

Capitolo 28

FARMACI PER LE MALATTIE
NEURODEGENERATIVE

- 28.1 Panoramica delle malattie neurodegenerative
- 28.2 Morbo di Parkinson (PD)
- 28.3 Farmaci per la terapia del morbo di Parkinson
- 28.4 Sclerosi laterale amiotrofica
- 28.5 Malattia di Huntington

28.1 Panoramica delle malattie neurodegenerative

Le malattie neurodegenerative sono un insieme composto di patologie del sistema nervoso centrale caratterizzate da un processo cronico e selettivo di morte cellulare a carico dei neuroni. L'eziologia di questo processo patogenetico non è definita, tuttavia fattori di rischio di origine sia genetica sia ambientale sembrano giocare un ruolo fondamentale. Sono generalmente, caratterizzate da una lunga fase prodromica, durante la quale i cambiamenti neuropatologici e neurodegenerativi precedono la comparsa di evidenti sintomi neurologici. Il deterioramento neuronale è causa di un irreversibile e inevitabile danno delle funzioni cerebrali che si manifesta, a seconda del tipo di malattia, con deficit cognitivi, demenza, alterazioni motorie, debolezza muscolare e disturbi comportamentali e psicologici di diversa gravità. Le malattie neurodegenerative comprendono diverse entità cliniche ben definite, delle quali le più note sono la malattia di Alzheimer (Cap. 25), il morbo di Parkinson (PD), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la corea di Huntington (HD), la paralisi sopranucleare progressiva, la demenza frontotemporale e la demenza con corpi di Lewy.

La terapia attuale delle malattie neurodegenerative allevia i sintomi ma non modifica l'eziopatogenesi e la progressione della malattia (**Box 28.A**). Per il PD sono disponibili diversi farmaci che permettono di adattare la terapia a ciascun paziente. La levodopa e gli agonisti dopaminergici offrono in genere un buon controllo/miglioramento dei sintomi. La levodopa, che rimane tutt'oggi il farmaco più efficace nella tera-

pia del PD, presenta una serie di limitazioni: l'emivita plasmatica è breve e l'assunzione protratta nel tempo determina lo sviluppo di una complessa sintomatologia con fluttuazioni della risposta motoria e discinesie. Rispetto alla levodopa, i farmaci agonisti dopaminergici hanno minor efficacia sui sintomi motori; la loro emivita plasmatica, più lunga di quella della levodopa, produce una stimolazione dopaminergica continua con minore incidenza di complicanze motorie. Il loro uso riduce l'incidenza di fluttuazioni motorie, ma è accompagnato da sonnolenza e allucinazioni. La recente introduzione degli agonisti dopaminergici a rilascio prolungato permette la monosomministrazione giornaliera e facilita l'aderenza alla terapia. Negli stadi iniziali della malattia l'impiego di farmaci inibitori delle monoaminoossidasi di tipo B (MAO-B) può esercitare un'azione neuroprotettiva in grado di ritardare la progressione della neurodegenerazione. I trattamenti farmacologici della malattia di Alzheimer (Cap. 25), della SLA e dell'HD sono meno efficaci di quelli per il PD, sia sui sintomi sia sulla progressione della malattia. Nella SLA la somministrazione del farmaco antilutamatergico riluzolo sembra in grado di rallentare, per un breve periodo, la progressione della malattia riducendo il danno dei motoneuroni, ma non è in grado di far regredire il danno pre-esistente. Nell'HD non esiste una terapia per la malattia primaria; i farmaci antipsicotici e gli antidepressivi sono impiegati per controllare alcuni sintomi e il composto tetrabenazina, che provoca la deplezione presinaptica di monoamine, in particolare della dopamina, sembra in grado di controllare gli aspetti motori della malattia.



BOX 28.A - MECCANISMI CELLULARI COMUNI DI DEGENERAZIONE

Le principali malattie neurodegenerative sono considerate proteinopatie o disordini protein-conformazionali in quanto associate con l'aggregazione e l'accumulo di proteine mal ripiegate: α -sinucleina nel PD, β -amiloide e tau nella malattia di Alzheimer, huntingtina nell'HD e superossido dismutasi di tipo 1 (SOD1) nella SLA. L'accumulo di proteine in conformazione anormalmente ripiegata può dipendere da mutazioni genetiche che aumentano la propensione della proteina codificata ad aggregare e accumularsi all'interno o all'esterno di cellule del SNC, o in entrambi i compartimenti. Le proteine accumulate sono spesso depositate come strutture amiloidi o amiloide-simili. Negli ultimi anni, i più piccoli aggregati solubili, noti come oligomeri, la cui formazione può essere aumentata da mutazioni o iperespressione proteica, sono considerati le specie proteiche maggiormente tossiche responsabili del processo neurodegenerativo. Inoltre, l'accumulo di proteine in conformazio-

