinson's disease. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 2016;46(3):157-159.
114. Caplan LH, Jacobson HG, Rubinstein BM, Rotman MZ. Megacolon and volvulus in Parkinson's disease. *Radiology* 1965;85:73-79.
115. Rosenthal MJ, Marshall CE. Sigmoid volvulus in association with parkinsonism. Report of four cases. *Journal of the American Geriatrics Society* 1987;35:683-684.

Il trattamento del piede paretico secondario a spondilopatie degenerative, osteoporotiche e traumatiche e ad esiti di frattura di gamba secondo un protocollo terapeutico avanzato: studio clinico e strumentale su 110 casi

Treatment of paretic foot secondary to degenerative, osteoporotic and traumatic spondylopathies and fracture of leg outcomes according to an advanced therapeutic protocol: clinical and instrumental study on 110 cases

Millo Massimo, Millo Emanuele Enrico*

Specialista ortopedico, Chiavari; *m.c.b. & osteopata, Chiavari

Comunicazione al 67° Corso di Chirurgia del piede tenuto dal Prof. Giacomo Pisani a Santa Vittoria d'Alba dal 15 al 20 Aprile 2018

Abstract

This article describes the use, from January 2006 to January 2017, of a particular therapeutic protocol (quarterly attack and annual maintenance) on a total of 110 patients enrolled in a polycentric, observational, retrospective clinical study, and suffering from degenerative, osteoporotic and traumatic spondylopathies and outcomes of fracture of the leg, all with serious neurological deficits of the foot, at ASL3 Genovese, ASL4 Chiavarese the INAIL headquarters of Chiavari, the "Chirotherapeutic" Institute of Rapallo and the "Villa Ravenna" Clinic In Chiavari. The result of this study was that it is a valid therapeutic choice and free from side effects, contraindications and interactions with other drugs.

Materiali e metodi

Dal gennaio 2006 al gennaio 2017, presso la ASL3 Genovese, la ASL4 Chiavarese la sede INAIL di Chiavari, l'Istituto "Chirotherapeutic" di Rapallo e la Clinica "Villa Ravenna" a Chiavari, è stato condotto uno studio clinico policentrico osservazionale retrospettivo circa l'impiego di un particolare protocollo terapeutico d'attacco trimestrale e di mantenimento annuale su un totale di 110 pazienti (60 femmine 50 maschi, di età media di 60 anni) affetti in diversa misura (che in seguito specificheremo) da spondilopatie degenerative, osteoporotiche e traumatiche e da esiti di frattura di gamba, tutti con gravi deficit neurologici del piede con le relative revisioni a 3 mesi, 6 mesi, 9 mesi e 12 mesi dall'inizio dello stesso.

Quasi tutti i 110 pazienti, all'inizio del presente protocollo terapeutico, presentavano deficit grave di ECD, ELA, flessori dita, TA e Achilleo, ovvero tutte le caratteristiche cliniche di un piede paretico.

Riassunto

In questo articolo viene illustrato l'impiego, dal gennaio 2006 al gennaio 2017, di un particolare protocollo terapeutico (d'attacco trimestrale e di mantenimento annuale) su un totale di 110 pazienti esaminati in uno studio clinico policentrico, osservazionale, retrospettivo, e affetti da spondilopatie degenerative, osteoporotiche e traumatiche e da esiti di frattura di gamba, tutti con gravi deficit neurologici del piede, presso la ASL3 Genovese, la ASL4 Chiavarese la sede INAIL di Chiavari, l'Istituto "Chirotherapeutic" di Rapallo e la Clinica "Villa Ravenna" a Chiavari. Il risultato di tale studio è stato che si tratta di una scelta terapeutica valida e esente da effetti collaterali, controindicazioni e interazioni con altri farmaci.

Venivano osservati 50 pazienti (20 maschi e 30 femmine) affetti da spondiloartrosi L-S con protrusioni ed ernie discali lombari con grave deficit di ECD (estensore comune delle dita del piede), di ELA (estensore lungo dell'alluce), del TA (tibiale anteriore), dei flessori delle dita del piede e dell'achilleo e da osteoporosi diffusa, 40 pazienti (18 maschi e 22 femmine) affetti da fratture sia su base osteoporotica (30:10 maschi e 20 femmine) che traumatica (10:8 maschi e 2 femmine) della colonna vertebrale lombare con gravi deficit neurologici di ECD (estensore comune delle dita del piede), di ELA (estensore lungo dell'alluce), del TA (tibiale anteriore), dei flessori delle dita del piede e dell'achilleo e 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine) affetti da fratture della gamba (10 fratture gamba dx e 10 fratture gamba sx) con gravi deficit neurologici dello SPE (paresi dello sciatico popliteo esterno).

Quasi tutti i pazienti spondilopatici presentavano stenosi del canale lombare (in parte acquisito a causa delle protrusioni discali multiple e in parte congenito), con piede paretico con forza 2-3 (2/5 alla scala MRC: movimento possibile solo in assen-

za di gravità, 3/5 alla scala MRC: movimento possibile solo contro gravità), drastico rallentamento alla ENG della VCM (velocità di conduzione motoria) e della VCS (velocità di conduzione sensitiva), segni di denervazione alla EMG dell'ECD, dell'ELA, del TA, dei flessori delle dita e dell'achilleo, riduzione dei MAP (potenziali d'azione motori) e dei SAP (potenziali di azione sensitivi).

Tutti i pazienti con frattura di gamba presentavano potenziali di denervazione di tutte le fibre muscolari innervate dallo SPE come dimostra la EMG.

Clinicamente tali alterazioni EMG e ENG si traducevano nella impossibilità di stare sulle punte dei piedi e sui talloni e in una drastica riduzione della forza del piede (forza 2-3).

Tutti i pazienti sono stati trattati col seguente protocollo terapeutico d'attacco della durata di 3 mesi:

- un giorno 1 fl i.m. GLUCOSAMINA 400 mg + 1 fl i.m. CLODRONATO 200 mg (nella stessa siringa da 10 cc) + 1 cpr METIL-PREDNISOLONE 16 mg;
- un giorno 1 fl i.m. L-ACETIL-CARNITINA 500 mg +1 fl VITAMINA B12 1000 microgr + fosfolipidi di membrana (nella stessa siringa da 10 cc) +1 cpr PREDNISOLONE 16 mg);
- in alternanza x 30 gg;
- poi pausa di 1 mese;
- poi un giorno 1 fl i.m. GLUCOSAMINA 400 mg + 1 fl i.m. CLODRONATO 200 mg (nella stessa siringa da 10 cc) + 1 cpr PREDNISOLONE 16 mg;
- un giorno 1 fl i.m. L-ACETIL-CARNITINA 500 mg +1 fl VITAMINA B12 1000 microgr + fosfolipidi di membrana (nella stessa siringa da 10 cc) +1 cpr PREDNISOLONE 16 mg);
- in alternanza x 30 gg.

Contemporaneamente alla cura intramuscolare tutti i pazienti assumevano:

- 1 bust CONDRITIN-SOLFATO 800 mg + 1 cpr L-ACETIL CARNITINA 1.000 mg + ACIDO ALFA-LIPOICO 600 mg + CITICOLINA 250 mg + VITAMINE DEL GRUPPO B (B1 25 mg + B2 25 mg B5 18 mg B6 B12 33 mcg) x 3 mesi;
- 1 cpr CALCIO CARBONATO 1000 mg dopo pranzo x 3 mesi;
- 1 flaconcino di COLECALCIFEROLO 25.000 U.I. alla settimana x 3 mesi.

Al bisogno tutti i pazienti assumevano:

- 1 cpr TRAMADOLO 37,5 mg/PARACETAMOLO 325 mg cpr (in caso di dolore acuto);

- 1 bust PALMITOIL-ETANOL-AMIDE 600 mg (in caso di dolore moderato).

Dopo i 3 mesi di cure tutti i pazienti osservavano una pausa di 1 mese, dopodiché praticavano il seguente protocollo di mantenimento della durata di 1 anno:

- un giorno 1 fl i.m. GLUCOSAMINA 400 mg + 1 fl i.m. CLODRONATO 200 mg (nella stessa siringa da 10 cc) + 1 cpr METIL-PREDNISOLONE 16 mg;
- un giorno 1 fl i.m. L-ACETIL-CARNITINA 500 mg +1 fl VITAMINA B12 1000 microgr + fosfolipidi di membrana (nella stessa siringa da 10 cc) +1 cpr PREDNISOLONE 16 mg)
- in alternanza x 30 gg;
- un giorno 1 fl i.m. GLUCOSAMINA 400 mg + 1 fl i.m. CLODRONATO 200 mg (nella stessa siringa da 10 cc) + 1 cpr METIL-PREDNISOLONE 16 mg;
- un giorno 1 fl i.m. L-ACETIL-CARNITINA 500 mg +1 fl VITAMINA B12 1000 microgr + fosfolipidi di membrana (nella stessa siringa da 10 cc) +1 cpr PREDNISOLONE 16 mg)
- in alternanza x 30 gg;
- poi pausa di 3 mesi;
- un giorno 1 fl i.m. GLUCOSAMINA 400 mg + 1 fl i.m. CLODRONATO 200 mg (nella stessa siringa da 10 cc) + 1 cpr METIL-PREDNISOLONE 16 mg;
- un giorno 1 fl i.m. L-ACETIL-CARNITINA 500 mg +1 fl VITAMINA B12 1000 microgr + fosfolipidi di membrana (nella stessa siringa da 10 cc) +1 cpr PREDNISOLONE 16 mg)
- in alternanza x 30 gg;
- poi pausa di 3 mesi.

