

15. Azioni intestinali dei farmaci

Gershon riporta l'evidenza di come i farmaci neuroattivi agiscono anche a livello intestinale. Ad esempio i farmaci antidepressivi SSRI sono impiegati anche per disturbi intestinali. Curiosamente a bassi dosaggi controllano la diarrea, ad alti la provocano.

E' interessante correlare questo dato con l'evidenza che a alto dosaggio sono pro-convulsivi a basso anti-convulsivi.¹

Sia per i farmaci antidepressivi che antiepilettici è riportato che sono in grado di aumentare il triptofano e/o la serotonina intestinale, confermando l'azione sul cervello enterico.

Oggi sappiamo come la cronicizzazione di una infiammazione intestinale possa avere un ruolo pivotale in diverse patologie neurologiche, sappiamo come l'efficacia ad ampio spettro della dieta chetogenica o della curcumina possa essere legata alle loro azioni intestinali.

Queste evidenze ci portano a considerare importante la possibile azione intestinale dei farmaci. Infatti, assunti oralmente, potranno interessare il cervello enterico con maggiore probabilità rispetto a quella di arrivare al cervello.

Infatti, gli SSRI inibiscono il legame della serotonina alle piastrine plasmatiche, anche se con differenti costanti di affinità chimica, rispetto all'inibizione della ricaptazione cerebrale. Le piastrine hanno il compito di sequestrare tutta la serotonina sintetizzata dall'intestino e riversata nel sangue. La serotonina piastrinica viene rilasciata solo in seguito ad traumi, ad esempio ferite, in quanto provoca una vaso-restrizione,

limitando

l'emorragia, e attiva i processi di cicatrizzazione. Comunque il suo ruolo non è solo vaso-restrittivo, ma quello in generale di controllare il tono del vaso sanguigno, da cui il nome sero-tonina.

L'inibizione del legame della serotonina con le piastrine, associato al ruolo di segnale di pericolo della serotonina libera, può portare

ad una riduzione della trasformazione del triptofano in serotonina, quindi all'aumento dei suoi livelli, da cui dipende la sintesi cerebrale di NPY. Questa sintesi è controllata dal sistema neuroendocrino, che, come tutti i sistemi di controllo non fornisce risposte immediate, ma dopo un periodo di tempo di osservazione, che nel caso dell'uomo sono 20-30 giorni. Infatti dopo 20-30 giorni di digiuno il livello di noradrenalina balza improvvisamente da 20 a 200 nmoli/ml. La dipendenza dalla risposta del sistema neuroendocrino spiega la latenza nei tempi di risposta clinica degli SSRI, mentre l'incidenza di alterazioni del legame piastrinico riportate nei pazienti depressi e epilettici spiega l'elevata incidenza di effetti collaterali, questi dovuti ad un aumento del livello plasmatico di serotonina "libera", la quale, superato un valore soglia, viene captata dal cervello, finendo negli spazi extracellulari, dove è noto che sia neurotossica.

Per quanto riguarda i farmaci anticomiziali, abbiamo già discusso in questo libro, l'azione intestinale dell'acido valproico.

Sono riportate azioni di farmaci antiepilettici, come la carbamazepina⁽²⁾, l'acido valproico⁽³⁾ e la lamotrigina⁽⁴⁾, sui danni ischemici da riperfusione a livello intestinale, che confermano la loro capacità di azione anche sull'intestino.

Queste azioni sono legate alle loro capacità antinfiammatorie, pertanto questa può essere la vera responsabile della loro azione anticonvulsiva, sulla base dell'evidenza di come una infiammazione intestinale abbassi la soglia convulsiva.

Il concetto riportato da Gershon può essere riformulato, in quanto l'azione dei farmaci neuroattivi può essere solo a livello intestinale, per questo non necessitano di arrivare al cervello. La risposta cerebrale è fornita grazie al sistema neuroendocrino.

Riferimenti

- 1) P.C. Jobe, R.A. Browning The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 602–619
- 2) Barut I, Tarhan OR, Kapucuoglu N, Sutcu R, Akdeniz Y. Lamotrigine reduces intestinal I/R injury in the rat. *Shock*. 2007 Aug;28(2):202-6
- 3) Kim K, Li Y, Jin G, Chong W, Liu B, Lu J, Lee K, Demoya M, Velmahos GC, Alam HB. Effect of valproic acid on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion. *Resuscitation*. 2012 Feb;83(2):243-8
- 4) Barut I, Tarhan OR, Kapucuoglu N, Sutcu R, Akdeniz Y. Lamotrigine reduces intestinal I/R injury in the rat. *Shock*. 2007 Aug;28(2):202-6.