ne anomala può dipendere da una compromissione dei meccanismi di eliminazione cellulare, in particolare modo disfunzioni dell'autofagia, un sistema catabolico lisosoma-mediato responsabile della degradazione di organelli e proteine longeve. Strategie mirate a potenziare i processi di degradazione proteica sono in studio per identificare nuovi potenziali approcci terapeutici. Durante l'invecchiamento si assiste a una progressiva compromissione della funzionalità ossidativa dei neuroni con formazione di specie reattive come il perossido di idrogeno e i radicali dell'ossigeno. Se queste specie reattive non sono neutralizzate possono portare a morte cellulare per danni al DNA e perossidazione lipidica. Gli inibitori delle MAO-B sembrano ridurre lo stress ossidativo ed esercitare effetti neuroprotettivi. Altri farmaci neuroprotettivi antagonisti del glutamato, come amantadina, riluzolo e memantina (Cap. 25) sono in uso clinico nel trattamento di malattie neurodegenerative.

28.2 Morbo di Parkinson (PD)

Il parkinsonismo, la cui forma più comune è il morbo di Parkinson idiopatico, è una sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di almeno 2 dei seguenti sintomi: bradicinesia (rallentamento e limitazione nei movimenti), rigidità muscolare, tremore a riposo (di solito non presente durante i movimenti volontari), disturbi dell'equilibrio posturale che portano a difficoltà di deambulazione e cadute. Tali sintomi di solito appaiono unilateralmente, per progredire al lato opposto negli anni successivi. Il compito della terapia farmacologica è alleviarne l'intensità, cercando di mantenere il malato in condizioni di autosufficienza il più a lungo possibile. La progressione della malattia è diversa in ogni paziente. Altre frequenti manifestazioni della malattia sono micrografia, amimia facciale, difficoltà respiratorie, disturbi del

sistema autonomo e alterazioni psichiche e cognitive. Il PD fa parte di un gruppo di patologie definite "disordini del movimento" e tra queste è la più frequente. Il nome è legato a James Parkinson, un medico londinese del XIX secolo che nel 1817 descrisse gran parte dei sintomi della malattia in un celebre libretto, il *Trattato sulla paralisi agitante*. La malattia si riscontra in entrambi i sessi, con una lieve prevalenza in quello maschile ed è presente in tutto il mondo e in tutti i gruppi etnici. L'età media di esordio è intorno ai 55-60 anni e solo il 3-5% dei pazienti presenta un esordio giovanile tra i 21 e i 40 anni.

La malattia ha generalmente un'evoluzione lenta ma progressiva e si manifesta quando il contenuto di dopamina (DA, **Box 28.B**) nello striato (nuclei caudato e putamen) diminuisce di oltre l'80%. Anche studi con la neuroradiologia funzionale, PET e SPECT, hanno evidenziato che i sintomi della malattia compaiono quando il contenuto residuo di DA nello striato è del 20-40%. Vi è una stretta relazione tra la perdita di cellule dopaminergiche della sostanza nera (*pars compacta*), con comparsa di inclusioni intracellulari note come corpi di Lewy che contengono aggregati della proteina α -sinucleina, e la sintomatologia clinica del PD. Perché i sintomi motori della malattia appaiano occorre che più del 60-70% dei neuroni dopaminergici pigmentati della sostanza nera che proiettano allo striato (via nigrostriatale, **Fig. 28.1** e **Box 28.B**) siano degenerati. Il processo è lento e richiede molti anni, forse decenni. Esiste quindi una fase di malattia chiamata pre-motoria, in cui la perdita neuronale non è ancora tale da determinare i classici sintomi motori della malattia, cioè il tremore a ri-

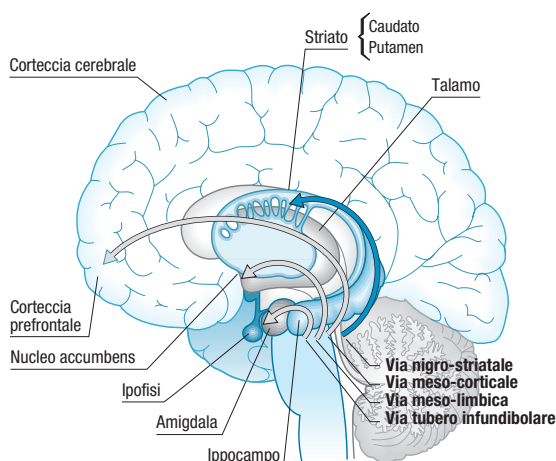


Figura 28.1 Vie dopaminergiche nel SNC.