Durante la pausa di 3 mesi, relativamente alla cura intramuscolare, tutti i pazienti assumevano:

- 1 bust CONDRITIN-SOLFATO 800 mg + 1 cpr L-ACETIL CARNITINA 1.000 mg + ACIDO ALFA-LIPOICO 600 mg + CITICOLINA 250 mg + VITAMINE DEL GRUPPO B (B1 25 mg + B2 25 mg B5 18 mg B6 B12 33 mcg) x 3 mesi
- 1 cpr CALCIO CARBONATO 1000 mg dopo pranzo ogni 3 gg x 3 mesi;
- 1 flaconcino di COLECALCIFEROLO 25.000 U.I. ogni 15 gg dopo pranzo x 3 mesi.

Al bisogno tutti i pazienti assumevano:

- 1 cpr TRAMADOLO 37,5 mg/PARACETAMOLO 325 mg cpr (in caso di dolore acuto);
- 1 bust PALMITOIL-ETANOL-AMIDE 600 mg (in caso di dolore moderato).

N.B.: Tutti i pazienti assumevano 1 cps LANSOPRAZOLO 30 mg

1 ora prima del METIL-PREDNISOLONE 16 mg cpr sia durante il protocollo trimestrale d'attacco sia durante il protocollo annuale di mantenimento.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un primo controllo a 3 mesi, a un secondo controllo a 6 mesi, a un terzo controllo a 9 mesi e a un quarto controllo a 12 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico osservando i risultati sia clinici che strumentali (Rx, TAC, MOC, EMG, VdC).

Risultati

I risultati sono molto buoni.

Dopo 3 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico tutti i pazienti affetti da spondiloartrosi L-S con protrusioni ed ernie discali lombari con gravi deficit degli estensori comuni e dei flessori delle dita del piede, del tibiale anteriore, dell'achilleo e da osteoporosi diffusa, da fratture sia su base osteoporotica (25) che traumatica (15) della colonna vertebrale lombare con gravi deficit neurologici degli ECD e dei flessori delle dita del piede, dell'achilleo si sono apprezzati una lieve riduzione della sintomatologia dolorosa (scala di VAS da una media iniziale di 9 a una media dopo 3 mesi dall'inizio del protocollo terapeutico di 8), un lieve recupero dei flessori (forza 3) ma non degli estensori delle dita (forza 2) del piede e un lieve recupero dell'achilleo (forza 3) con possibilità di flettere discretamente le dita del piede ma non di estenderle né di rimanere in ortostatismo sulla punta del piede e sul tallone, un lieve miglioramento dell'articolari della colonna e un lieve miglioramento della deambulazione meno incerta e un po' più rapida con zoppia lievemente ridotta; sempre dopo 3 mesi dall'inizio del protocollo in tutti i pazienti affetti da fratture traumatiche della gamba (10 fratture gamba dx e 10 fratture gamba sx) con grave deficit dello SPE con paresi del piede si sono rilevati la formazione di un buon callo osseo (Rx, TAC) e un lieve recupero degli estensori e dei flessori delle dita del piede, del tibiale anteriore e dell'achilleo, con possibilità di flettere ed estendere debolmente le dita del piede (forza 3) in assenza di carico senza però rimanere in ortostatismo sulla punta del piede e sul tallone e una lieve riduzione della sintomatologia dolorosa.

Dopo 6 mesi dall'inizio del protocollo terapeutico in tutti i pazienti spondilopatici con piede paretico si sono apprezzati una ulteriore riduzione della sintomatologia dolorosa (scala di VAS da una media iniziale di 9 a una media di 7), un ulteriore recupero

degli estensori e dei flessori delle dita del piede, dell'achilleo, del tibiale anteriore (possibilità di rimanere per alcuni secondi in ortostasi sulla punta del piede e sul tallone, di flettere ed estendere discretamente le dita del piede con forza 3-4 in assenza di carico); gli esami EMG e ENG dimostravano una assenza dei potenziali di denervazione con potenziali motori ridotti in ampiezza e un incremento della velocità di conduzione sensitiva e motoria, l'esame clinico dimostrava un evidente miglioramento dell'articolari con miglioramento sensibile della deambulazione, l'esame radiografico una buona formazione di callo osseo e l'esame densitometrico alla MOC DEXA un sensibile incremento della BMD da una media iniziale di T-score di -2,5 all'inizio, del protocollo terapeutico a una media di T-score di -1,5 dopo 6 mesi dall'inizio del protocollo terapeutico); in quasi tutti i pazienti affetti da fratture della gamba si sono rilevati un notevole miglioramento clinico (una discreta riduzione della sintomatologia dolorosa-scala di VAS da una media iniziale di 9 a una media di 6 dopo 6 mesi dall'inizio del protocollo suddetto-, una discreta ripresa dello SPE (EMG) e un evidente miglioramento radiografico (esiti ben consolidati della nota frattura).

Dopo 9 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico in quasi tutti i pazienti affetti da artrosi, osteoporosi e fratture della colonna lombare si sono apprezzati un notevole miglioramento clinico (notevole riduzione della sintomatologia dolorosa-scala di VAS da una media iniziale di 9 a una media di 5 dopo 9 mesi dall'inizio del protocollo suddetto), una ripresa quasi completa dell'ECD e dei flessori delle dita, del TA dell'achilleo (forza 4-5), con evidente miglioramento della deambulazione che avveniva normalmente sulla punta e sui talloni con lieve zoppia, radiografico (buona formazione di callo osseo) e densitometrico (normalizzazione della densità ossea); gli esami EMG e ENG dimostravano un ulteriore incremento di ampiezza dei MAP e dei SAP, con valori quasi alla norma e un ulteriore incremento della velocità di conduzione sensitiva e motoria con valori quasi alla norma.

L'esame densitometrico alla MOC DEXA dimostrava un ulteriore incremento della BMD, da una media iniziale di T-score di -2,5 all'inizio del protocollo terapeutico a una media di T-score di -1 dopo 9 mesi dall'inizio del protocollo terapeutico.

Dopo 12 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico, in quasi tutti i pazienti oggetto del presente studio, si è apprezzato un quadro clinico, densitometrico, radiografico ed elettro-miografico invariato rispetto al precedente.

Non sono mai stati riscontrati effetti collaterali degni di nota, sia con l'impiego del CLODRONATO 200 fl i.m. sia con l'impiego degli altri componenti del protocollo terapeutico suddetto.

Conclusioni

L'impiego del CLODRONATO 200 fl i.m. in associazione alla glucosamina 400 mg fl i.m., dei neurotrofici quali L-acetilcarnitina 500 mg fl i.m.), vitamina B12 1.000 microgr + fosfolipidi di membrana fl i.m. e palmitoil-etanol-amide 600 mg bust, del calcio carbonato cpr e del colecalciferolo gtt, dei condroprotettori orali quali condroitin-solfato 800 mg bust, degli antinfiammatori steroidei, quali il metilprednisolone 16 mg

cpr e dei FANS, quali il tramadolo 37,5 mg/paracetamolo 325 mg cpr, secondo il suddetto protocollo terapeutico di attacco della durata di 3 mesi e di mantenimento della durata di 1 anno è senz'altro una scelta terapeutica valida per tutte le patologie degenerative, osteoporotiche e traumatiche osteo-articolari con gravi deficit neurologici del piede, tenendo in debito conto dell'assenza di effetti collaterali, di controindicazioni e di interazioni con altri farmaci di questo protocollo terapeutico avanzato.