BOX 28.B - SISTEMI NEURONALI COINVOLTI NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NELLA COREA DI HUNTINGTON

Lo striato contiene neuroni di proiezione, che innervano altre strutture dei gangli della base, e interneuroni, che proiettano esclusivamente all'interno dello striato. Il mediatore principale degli interneuroni è l'acetilcolina (ACh). La liberazione di ACh nello striato è inibita dalla DA e nel PD l'iperattività dei neuroni colinergici, conseguente alla riduzione di DA, contribuisce all'insorgenza dei sintomi della malattia. Dallo striato partono due vie: la via diretta e la via indiretta. Nella via diretta i neuroni proiettano alla parte reticolata della sostanza nera e al globo pallido interno, questi a loro volta si collegano ai nuclei ventroanteriore e ventrolaterale del talamo. Il mediatore di queste due connessioni è l'acido γ -aminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC. Nello striato la DA, agendo su recettori di tipo D_1 , stimola la liberazione di GABA dai neuroni striatali che danno origine alla via diretta e che a loro volta inibiscono la liberazione

di GABA dalle aree della seconda connessione, con un effetto finale di stimolazione del talamo che invia stimoli eccitatori glutamatergici alla corteccia (Fig. 28.2). La via indiretta è formata dai neuroni striatali GABAergici che proiettano al globo pallido esterno e da questo partono neuroni GABAergici che innervano il nucleo sottotalamico. Quest'ultimo, attraverso neuroni eccitatori glutamatergici, stimola la liberazione di GABA dai neuroni della parte reticolata della sostanza nera e del globo pallido interno. I neuroni striatali che formano la via indiretta esprimono recettori di tipo D_2 (inibitori), per cui l'effetto finale della stimolazione della via indiretta è un'inibizione dei nuclei talamici e una riduzione del flusso eccitatorio dal talamo alla corteccia. Complessivamente, nel morbo di Parkinson la riduzione della DA striatale determina il predominio dell'azione inibitoria della via indiretta sui nuclei talamici e conseguente riduzione dell'eccitazione della corteccia motoria.

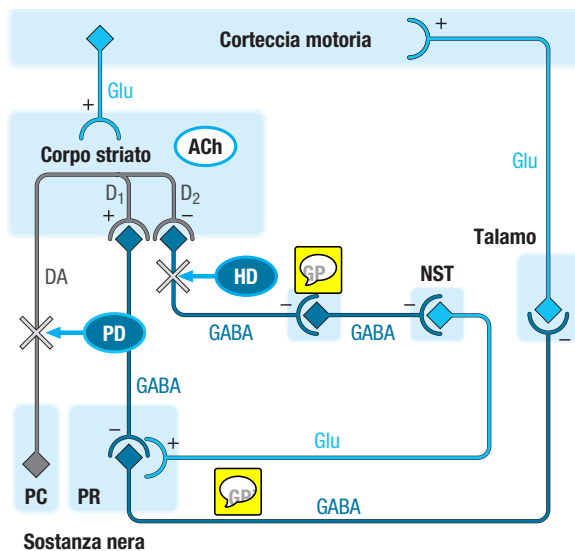


Figura 28.2 Meccanismi neuronali nel PD e nell'HD. Nel PD la via dopaminergica, che parte dalla sostanza nera e va allo striato, è compromessa. Nell'HD è compromessa la via GABAergica, che va dallo striato al pallido, provocando effetti opposti a quelli del PD. Abbreviazioni: Glu: neuroni glutamatergici; GABA: neuroni GABAergici; DA: neuroni dopaminergici; PD: malattia di Parkinson; HD: corea di Huntington; GPI: globo pallido interno; NST: nucleo subtalamico; PC: sostanza nera parte compatta; PR: sostanza nera parte reticolata; GPe: globo pallido esterno.

poso, la bradicinesia, la rigidità e l'instabilità posturale. Una progressiva perdita di neuroni dopaminergici della via nigrostriatale è normale nell'invecchiamento cerebrale, tuttavia nella maggior parte della popolazione questa perdita non raggiunge il valore che causa

il morbo di Parkinson. Questa via è parte del sistema extrapiramidale ed è preposta al controllo del tono muscolare e alla coordinazione motoria (Fig. 28.2). La DA (Box 28.C e Fig. 28.3) a livello striatale interagisce con i recettori localizzati sulle terminazioni dopaminergiche (autorecettori), sulle terminazioni dei neuroni glutamatergici corticali, sugli interneuroni colinergici e sui neuroni GABAergici che proiettano al globo pallido e alla parte reticolata della sostanza nera. Essendo la DA un neurotrasmettitore inibitorio, le sue azioni nel nucleo striato sono quelle di ridurre la liberazione di neurotrasmettitori. Una riduzione del tono inibitorio dopaminergico è presente in seguito a degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera nel PD e in corso di sindromi parkinsoniane causate dai farmaci antipsicotici tipici, che bloccano i recettori dopaminergici, o da agenti tossici che inducono degenerazione della via nigrostriatale (per es. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina, MPTP). Negli animali da laboratorio i sintomi del PD possono essere riprodotti con lesioni della via nigrostriatale o deplezione chimica della DA e l'ipocinesia è il sintomo che si correla maggiormente con la riduzione del contenuto di DA.

28.3 Farmaci per la terapia del morbo di Parkinson

I principali farmaci per la terapia del morbo di Parkinson sono riassunti in Tabella 28.1 e in Figura 28.4.



BOX 28.C - SINTESI E METABOLISMO DELLA DOPAMINA (DA)

La DA è un importante neurotrasmettitore del SNC coinvolto in diverse malattie nervose come il Parkinson, la schizofrenia, la dipendenza da sostanze e in alcune malattie endocrine. La DA è una catecolamina sintetizzata nelle terminazioni dei neuroni dopaminergici a partire dalla tirosina per mezzo di azioni sequenziali della tirosina idrossilasi, che produce l'intermedio L-diidrossifenilalanina (L-DOPA) e della decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) (Fig. 28.3). La

DA, dopo la sua liberazione dalle terminazioni nervose, viene in gran parte ricaptata dalle terminazioni per mezzo di un trasportatore specifico della dopamina. Nello striato la DA viene metabolizzata a opera delle MAO-B e dalle catecol-*O*-metiltransferasi (COMT), con formazione di acido diidrossifenilacetico e acido omovanillico (HVA). Questi metaboliti e i loro coniugati sono eliminati con le urine e rappresentano un indice dell'attività dopaminergica nell'uomo.

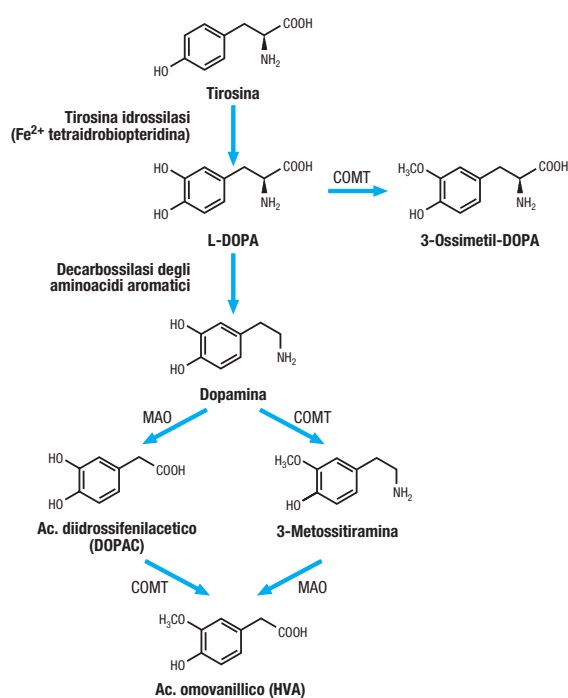


Figura 28.3 Sintesi e metabolismo della dopamina.

28.3.1 L-DOPA

Nel 1973 Hornykiewicz suggerì che la terapia sostitutiva con DA potesse riportare alla normalità le funzioni compromesse, ma la DA non attraversa la barriera ematoencefalica e pertanto non può essere impiegata nella terapia del PD. Tuttavia il precursore metabolico immediato della DA, l'aminoacido L-DOPA (levodopa), penetra nel SNC (mediante un trasportatore degli aminoacidi neutri) dove viene decarbossilato a DA a opera della DOPA decarbossilasi. La levodopa somministrata per bocca è ben assorbita, grazie al processo di trasporto attivo degli aminoacidi aromatici, ha un'emivita plasmatica breve (circa 2-3 h) e raggiunge il picco tra 0,5 e 2 h dopo la somministrazione. Gli aminoacidi presenti nella dieta competono per i siti di assorbimento della