Bibliografia

- Millo M. Studio clinico circa l'impiego di disodio clodronato 100 mg fl i.m. e glucosamina solfato sodio cloruro 400 mg fl i.m. su 40.000 pazienti affetti da malattie degenerative e traumatiche ossee e articolari" - ISSN 1122-2557 - Estratto dalla rivista NPT (Nuove Prospettive in Terapia) Mediprint -Roma-- Anno XXV - n. 1/2015).
- Millo M. Studio clinico circa l'impiego di disodio clodronato 100 mg fl i.m. e glucosamina solfato sodio cloruro 400 mg fl i.m. nelle patologie degenerative, algodistrofiche e traumatiche del piede" - Comunicazione 65° Corso di Chirurgia del piede tenuto dal Prof. Pisani Santa Vittoria d'Alba 10-15 Aprile 2016 - ISSN 1122-2557 - Estratto dalla rivista NPT (Nuove Prospettive in Terapia) Mediprint - Roma - Anno XXVI - n. 2/2016).
- Millo M. Studio clinico circa l'impiego di disodio clodronato (200 mg fl i.m.), glucosamina solfato (400 mg fl i.m.), colecalciferolo (25.000 U.I. flaconcini orali), condroitin solfato sodico (800 mg bustine) e calcio carbonato (1 g cpr) secondo un protocollo terapeutico avanzato su 1.000 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche, algodistrofiche e traumatiche osteo-articolari" - ISSN 1122-2557 - Estratto dalla rivista NPT (Nuove Prospettive in Terapia) Mediprint -Roma - Anno XXVIII - n. 1/2017.
- Millo M. Studio clinico circa l'impiego del Clodronato disodico 200 fl i.m. in associazione a condroprotettori, ricalcificanti, antiflogistici e neurotrofici secondo un protocollo terapeutico avanzato su 600 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche e traumatiche osteo-articolari con deficit neurologici" - FARMACI ESSENZIALI-aggiornamento continuo per la pratica clinica ©2018 MEDIPRINT S.r.l.- Roma -Anno XVIII - n. 1/2018.

L'associazione di vitexina (*Crataegus oxyacantha medicus*), vitamina K₂ (menachinone-7) e vitamina D₃ (PLAK2®) favorisce il miglioramento della *claudicatio intermittens* nei pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica agli arti inferiori

The association of vitexin (*Crataegus oxyacantha medicus*), vitamin K₂ (menachinone-7) and vitamin D₃ (PLAK2®) promotes the improvement of *claudicatio intermittens* in patients with peripheral obstructive arterial disease in the lower limbs

G. Rosi*, E. Diaco***, S. Bacci**, V. D'Alessandro*, A. Bigi*

*Centro Medico AngioVascolare Europeo - Perugia - Terni; **Dipartimento di Economia e Statistica, Università di Perugia

***Sant'Anna Hospital - Catanzaro

Abstract

*This article illustrates the outcome of an observational study carried out in order to verify the efficacy of some potentially valid active ingredients to reduce the Claudicatio intermittens, a symptomatology related to peripheral obstructive arterial disease of the lower limbs, whose most frequent symptom is represented by pain after walking that greatly reduces the quality of life. Hawthorn (*Crataegus oxyacantha medicus*), with its main pharmacologically active fractions of vitexin, flavonoids and procyanidins oligomere, improves cardiovascular function, with increased contraction power of the heart muscle and coronary blood flow. The phytoextracts titrated at vasodilatory action such as vitexin play a significant role in the Claudicatio intermittens, significantly improving the symptomatology of the treated patients. The association with vitamin K₂, aims to reduce the Ca⁺⁺ content at arterial level to improve arterial contractility and vasodilatory action. The study carried out shows that the therapy with the nutraceutical PLAK2® improves the symptoms of the Claudicatio intermittens, inducing the same patients to a greater physical activity with beneficial effects on the reduction of the Ca⁺⁺ content of the arteries, on vascular state, collateral circulation and quality of life.*

Premessa

L'arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) degli arti inferiori è alla base di una caratteristica sintomatologia definita "*Claudicatio intermittens*"; il sintomo più frequente è rappresentato dal dolore che insorge agli arti inferiori dopo il cammino, rendendo la marcia difficoltosa e riducendo, in maniera significativa, la qualità della vita di questi pazienti. Al fine di migliorare questo stato clinico si è deciso di effettuare uno studio osser-

Riassunto

*In questo articolo viene illustrato l'esito di uno studio osservazionale effettuato al fine di verificare l'efficacia di alcuni principi attivi potenzialmente validi per ridurre la Claudicatio intermittens, una sintomatologia collegata all'arteriopatia ostruttiva periferica degli arti inferiori, il cui sintomo più frequente è rappresentato dal dolore dopo il cammino che riduce fortemente la qualità della vita. Il biancospino (*Crataegus oxyacantha medicus*), con le sue principali frazioni farmacologicamente attive vitexina, flavonoidi e procianidine oligomere, migliora la funzionalità cardiocircolatoria, con aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco e del flusso sanguigno coronarico. I fitoestratti titolati ad azione vasodilatatoria come la vitexina svolgono un ruolo significativo nella Claudicatio intermittens, migliorando significativamente la sintomatologia dei pazienti trattati. L'associazione alla vitamina K₂ si prefigge di ridurre il tenore di Ca⁺⁺ a livello arterioso per migliorare la contrattilità arteriosa e l'azione vasodilatatoria. Lo studio effettuato dimostra che la terapia con il nutraceutico PLAK2® migliora i sintomi della Claudicatio intermittens, inducendo gli stessi pazienti a una maggiore attività fisica con effetti benefici sulla riduzione del tenore di Ca⁺⁺ delle arterie, sullo stato vascolare, sul circolo collaterale e sulla qualità di vita.*

vazionale per verificare l'efficacia di alcuni principi attivi potenzialmente validi per ridurre questa sintomatologia.

Il biancospino (*Crataegus oxyacantha medicus*), con le sue principali frazioni farmacologicamente attive vitexina, flavonoidi e procianidine oligomere, migliora la funzionalità cardiocircolatoria, con aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco e del flusso sanguigno coronarico. Ha dimostrato, inoltre, di favorire il rilascio della muscolatura liscia vasale, con conseguente vasodilatazione e riduzione delle resi-

stenze periferiche, di aumentare la tolleranza all'ipossia con un miglioramento delle performance cardiache; la vitexina (biancospino) ha dimostrato di possedere, infine, attività ipotensiva, ipolipidemizzante e antiossidante (1).

Una metanalisi pubblicata nel giugno 2003 ne ha valutato l'efficacia in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II e III. Nei 13 studi controllati inclusi nella metanalisi il biancospino si è rivelato significativamente superiore al placebo ($p < 0,01$) nel ridurre la pressione arteriosa e nel controllo della frequenza cardiaca.

Anche nei tipici sintomi dello scompenso quali dispnea, senso di affaticamento, parestesie e sensazione di "cuore in gola" si è riscontrato un miglioramento significativo ($p < 0,01$) nei pazienti trattati con vitexina (biancospino) rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Gli autori della metanalisi hanno concluso che l'estratto titolato di vitexina (biancospino) è decisamente più efficace del placebo nel trattamento dello scompenso cardiaco classi NYHA II e III; il suo impiego risulta, pertanto, clinicamente vantaggioso in aggiunta al trattamento convenzionale (2).

Ad analoghe conclusioni sono giunti gli autori di una revisione Cochrane del 2008, che includeva solo studi di tipo randomizzato, versus placebo, con tutti i pazienti stadiati secondo le classi NYHA. In totale si tratta di 14 trial, per complessivi 1.110 pazienti, seguiti per circa 26 mesi.

L'analisi dei risultati suggerisce che l'estratto di biancospino, associato al trattamento standard dello scompenso cardiaco, aumenta la performance fisica e il consumo di ossigeno e migliora i sintomi tipici del disturbo, quali la dispnea, producendo un beneficio significativo (3).

Alcuni autori hanno anche valutato gli effetti separati di alcuni composti isolati del biancospino.

Vitexina, vitexina-ramnoside e monoacetil-vitexinaramnoside sono risultati i composti più attivi come inotropi e come vasodilatatori coronarici e periferici. La loro attività sembra indipendente da un'azione sui beta-recettori adrenergici – non è stata, infatti, antagonizzata dal propanololo, né da un pretrattamento con reserpina – e sembra riconducibile a una inibizione delle fosfodiesterasi (4,5).

Gli estratti di biancospino sono noti e impiegati anche per la loro moderata azione antipertensiva, confermata dalle monografie ufficiali (6).

La vasodilatazione coronarica e periferica è mediata dall'azione sull'NO e da una blanda azione ACE-inibitoria. La somministrazione di estratto di biancospino, in pazienti con valori

pressori borderline, ha ridotto la pressione sistolica e diastolica in maniera statisticamente significativa (7).

La vitamina K₂ (menachinone-7) è la forma meno nota della vitamina K e viene spesso confusa con l'altra forma, la vitamina K₁ (fillochinone).

A differenza della K₁, coinvolta nel processo della coagulazione del sangue, la K₂ è principalmente coinvolta nei processi di protezione vascolare dall'aterosclerosi e di protezione scheletrica dall'osteoporosi.