levodopa e la somministrazione ai pasti ne ritarda l'assorbimento e riduce il picco plasmatico. La levodopa, associata a un inibitore periferico delle aromatiche decarbossilasi, come la carbidopa o la benserazide, costituisce il trattamento di scelta nel PD. Gli inibitori periferici della DOPA decarbossilasi impediscono che la levodopa sia trasformata in DA nelle sedi extracerebrali. Se la levodopa è somministrata da sola, la maggior parte (circa il 95%) viene decarbossilata a livello periferico, così che solo una piccola quantità (circa l'1%) penetra nel SNC. L'inibizione della DOPA decarbossilasi con carbidopa o benserazide aumenta significativamente la quantità di farmaco non metabolizzato che attraversa la barriera ematoencefalica e riduce l'incidenza degli effetti secondari a carico dell'apparato gastroenterico, in particolare la nausea e l'ipotensione ortostatica dovuta all'attivazione, da parte della DA in circolo, dei recettori dopaminergici vascolari. Comunemente la formulazione standard di levodopa/carbidopa e/o levodopa/benserazide contiene i due farmaci in proporzione 100/25, cioè 100 mg di levodopa e 25 mg di carbidopa o benserazide. L'associazione levodopa/carbidopa è anche disponibile in compresse orodispersibili con un tempo di esordio dell'azione non diverso da quello delle formulazioni standard, formulazione che può essere utile in pazienti con difficoltà di deglutizione.

Complicanze motorie della levodopa La spettacolare risposta iniziale alla levodopa, conosciuta come "il periodo di nozze", in cui il miglioramento del tremore, della rigidità e della bradicinesia può essere completo, è spesso compromessa in pochi anni dal verificarsi di disabilità con fluttuazioni *on-off* e discinesie, movimenti involontari anomali. Le ragioni dell'insorgenza di questi effetti collaterali non sono chiare, ma probabilmente coinvolgono fattori farmacocinetici, tra cui l'assorbimento erratico e la breve emivita della levodopa in combinazione con un'alterata risposta farmacodinamica derivante dalla stimolazione pulsatile del sistema da parte del farmaco. La limitazione principale all'uso pro-

lungato della levodopa è dovuta alla perdita, col tempo, della capacità di controllare il deficit dopaminergico, con conseguente quadro di fluttuazioni motorie del paziente che si manifestano con lo sviluppo di risposte *wearing off* o di fine dose, in cui l'acinesia e la rigidità si ripresentano al termine delle concentrazioni plasmatiche della dose somministrata. L'impiego delle formulazioni a lento rilascio, l'aumento della dose o della frequenza di somministrazione può migliorare la situazione, anche se questa pratica spesso si associa alla comparsa di discinesie. Le discinesie sono frequentemente osservate quando la concentrazione plasmatica di levodopa è elevata, ma possono presentarsi anche quando i livelli di farmaco sono in ascesa o in calo. Negli stadi più avanzati della malattia il paziente può fluttuare da uno stadio di acinesia (*off*), in cui non trae benefici dal trattamento, a uno stadio di attività (*on*), in cui la terapia è efficace ma provoca discinesie disabilitanti, condizione chiamata *on/off*. La frequenza della comparsa di discinesie e altri effetti collaterali varia in rapporto alla durata del trattamento con levodopa, andando dal 5% dei casi dopo un anno, all'80% dopo il decimo anno. Un altro sintomo di rilievo è la distonia, cioè un crampo o uno spasmo muscolare, talora doloroso, che nel paziente trattato con levodopa può presentarsi in due momenti: quando il farmaco raggiunge il massimo livello nel sangue oppure prima di assumere la "prima" dose del mattino. I farmaci agonisti dopaminergici e gli anticolinergici rappresentano valide misure per il trattamento della distonia nel PD. Attualmente i medici combinano levodopa/inibitore della DOPA decarbossilasi con agonisti della dopamina, inibitori dell'enzima MAO-B o COMT, allo scopo di ritardare l'insorgenza di complicazioni motorie indotte da levodopa o ridurre la loro gravità, una volta presente.

Effetti collaterali della terapia con L-DOPA Gli effetti collaterali della levodopa si distinguono in effetti in acuto ed effetti da somministrazione cronica:

- effetti in acuto:
 - nausea, anoressia, vomito;
 - ipotensione posturale, aritmie;
 - effetti psichici (insonnia, incubi, allucinazioni);
- effetti da somministrazione cronica:
 - risposte *wearing off*;
 - discinesie di picco dose;
 - sindrome *on-off*;
 - effetti psichici (insonnia, incubi, ludopatia, allucinazioni e confusione).

Gli antipsicotici atipici clozapina e olanzapina sono usati per il controllo degli effetti psicotici indotti dalla levodopa.

28.3.2 Agonisti recettoriali dopaminergici

Gli agonisti dopaminergici hanno una minor efficacia della levodopa sui sintomi motori. Tutti gli agonisti dopaminergici somministrabili per via orale hanno un'emivita plasmatica più lunga di quella della levodopa; ciò produce una stimolazione più continua dei recettori dopaminergici e riduce il rischio di complicanze motorie. Sono spesso utili nel gestire le risposte *on/off* delle fluttuazioni dello stato motorio e non presentano problemi di assorbimento o interferenza con cibi proteici. Sono entrati nella farmacopea della malattia di Parkinson alla fine degli anni '70. Il primo agonista è stato l'apomorfina, il prototipo agonista D_1/D_2 usato in passato come emetico, ma il suo utilizzo nella terapia del Parkinson era limitato a causa della sua breve emivita e degli effetti collaterali, principalmente nausea e vomito. L'apomorfina è oggi utilizzata come farmaco di pronto intervento per produrre una stimolazione dopaminergica continua mediante iniezione e/o infusione sc in pazienti che manifestano fluttuazioni motorie e/o discinesie difficilmente controllabili dai diversi schemi terapeutici. Sono stati poi introdotti la bromocriptina, la lisuride, la diidroergocriptina e, nella seconda metà degli anni '90, il pramipexolo, la cabergolina, il ropinirolo e più recentemente il cerotto di rotigotina. Gli agonisti dopaminergici possono essere suddivisi in due grandi classi: gli agonisti ergolinici, derivati della segale cornuta, che comprendono bromocriptina, cabergolina, diidroergocriptina, lisuride e pergolide, e quelli non ergolinici che comprendono il ropinirolo e il pramipexolo. I preparati ergolinici possono provocare, seppure raramente, sierositi pleuriche, pericardiche e peritoneali e/o fibrosi, dolore e gonfiore ai piedi ed eritromelalgia (rossore ai piedi e alle mani). Per il rischio di comparsa di valvulopatie cardiache sono di fatto meno utilizzati a vantaggio dei preparati non ergolinici, quali ropinirolo, pramipexolo e rotigotina.

Derivati ergolinici La bromocriptina è un agonista D_2 e un parziale antagonista D_1 . È stata ampiamente utilizzata nella terapia del PD e a dosi inferiori nell'iperprolattinemia. È assorbita a livello gastrointestinale e raggiunge il picco plasmatico entro 1-2 h dalla somministrazione del farmaco per os. Ha un'emivita di 6-8 h, è metabolizzata a livello epatico ed è escreta nella bile e nelle feci. Le più importanti reazioni avverse sono l'ipotensione ortostatica (all'inizio della terapia), la nausea, disturbi a carico del SNC (cefalea, discinesie) e disturbi psichiatrici (allucinazioni). La dose giornaliera di bromocriptina nella terapia del PD dovrebbe essere raggiunta gradualmente, iniziando con dosi basse e aumentate lentamente fino al raggiungimento di un buon controllo motorio con scarse reazioni avverse.