La vitamina K₂, infatti, è in grado di attivare (attraverso un processo biochimico detto "carbossilazione") la proteina MGP, che viene sintetizzata dalle cellule muscolari lisce della tonaca media vascolare (MGP: Matrix Gla-Protein = Proteina Gla di Matrice vit. K-dipendente) e dai condrociti. Tale proteina impedisce al calcio circolante nel sangue (specie se in eccesso) di depositarsi in forma di cristalli nella parete arteriosa formando, soprattutto in presenza di una dislipidemia, placche aterosclerotiche le quali, sviluppandosi fino a occludere i vasi, possono favorire un evento trombotico.

Nei tessuti arteriosi con placche aterosclerotiche si è osservata una concentrazione di vitamina K₂ da 20 a 50 volte inferiore a quella delle arterie sane. Infatti la carenza di vitamina K₂ può causare la produzione di forme inattivate di MGP che non riescono, quindi, a inibire la calcificazione dei vasi.

Importanti studi sono stati condotti per documentare come un'assunzione a lungo termine di vitamina K₂ favorisca la riduzione delle calcificazioni dell'aorta. Anche lo studio "Rotterdam", che ha coinvolto oltre 4.800 pazienti, mostra chiaramente che la vitamina K₂ è molto più efficace della K₁ nel ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. I dati hanno confermato, inoltre, che l'MGP è l'inibitore chiave della calcificazione dei tessuti molli e che una regressione delle calcificazioni arteriose favorisce il recupero della distensibilità e dell'elasticità arteriosa. Questo beneficio non è osservabile solo a livello dei grandi vasi, ma anche sulle arteriole e sui capillari, dove la minore presenza di calcio libero migliora il flusso sanguigno e di conseguenza l'ossigenazione tissutale. La vitamina K₂, attraverso la GLA-osteocalcina, è anche in grado di attivare l'osteocalcina prodotta nel tessuto osseo con il contributo degli estrogeni e della vitamina D₃. L'osteocalcina attivata (osteocalcina carbossilata), legandosi al calcio, favorisce la creazione di una matrice proteica calcificata, che conferisce all'osso resistenza e flessibilità. La vitamina D₃ (coleciferolo) è la forma metabolicamente più attiva della vitamina D. Favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale

e intestinale e la deposizione dello stesso a livello del tessuto osseo. Favorisce, inoltre, la sintesi della stessa osteocalcina. La vitamina D₃ è importante per la protezione dall'osteoporosi in quanto influenza, con il contributo degli estrogeni e della vitamina K₂, i processi di mineralizzazione dell'osso, stimolando la produzione di varie proteine, specie quelle trasportatrici del calcio (8).

Introduzione

Partendo da queste premesse e dalle attuali evidenze scientifiche sulla vitexina, sulla vitamina K₂ e sulla vitamina D₃, il presente studio osservazionale si propone di valutare l'efficacia del prodotto PLAK2®, costituito proprio da un'associazione di vitexina, vitamina K₂ e vitamina D₃, nel miglioramento sintomatologico dei pazienti affetti da *Claudicatio intermittens* conseguente ad AOP agli arti inferiori.

A tal scopo sono stati selezionati e arruolati pazienti affetti da AOP classificata al 2° stadio Fontaine con dolore al cammino 2°B (Classificazione Rutherford grado1 cat. 2 e grado 1 cat. 3) (Tab. I).

Materiali e metodi

Tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione, presso l'ambulatorio di angiologia, in un periodo di mesi 6 sono stati sottoposti ad esame eco-color-Doppler agli arti inferiori e al questionario per misurare il numero dei passi, oltre i quali iniziava la percezione del dolore e del disagio al cammino (VAS); 40 pazienti, di cui 22 maschi e 18 femmine, con età media di 75 anni (età min. 61 - età max 90) sono risultati idonei all'inserimento nello studio osservazionale.

Mediante un questionario sono state rilevate, con un contapassi, sia la distanza di marcia libera dal dolore (PFWD) che la massima distanza di marcia senza dolore (MWD); inoltre a tutti i pazienti è stato sottoposto il questionario di percezione del dolore agli arti inferiori con la marcia utilizzando una scala VAS (da 1 a 10).

Ogni paziente è stato seguito per 12 settimane, con rilevazioni degli stessi parametri, ogni 4 settimane ed a tutti è stata mantenuta la terapia antiaggregante già in corso. Tutti i pazienti arruolati, inoltre, lamentavano dolore alla marcia nonostante la terapia antiaggregante in atto. Nessun paziente era affetto da diabete mellito.

Tabella I. Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.

Stadio	Fontaine	Segni e sintomi	Fisiopatologia	Rutherford		
	Clinica			Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD >200 m tempo di recupero <2 min.	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD <200 m tempo di recupero >2 min.	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD <100-80 m tempo di recupero >2 min.	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD=distanza assoluta di claudicazione; ATS=aterosclerotica; min.=minuti; t. recupero=tempo di recupero

Per ciascuno di essi sono stati rilevati i seguenti tre parametri sia alla baseline (T0), sia a distanza di 1 settimana (T1), 4 settimane (T2), 8 settimane (T3) e 12 settimane (T4) dall'inizio del trattamento:

- VAS: misura del dolore durante il cammino;
- PFWD: distanza libera di marcia senza dolore;
- MWD: massima distanza libera di marcia.

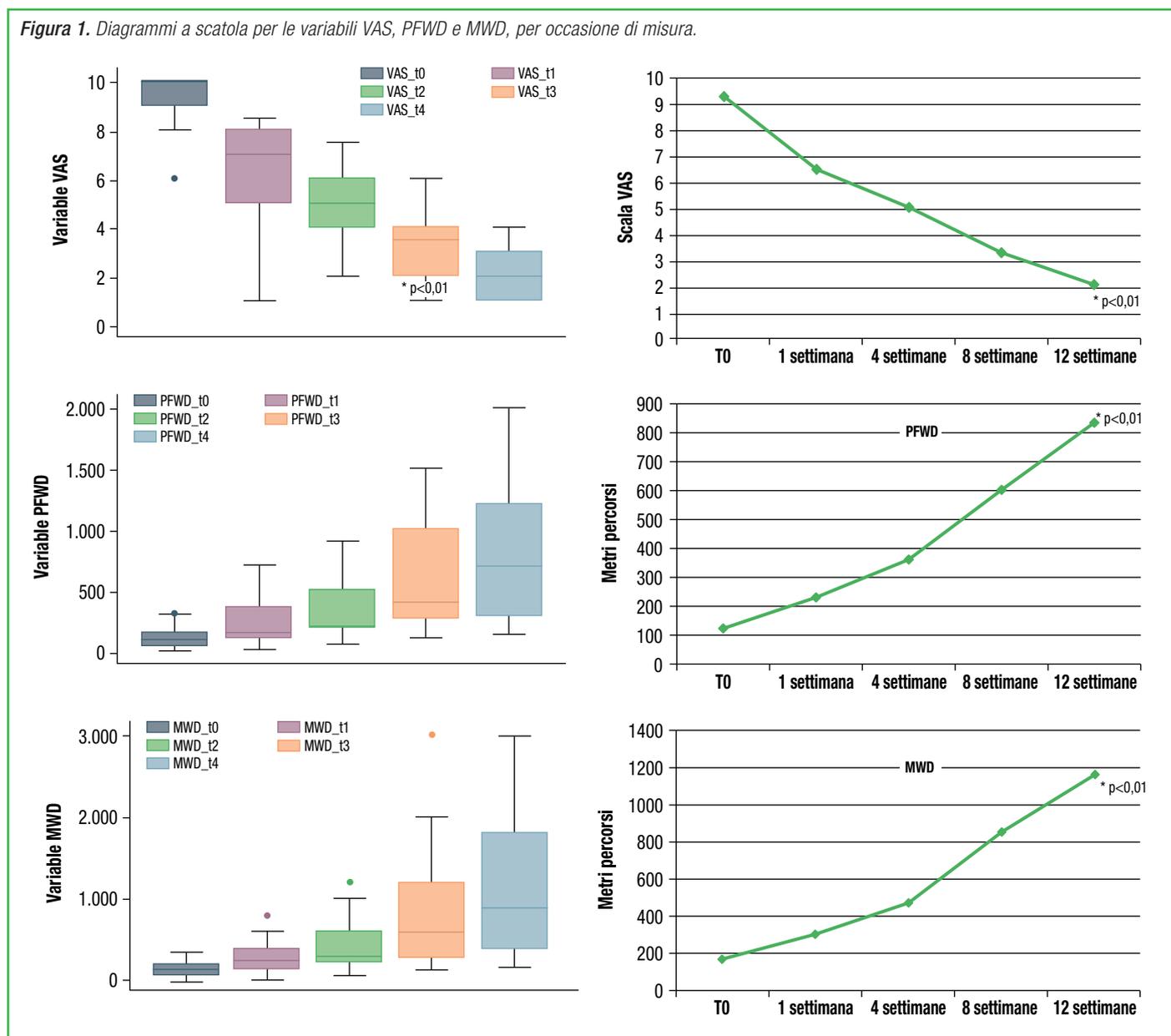
Ad ogni paziente, infine, veniva chiesto di assumere 1 cpr al

giorno di PLAK2® (associazione preconstituita di vitamina K₂, vitexina e vitamina D₃).

Risultati

Nella tabella II vengono riportate le seguenti statistiche descrittive per le tre variabili rilevate, distintamente per ciascu-

Figura 1. Diagrammi a scatola per le variabili VAS, PFWD e MWD, per occasione di misura.



na delle quattro occasioni di misura: media aritmetica, deviazione standard, valori minimo e massimo.

Una descrizione sintetica dei dati rilevati è, inoltre, riportata attraverso i diagrammi a scatola e lineari di figura 1, dalla cui analisi risultano differenze nette per tutte e tre le variabili tra T0 e T4. Più in dettaglio, il dolore sembra ridursi costantemente e, allo stesso tempo, la distanza libera di marcia senza dolore, così come la massima distanza libera di marcia aumenta gradualmente nel corso del periodo di osservazione.

Per la scala VAS sono stati osservati i seguenti valori medi decrescenti nel tempo (scala da 1 a 10): 9,3 in T0; 6,5 in T1; 5,0 in T2; 3,3 in T3; 2,1 in T4, mentre per la distanza libera di marcia senza dolore (PFWD) si è rilevato un andamento crescente con valori medi (misurati in metri) pari a: 123 in T0; 230 in T1; 361 in T2; 602 in T3; 834 in T4; per la distanza massima di marcia le rilevazioni medie effettuate in metri sono state: 153 in T0; 290 in T1; 462 in T2; 852 in T3; 1.168 in T4. Al fine di valutare la significatività statistica delle differenze menzionate sono stati svolti dei test d'ipotesi del tipo t per dati appaiati sul confronto tra medie. Per ciascuna variabile si confronta il valore medio osservato in due occasioni di misura consecutive (T0 vs T1, T1 vs T2, T2 vs T3, T3 vs T4): l'ipotesi nulla assume che i due valori medi siano uguali a 0, mentre l'ipotesi alternativa assume che i due valori medi siano diversi da 0. Più precisamente, nel caso della variabile VAS, l'ipotesi alternativa prevede che il valore medio di VAS al tempo precedente sia superiore rispetto a quello successivo (quindi VAS si riduce nel corso del tempo), mentre per le variabili PFWD e MWD l'ipotesi alternativa prevede valori medi che aumentano da un'occasione all'altra.

Discussione

I risultati dei test d'ipotesi sono riportati nella tabella III. Come si può osservare, tutte le differenze rilevate tra occasioni di misura consecutive risultano altamente significative da un punto di vista statistico (si veda la colonna dei p-value, che risultano tutti inferiori a 0,01). Per completezza si sottolinea come i test d'ipotesi siano stati ripetuti eliminando gli individui che presentano valori "anomali": i risultati confermano la significatività statistica delle differenze rilevate nelle quattro occasioni di misura per tutte e tre le variabili prese in esame. La somministrazione di PLAK2®, pertanto, ha consentito di migliorare e incrementare, in modo statisticamente significa-

tivo, sia la distanza di marcia libera dal dolore da una media di circa 123 mt al tempo T0 a 834 mt al tempo T4 che la distanza massima di marcia da 153 mt fino a 1.168 mt. La scala del dolore, inoltre, ha rilevato un miglioramento medio della sintomatologia dal valore rilevato di 9,3 in T0 a 2,1 in T4. Tali risultati indicano che i pazienti con *Claudicatio intermittens* già in corso di terapia antiaggregante (acido acetil-salicilico, ticlopidina o clopidogrel) possono migliorare in maniera sensibile la loro performance di marcia attraverso l'impiego di PLAK2®. Nessun paziente, inserito nello studio ha presentato effetti collaterali degni di nota e tutti hanno completato il periodo di osservazione.

Conclusioni

L'impiego di fitoestratti titolati ad azione vasodilatatoria come la vitexina può svolgere un ruolo significativo nella *Claudicatio intermittens* inducendo un miglioramento significativo della sintomatologia dei pazienti trattati.

L'associazione alla vitamina K₂ ha, come obiettivo, quello di ridurre il tenore di Ca⁺⁺ a livello delle arterie al fine di migliorare la contrattilità arteriosa e ulteriormente l'azione vasodi-

Tabella II. Descrizione dei dati: media, deviazione standard, minimo e massimo, per variabile d'interesse e occasione di misura.

Variabile	Media	Dev. St.	Minimo	Massimo
VAS				
T0	9,33	1,11	6	10
T1	6,53	2,23	1	9
T2	5,07	1,57	2	8
T3	3,33	1,25	1	6
T4	2,10	1,00	1	4
PFWD				
T0	123,00	90,04	10	300
T1	230,67	182,66	20	700
T2	361,33	270,31	60	900
T3	602,67	444,67	120	1500
T4	834,67	585,72	140	2000
MWD				
T0	153,33	102,52	10	350
T1	290,00	205,36	30	800
T2	462,67	338,30	80	1200
T3	852,67	785,43	150	3000
T4	1168,67	922,88	190	3000

Tabella III. Risultati dei test t per dati appaiati: variabile d'interesse (Var.), ipotesi nulla, ipotesi alternativa, differenza tra valori medi (Diff.), errori standard (Err.St.), limiti inferiore (I1) e superiore (I2) dell'intervallo di confidenza al 95%, valore della statistica test (t value), gradi di libertà (gdl) e p-value.

Var.	Ipotesi nulla	Ipotesi alternativa	Diff.	Err. St.	I ₁	I ₂	t value	gdl	p-value
VAS									
T0 vs T1	media(VAS_T0) = media(VAS_T1)	media(VAS_T0) > media(VAS_T1)	2,80	0,48	1,78	3,82	5,89	14	< 0,0001
T1 vs T2	media(VAS_T1) = media(VAS_T2)	media(VAS_T1) > media(VAS_T2)	1,47	0,47	0,46	2,47	3,13	14	0,004
T2 vs T3	media(VAS_T2) = media(VAS_T3)	media(VAS_T2) > media(VAS_T3)	1,73	0,26	1,17	2,30	6,61	14	< 0,0001
T3 vs T4	media(VAS_T3) = media(VAS_T4)	media(VAS_T3) > media(VAS_T4)	1,23	0,24	0,71	1,76	5,07	14	< 0,0001
PFWD									
T0 vs T1	media(PFWD_T0) = media(PFWD_T1)	media(PFWD_T0) < media(PFWD_T1)	-107,67	34,15	-180,92	-34,42	-3,15	14	0,004
T1 vs T2	media(PFWD_T1) = media(PFWD_T2)	media(PFWD_T1) < media(PFWD_T2)	-130,67	34,29	-204,21	-57,13	-3,81	14	0,001
T2 vs T3	media(PFWD_T2) = media(PFWD_T3)	media(PFWD_T2) < media(PFWD_T3)	-241,33	69,42	-390,22	-92,45	-3,48	14	0,002
T3 vs T4	media(PFWD_T3) = media(PFWD_T4)	media(PFWD_T3) < media(PFWD_T4)	-232,00	45,83	-330,29	-133,71	-5,06	14	0,000
MWD									
T0 vs T1	media(MWD_T0) = media(MWD_T1)	media(MWD_T0) < media(MWD_T1)	-136,67	36,30	-214,53	-58,81	-3,76	14	0,001
T1 vs T2	media(MWD_T1) = media(MWD_T2)	media(MWD_T1) < media(MWD_T2)	-172,67	45,64	-270,56	-74,77	-3,78	14	0,001
T2 vs T3	media(MWD_T2) = media(MWD_T3)	media(MWD_T2) < media(MWD_T3)	-390,00	142,69	-696,04	-83,96	-2,73	14	0,008
T3 vs T4	media(MWD_T3) = media(MWD_T4)	media(MWD_T3) < media(MWD_T4)	-316,00	82,48	-492,91	-139,09	-3,83	14	0,001

latatoria. Lo studio effettuato dimostra che la terapia con il nutraceutico PLAK2® migliora le condizioni della *Claudicatio intermittens* in maniera statisticamente significativa.

Considerando che il gruppo dei pazienti osservati nello studio ha un'età media di 75 anni, è lecito supporre che il mi-

gliorare dei sintomi indurrà gli stessi pazienti a una maggiore attività fisica con ulteriori effetti benefici sulla riduzione del tenore di Ca⁺⁺ delle arterie, sullo stato vascolare, sul circolo collaterale e, in generale, sulla loro qualità della vita (Tabb. II,III).