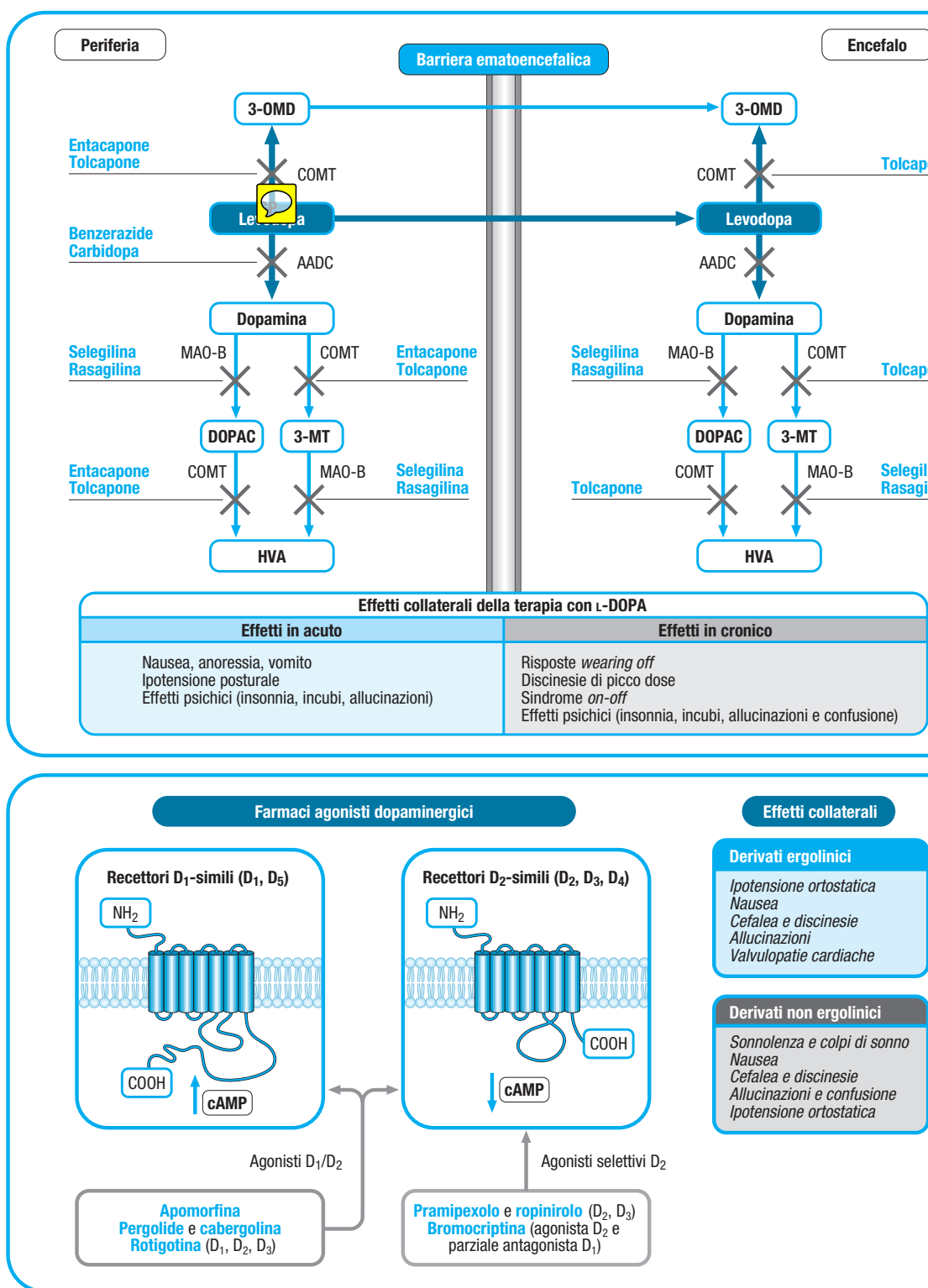
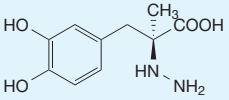
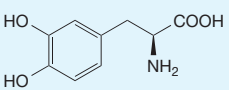
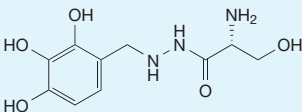
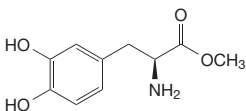
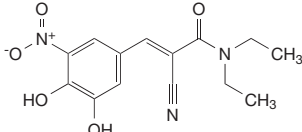
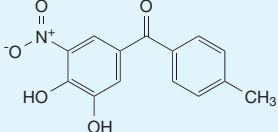


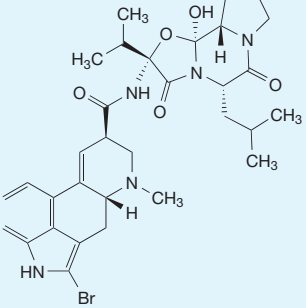
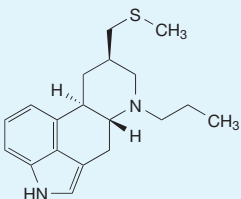
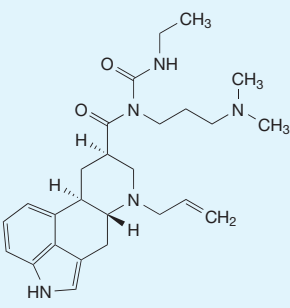
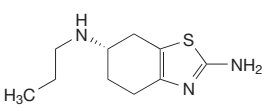
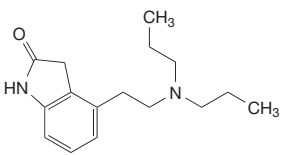
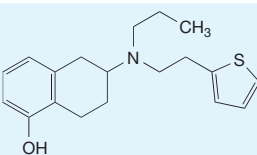
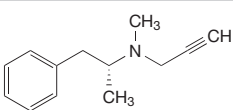
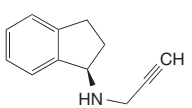
Figura 28.4 Sede di azione dei principali farmaci anti-Parkinson. Abbreviazioni: DOPAC, acido 3,4-diidrossifenilacetico; HVA, acido omovanillanico; MAO, monoamminossidasi; COMT, catecolossimetil transferasi.