Bibliografia

1. Furey A, Tassell M. Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Eur J Heart Fail* 2008;10(12):1153-1157.
2. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2003;114(8):665-674.
3. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005312.
4. Schussler M, Holz J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung* 1995;45:842-845.
5. Schussler M, Holz J, Rump AF, Fricke U. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexin rhamnoside in different in vitro models. *Gen Pharmacol* 1995;26:1565-1570.
6. ESCOP Monographs 2003 - WHO Monographs 2002, Folium cum Flore Crategi.
7. Loew D, Albrecht M, Podzuweit H. Efficacy and tolerability of a hawthorn preparation in patients with heart failure stage I and II according to NYHA: a surveillance study. *Phytomedicine* 1996;3(Suppl 1):92.
8. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiologia ed esiti di fratture osteoporotiche. *The Lancet* 2002;359:1761.

BIBLIOGRAFIA di riferimento

- Andreozzi GM, Antignani PL, Arosio G et al. Gruppo di Lavoro SIAPAV. Modello di percorso diagnostico e terapeutico per l'arteriopatia obliterante periferica. *Minerva Cardioangiol* 2012;60(Suppl. 4 al n 2):1-35.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006;259(6):598-605.
- Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:11201-11206.
- Gast GCM et al. A high menaquinone reduces the incidence of coronary heart disease in women, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. Available online 28 January 2009.
- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134(11):3100-3105.
- Hodges SJ, Pilkington MJ Stamp BTC et al. Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. *Bone* 1991;12:387-389.
- Iannuzzella F, Murtas C, Bertolini R et al. Smart, social e mobile: la nefrologia nell'era della sanità digitale. *G Ital Nefrol* 2016;33(6):10-10.
- Ikeda Y, Iki M, Morita A et al. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *J Nutr* 2006;136(5):1323-1328.
- Jørgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, Heuch I, Jacobsen BK. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a popul-based study. *Am J Epid* 2004;160(6):549-556.
- Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001;17(4): 315-321.
- Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: The Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-276.
- Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporose Int* 2005;16:2053-2062.
- Pawel Szulc, Terri Blackwell, Douglas P. Kiel et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrin & Metabol* 2004;89 (9):4246-4253.
- Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991;6(11):1211-1216.
- Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein; a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bones. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:765-771.
- Rubin MR, Silverberg SJ. Vascular calcification and osteoporosis: the nature of nexus. *J Clin Endocrin & Metabol* 2004;89(9):4243-4245.
- Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345(8944):229-234.
- Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of K vitamins in rats. *Blood* 2006;109 (7):2823-2831.
- Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. Theme issue article. *Thromb Haemost* 2008;100:593-603.
- van Summeren M, Braam L, Noirt F, Kuis W, Vermeer C. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res* 2007;61(3):366-370.
- Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K dependent carboxylase. *Biochem J* 1990;266(3):625-636.
- Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, Kuribayashi T, Sakata K, Orimo H. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and K vitamins. *Eur J Epid* 2008;23(3):219-225.

Il trattamento del paziente anziano fragile con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV

The treatment of the frail elderly patient with non-small cell lung cancer in stage IV

Vittorio Gebbia*, Dario Piazza°

*Oncologo Medico, Casa di Cura La Maddalena, Università di Palermo, Palermo, Italia

°Clinical Data Manager, Palermo, Italia

Abstract

This article analyzes different treatments of non-small cell lung cancer (NSCLC) considered as the “disease of the elderly”, because the median age at diagnosis is about 70 years. Currently, the choice of medical treatment of patients at this stage is based on several factors: histology, biomolecular alterations, PD-L1 expression level and clinical features of the patient. Numerous factors can influence the tolerability and effectiveness of therapy in the elderly (alterations in physiology, polytherapy, loss of functional integrity, reduction of social support and limited financial resources, presence of multiple comorbidities). It is important the multidimensional geriatric evaluation (CGA) used to evaluate elderly patients with cancer, difficult to implement in routine practice because it requires a lot of time and work. In the unselected elderly patient, frequently affected by comorbidity and fragility, chemotherapy with a third-generation single-agent regimen remains the recommended therapeutic choice in the balance amongst efficacy, disease control and risk of toxicity. Chemotherapy in oral formulation also allows to reduce the hospital accesses for its administration, which are frequently difficult for these patients and their care-givers.

Il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è notevolmente migliorato nel corso degli ultimi decenni grazie all'identificazione e introduzione, nella pratica clinica, di nuovi farmaci attivi e alla combinazione delle varie modalità terapeutiche. In particolare l'integrazione di chirurgia, radioterapia, chemioterapia, l'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare e il più recente avvento dell'immunoterapia hanno radicalmente modificato l'algoritmo terapeutico.

Il NSCLC è da considerare principalmente una malattia degli anziani, in quanto l'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni; tuttavia c'è una scarsità di evidenze per orientare le decisioni terapeutiche in questa popolazione. Questo gruppo, e in particolare

Riassunto

In questo articolo vengono analizzati diversi trattamenti del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) considerato come la “malattia degli anziani”, perché l'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni. Attualmente la scelta del trattamento medico dei pazienti in tale stadio si basa su diversi fattori: istologia, alterazioni biomolecolari, livello di espressione di PD-L1 e caratteristiche cliniche del paziente. Numerosi fattori possono influenzare la tollerabilità e l'efficacia della terapia negli anziani (alterazioni della fisiologia, la politerapia, la perdita dell'integrità funzionale, la riduzione del sostegno sociale e risorse economiche limitate, presenza di comorbidità multiple). Importante è la valutazione geriatrica multidimensionale (CGA) adottata per valutare i pazienti anziani affetti da cancro. Purtroppo è difficile da implementare nella pratica di routine perché richiede molto tempo e molto lavoro. Nel paziente anziano non selezionato, frequentemente affetto da comorbidità e fragilità, la chemioterapia con un regime ad agente singolo di terza generazione rimane la scelta terapeutica raccomandata nel bilancio tra efficacia, controllo di malattia e rischio di tossicità. La chemioterapia in formulazione orale consente, in aggiunta, di ridurre gli accessi in ospedale per la sua somministrazione, accessi frequentemente impegnativi per questi pazienti e i loro care-givers.

gli anziani fragili, è notoriamente sottorappresentato nelle sperimentazioni cliniche. Dati di analisi retrospettive hanno rivelato che solo il 32% dei pazienti che partecipavano agli studi di fase II e III su NSCLC erano anziani.

Nello stadio avanzato gli obiettivi del trattamento sono la cronicizzazione della malattia e il miglioramento della qualità di vita del paziente, da ottenere mediante il controllo della neoplasia e dei sintomi a essa correlati. Attualmente la scelta del trattamento medico dei pazienti in tale stadio si basa su diversi fattori: l'istologia, la presenza di alterazioni biomolecolari, il livello di espressione di PD-L1 e le caratteristiche cliniche del paziente. Quest'ultima valutazione è cruciale, in quanto numerosi fattori pos-

sono influenzare la tollerabilità e l'efficacia della terapia negli anziani, tra cui alterazioni della fisiologia, la politerapia, la perdita dell'integrità funzionale, la riduzione del sostegno sociale e risorse economiche limitate. La presenza di comorbidità multiple può, inoltre, portare a una diminuzione della sopravvivenza.

È importante valutare se il paziente abbia maggiori probabilità di morire di cancro o di patologie legate all'età. Il performance status (PS) è il principale fattore prognostico nel tumore del polmone, ma non è in grado di prevedere con precisione il risultato nei pazienti anziani. La valutazione geriatrica multidimensionale (CGA) è stata adottata per valutare i pazienti anziani affetti da cancro e può aiutare a identificare gli individui che sono fit e hanno maggiori probabilità di beneficiare del trattamento standard rispetto a quelli che sono vulnerabili e necessitano di regimi chemioterapici personalizzati, o quelli che sono fragili e sono candidati solo per le cure di supporto. Tuttavia la CGA è difficile da implementare nella pratica di routine perché richiede molto tempo e molto lavoro. In uno studio prospettico il tempo medio per condurre la CGA era di 80 minuti per paziente (1). La Società Internazionale di Oncologia Geriatrica raccomanda però l'uso di strumenti di screening per identificare i pazienti che necessitano di un'ulteriore valutazione geriatrica. Recentemente è stato introdotto l'uso del cosiddetto questionario G8, uno strumento di screening che contiene 8 domande. Il punteggio totale del G-8 è compreso tra 0 e 17. Un punteggio più alto indica un migliore stato di salute, un paziente con un punteggio pari o inferiore a 14 è guidato a sottoporsi a una valutazione geriatrica completa. Ciò premesso, nel decidere se fornire o meno un trattamento attivo, le due domande principali sono le seguenti: il paziente muore per cancro o, più probabilmente, per altri motivi o comorbidità? Quali sono le aspettative del paziente e quale tossicità terapeutica è disposto a tollerare?

Gli obiettivi del paziente sono infatti al centro del processo decisionale relativo alle opzioni terapeutiche. In uno studio più della metà dei pazienti anziani con tumore considerava l'aumento della sopravvivenza l'obiettivo primario del trattamento con una priorità più alta rispetto al sollievo dai sintomi, sebbene l'età, la fragilità, la depressione e lo scarso PS influenzassero significativamente l'atteggiamento verso la chemioterapia (2). I pazienti anziani in un altro studio consideravano i miglioramenti nella PFS una priorità quando i sintomi della malattia erano lievi (3). Tale percezione era dannosa quando invece i sintomi della malattia erano gravi. Inoltre la somministrazione orale di chemioterapia è preferita all'infusione (4).

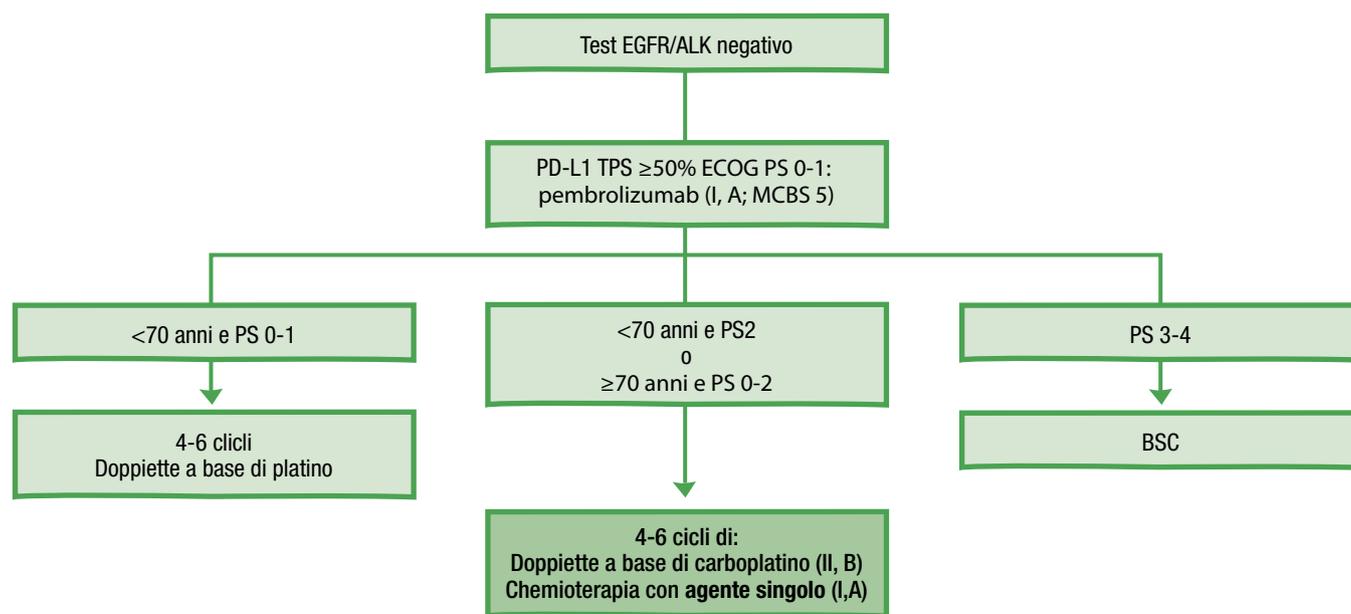
Più di un decennio fa è stato dimostrato che la terapia di prima

linea con vinorelbina prolungava la sopravvivenza e migliorava il controllo dei sintomi correlati al tumore rispetto a BSC (Best Supportive Care) in pazienti di età ≥ 70 anni (5). Questi benefici sono stati ottenuti con un basso tasso di interruzione dovuto alla tossicità e in assenza di decessi dovuti al trattamento. Successivamente la formulazione orale di vinorelbina ha mostrato la medesima attività della formulazione endovenosa con la convenienza della via di somministrazione orale che consente, peraltro, una gestione ambulatoriale o domiciliare del paziente (6). Uno studio specifico di farmacocinetica nel paziente anziano (≥ 70 anni) ha mostrato che la farmacocinetica di vinorelbina orale non è influenzata dall'età (7). Vinorelbina in formulazione orale è al momento l'unica chemioterapia di seconda generazione disponibile in forma orale per il trattamento del NSCLC. Utilizzata in prima linea come agente singolo nel paziente con età ≥ 70 anni (media 74) ha mostrato un controllo di malattia nel 55% della popolazione (8) e in uno studio prospettico osservazionale su 106 pazienti anziani con età media 77 anni trattati con gemcitabina o vinorelbina orale, vinorelbina orale ha mostrato di migliorare significativamente la qualità di vita (Questionario EORTC QLQ - C30 v.3.0) rispetto al basale e rispetto ai pazienti trattati con gemcitabina (9).

I risultati con doppiette di terza generazione non a base di platino in pazienti anziani hanno mostrato vantaggi significativi per la terapia con doppiette o nessuna differenza significativa tra la terapia combinata e quella con un singolo agente. Allo stesso modo una meta-analisi degli studi che include pazienti di età compresa tra i 65 e i 79 anni ha indicato un aumento significativo della RR con regimi a base di gemcitabina rispetto alla chemioterapia con un singolo agente, ma un miglioramento non significativo della sopravvivenza a 1 anno (10). Così la terapia con un singolo agente di terza generazione (gemcitabina e vinorelbina gli unici con indicazione in monochimioterapia in prima linea) è raccomandata dalle linee guida nazionali e internazionali come trattamento di prima linea nei pazienti anziani con NSCLC metastatico (11,12) (Fig. 1, Tab. I), a esclusione dei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ in termini di Tumor Proportion Score (TPS) e buon PS (ECOG 0-1) per i quali si raccomanda l'utilizzo di pembrolizumab, unico inibitore di check-point immunitario al momento registrato e rimborsato in Italia per la prima linea del NSCLC.

Gli studi a base di cisplatino e carboplatino in pazienti con NSCLC, in termini di risultati del trattamento in base all'età, mostrano la fattibilità di queste schedule negli anziani (13), in quanto nessuno ha mostrato una differenza significativa nella sopravvivenza in base all'età, ad eccezione di un'analisi combinata dei

Figura 1. Trattamento del NSCLC EGFR/ALK negativo: Linee Guida dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) (da: Novello S 2016; mod.).



EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance Status; MCBS: Magnitude of Clinical Benefit Scale; (Livello di evidenza, Grado di raccomandazione)

Tabella 1. Linee Guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) per il trattamento del NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico per pazienti anziani (≥70 anni) o con scarso PS (ECOG=2) (da: Linee Guida AIOM 2017; mod.).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti anziani non selezionati, la monochemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva forte
A	In pazienti anziani selezionati, una doppietta con carboplatino può essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva debole
A	In pazienti con performance status 2 selezionati, un trattamento chemioterapico con agente singolo o con doppietta contenente derivato del platino a dose ridotta può essere preso in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva debole

risultati di due studi del Southwestern Oncology Group (14, 15); inoltre è stata riportata una tendenza non significativa verso un beneficio in termini di OS con doppiette a base di platino rispetto alla monoterapia con gemcitabina, sebbene con un aumento del rischio di tossicità.

Una recente metanalisi dimostra, nei pazienti NSCLC di età superiore ai 70 anni, che il rapporto beneficio-rischio della doppiet-

ta rispetto al singolo agente non è stabilito (16): comprendeva 10 studi, tra cui 2.605 pazienti (età media 74; 1.866 uomini e 620 donne; 654 stadio IIIB e 1.677 stadio IV; 839 tumori squamati delle cellule, 968 adenocarcinomi, 521 altri tipi patologici). L'OS a un anno non migliorava significativamente per le doppiette rispetto ai singoli agenti (HR 0,92; 95% CI: 0,82-1,03). Tuttavia la chemioterapia a doppio farmaco migliorava significativamente

Tabella II. Raccomandazioni sull'utilizzo degli inibitori del check point immunitario nel NSCLC in base alle evidenze di letteratura (da: Remon J 2018; mod.).

Questione	Evidenza
• ICIs in pazienti con NSCLC e metastasi cerebrali (BM)	Risultati preliminari da studi di fase II e programmi di <i>expanded access</i> riportano attività e sicurezza degli inibitori di PD 1 in pazienti con NSCLC pretrattato e metastasi cerebrali asintomatiche. Non è noto se una precedente radioterapia possa aumentare l'attività e l'efficacia degli ICIs in pazienti sintomatici. Non esistono ancora dati di associazione di ICIs in pazienti con NSCLC e BM.
• ICIs in pazienti con NSCLC e Performance Status scadente (PS ≥ 2)	Il sottogruppo di pazienti con PS ≥ 2 è generalmente sottorappresentato negli studi pivotali con ICIs ed i risultati sono molto scarsi in termini di risposte, OS e sicurezza. Al momento attuale non è possibile avallare l'utilizzo degli ICIs nel sottogruppo di pazienti con scarso PS.
• ICIs in pazienti con NSCLC e disturbi autoimmuni al basale	Nonostante l'evidenza nel NSCLC sia limitata, alcuni dati riportano efficacia e sicurezza con inibitori di PD-L1 in pazienti con malattia autoimmune asintomatica e controllata. Tuttavia in pazienti con malattia autoimmune più grave o sintomatica, efficacia e sicurezza non sono note. La decisione terapeutica deve basarsi sulla valutazione dei benefici e dei potenziali rischi. Se il paziente venisse trattato, è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio.
• ICIs in pazienti con NSCLC e dipendenti da terapia con steroidi o antibiotici	Nel setting di <i>real world</i> in coorti di pazienti con NSCLC e una terapia basale con prednisone oltre i 20 mg, il trattamento con ICIs è associato ad outcomes peggiori. Inoltre, l'utilizzo di antibiotici entro 6 settimane dall'inizio del trattamento con anti-PD1 è correlato ad una più breve PFS e OS. Queste conclusioni si basano su coorti di studi retrospettivi e sarebbero auspicabili ulteriori evidenze. In ogni caso nei pazienti in trattamento con più di 20 mg al giorno di steroidi l'efficacia degli ICIs potrebbe essere ridotta.
• Efficacia e tossicità degli ICIs in pazienti anziani con NSCLC	L'efficacia e la tossicità degli ICIs nei pazienti sotto i 75 anni è simile a quella nei pazienti più giovani. Tuttavia nei pazienti anziani il rischio di EA di grado 3-5 o le interruzioni di trattamento a causa di EA così come il ricorso a trattamenti immunosoppressivi sono superiori rispetto ai pazienti più giovani. In questo sottogruppo di pazienti occorre prestare cautela nell'utilizzo di ICIs.
• ICIs nel NSCLC <i>oncogene addicted</i>	In generale i tumori <i>oncogene addicted</i> quando trattati con ICIs sono associati a minori risposte e OS rispetto ai tumori wild-type. L'associazione di ICIs e TKIs non sembra aumentare l'attività clinica pur non peggiorando il profilo di tossicità tranne nel caso delle polmoniti con l'associazione osimertinib e durvalumab o la tossicità epatica ed i rash con ceritinib e nivolumab. In conclusione, il momento ottimale in cui introdurre la terapia con ICIs in questo sottogruppo di pazienti deve ancora essere chiarito.
• Ritrattamento con ICIs dopo la comparsa di eventi avversi immunocorrelati (ir-AE)	Circa un quarto dei pazienti con NSCLC che ritardavano la somministrazione di ICIs (a causa di un evento avverso immunocorrelato) e a cui veniva effettuata nuovamente la somministrazione sviluppava la stessa o una nuova tossicità con circa il 5% di mortalità correlata. Quasi tutti gli ir-AE ricorrenti sono stati maneggevoli e miglioravano con il trattamento. Tuttavia non vi sono al momento a disposizione dati di beneficio in sopravvivenza con l'approccio di <i>re-challenge</i> .
• ICIs schedule e durata del trattamento	I dati disponibili suggeriscono che gli ICIs somministrati con schedula <i>flat</i> anziché in base al peso offrano simile efficacia e sicurezza. Tuttavia non è noto se la dose di ICIs abbia un impatto sull'insorgenza di ir-AE tardivi. Quindi in pazienti trattati con dose flat uno stretto monitoraggio a lungo termine è fortemente raccomandato. La durata del trattamento con ICIs è una questione dibattuta. Sarebbe importante cercare e validare il tempo ottimale dopo il quale interrompere la terapia con ICIs nei pazienti con un prolungato beneficio clinico.

l'ORR (HR 1,51; 1,22-1,86; $p < 0,001$). L'OS non è migliorata significativamente né dalle doppiette a base di platino (HR 0,90, 0,70-1,16), né da quelle senza platino (HR 0,94, 0,84-1,07). ORR, ma non OS, è migliore fra le doppiette che includono un taxano (docetaxel e paclitaxel) (HR 1,72; 1,28-2,33) ad eccezione di paclitaxel, con un significativo beneficio in OS e ORR. La trombocitopenia, neutropenia di tutti i gradi e l'anemia erano significativamente più frequenti con le doppiette rispetto ai singoli agenti (HR 1,26, 1,15-1,39; 1,75, 1,11-2,77 e 1,33, 1,17-1,52 rispettivamente). La trombocitopenia e l'anemia di grado 3/4, ma non la neutropenia, erano significativamente più frequenti con le doppiette (HR 2,13, 1,01-4,49 e 1,84, 1,29-2,63 rispettivamente).

Recentemente gli inibitori di check-point immunitario anti-PD-1 e anti-PD-L1 hanno apportato risultati importanti nel trattamento del NSCLC, così come di svariate altre neoplasie e molti di questi composti hanno ricevuto l'approvazione delle autorità regolatorie e sono entrati nella pratica clinica. Tuttavia anche negli studi clinici che hanno portato alla registrazione di questi farmaci, la popolazione di pazienti anziani (>65 anni) è poco rappresentata e i risultati in questo setting di pazienti è estrapolato da analisi di sottogruppo, non essendo al momento disponibili studi clinici randomizzati con gli agenti target anti PD-1/PD-L1 nella popolazione anziana (17).

Un aspetto importante relativo all'età e all'utilizzo di farmaci immunoterapici è il fenomeno dell'immunosenescenza, ossia il de-

clino delle capacità immunitarie dell'individuo (18). In pazienti anziani di età superiore a 65 anni osservati retrospettivamente si sono osservati fenomeni di importante stimolazione della crescita tumorale dopo somministrazione di inibitori del check-point immunitario, probabilmente proprio a causa delle alterate funzioni immunitarie (19).

Una recente pubblicazione pone in luce questioni ancora aperte sull'utilizzo degli inibitori di check point immunitario nel NSCLC (Tab. II) (20). Tra queste l'utilizzo nei pazienti con PS2, per cui alla luce degli scarsi risultati in termini di risposte, OS e sicurezza non se ne avvalsa l'utilizzo, e nei pazienti anziani. Si sottolinea come l'efficacia e la tossicità degli inibitori di check point immunitario nei pazienti sotto i 75 anni sia simile a quella nei pazienti più giovani, ma con un rischio superiore di eventi avversi di grado 3-5 o di interruzioni di trattamento a causa degli stessi, per cui occorre prestare particolare precauzione nel loro utilizzo in questa categoria di pazienti, in particolare se l'età è superiore a 75 anni.

Alla luce di quanto sopra esposto, nel paziente anziano non selezionato, frequentemente affetto da comorbidità e fragilità, la chemioterapia con un regime ad agente singolo di terza generazione rimane la scelta terapeutica raccomandata nel bilancio tra efficacia, controllo di malattia e rischio di tossicità. La chemioterapia in formulazione orale consente, in aggiunta, di ridurre gli accessi in ospedale per la sua somministrazione, accessi frequentemente impegnativi per questi pazienti e i loro caregivers.

Bibliografia

1. Horgan AM, Leigh NB, Coate L et al. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 2012;35(4):322–328.
2. Sterlacci W, Stockinger R, Schmid T et al. The elderly patient with surgically resected non-small cell lung cancer--a distinct situation? *Exp Gerontol* 2012;47(3):237–242.
3. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer Amst Neth* 2012;77(1):224–231.
4. Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer Amst Neth* 2008;62(1):85–91.
5. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *The Oncologist* 2001;6(Suppl. 1):4–7.
6. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2001;12(10):1375–1381.
7. Puozzo C, Gridelli C, Jaworski M. Pharmacokinetics of navelbine oral in elderly patients. *Tumori* 2002;88(1 Suppl. 1):S75–S76.
8. Gridelli C, Manegold C, Mali P et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2004;40(16):2424–2431.
9. Bordonaro S, Vizzini L, Spinnato F et al. Oral chemotherapy in elderly patients with advanced non small cell lung carcinoma. *WCRJ* 2014;1(2):e223.
10. Russo A, Rizzo S, Fulfaro F et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009;115(9):1924–1931.
11. Associazione Italiana di Oncologia Medica: linee guida neoplasie del polmone. Edizione 2017 [Internet]. 2017. Available from: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Polmone.pdf
12. Novello S, Barlesi F et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 5):v1-v27.
13. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(7):1270–1283.
14. Frasci G, Lorusso V, Panza N et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer Amst Neth* 2001;34(Suppl. 4):S65–S69.
15. Comella P, Frasci G, Carnicelli P et al. Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004 ;91(3):489–497.
16. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere J-F. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(3):340–349.
17. Casaluze F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13): S1474–81.
18. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2017;82:155–166.
19. Champiat S, Derclé L, Ammari S et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920–1928.
20. Remon J, Vilariño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev* 2018;64:21–29.

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 (es. Chessa M, Intini A. Problemi cardiologici. In: Ferrara P. L'altra infanzia, Mediprint 1994;pp.14-27.).

- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe (es: Reggiani A. Le neoplasie del surrene. Mediprint srl 1996.).

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 2018 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email:
amministrazione@medizioni.it