Tabella 28.1 Farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson.

Farmaco (dose giornaliera per os)	Formula di struttura	Commenti
Formulazioni a base di levodopa^a		
Carbidopa/levodopa (200-1200 mg)	 <p>Carbidopa</p>  <p>Levodopa</p>	Formulazioni standard, a rilascio immediato di levodopa, efficaci nel controllo della sintomatologia.
Benserazide/levodopa (200-1200 mg)	 <p>Benserazide</p>	
Carbidopa/levodopa a lento rilascio (200-1200 mg)		Preparati retard, in cui la levodopa viene liberata lentamente, controllano più efficacemente le fluttuazioni motorie.
Benserazide/levodopa a lento rilascio (200-1200 mg)		
Carbidopa/levodopa compresse orodispersibili (200-1200 mg)		Contiene levodopa metile cloridrato, un derivato della levodopa altamente solubile.
Melevodopa/carbidopa compresse effervescenti (200-1200 mg)	 <p>Melevodopa</p>	Metilestere della levodopa. Le compresse effervescenti si dissolvono completamente in acqua. Assorbimento rapido.
Duodopa (levodopa + carbidopa) (1500 mg)		È un gel per somministrazione intestinale (intraduodeno) continua per mezzo di una pompa portatile attraverso una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Indicato in casi selezionati.
Inibitori delle COMT		
Entacapone (600-2000 mg)		Biodisponibilità 36%. Aumenta l'effetto della levodopa.
Tolcapone (100-300 mg), eccezionalmente (200-600 mg)		Rischio di lesioni epatiche acute rare, ma potenzialmente fatali. Richiede il monitoraggio della funzione epatica.
Carbidopa/levodopa/entacapone (150-1200 mg)		Per il trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di fine dose.

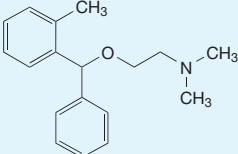
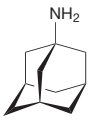
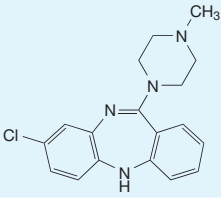
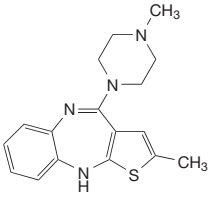
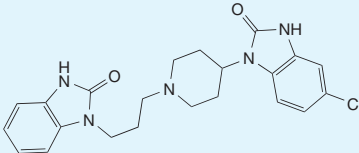
(segue)

Tabella 28.1 Farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson. (continua)

Farmaco (dose giornaliera per os)	Formula di struttura	Commenti
Agonisti dopaminergici		
Bromocriptina (7,5-30 mg)		
Pergolide (2-3 mg)		Agonisti ergolinici. Rischio di fibrosi delle valvole cardiache. Effettuare ecografia cardiaca.
Cabergolina (2-6 mg)		
Pramipexolo (1,5-4,5 mg)		
Pramipexolo a rilascio prolungato (1-3,3 mg)		
Ropinirolo (1,5-24 mg)		
Ropinirolo a rilascio prolungato (2-24 mg)		
Rotigotina cerotto (4-8 mg)		Non ergolinico. Allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico allo stadio iniziale. È una formulazione transdermica.
Inibitori delle MAO		
Selegilina (2,5-10 mg)		Hanno proprietà neuroprotettive. La selegilina genera metaboliti amfetaminici, è prescrivibile anche in compresse orodispersibili che si dissolvono a contatto con la saliva e sono assorbite prima di arrivare nello stomaco.
Rasagilina (0,5-1 mg)		

(segue)

Tabella 28.1 Farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson. (continua)

Farmaco (dose giornaliera per os)	Formula di struttura	Commenti
Anticolinergici		
Triesifenidile cloridrato (6-20 mg); Benzatropina mesilato (1-6 mg); Biperidene (2-12 mg); Orfenadrina (150-400 mg)	 Orfenadrina	L'efficacia dei diversi farmaci è comparabile. L'orfenadrina è anche un debole antistaminico.
Antagonisti NMDA		
Amantadina (100-200 mg)		Farmaco impiegato nelle forme iniziali di PD e in associazione per ridurre le discinesie.
Altri farmaci		
Clozapina (24 mg)		Antipsicotico atipico, migliora il tremore. Controlla gli effetti collaterali psichiatrici causati dalla levodopa.
Olanzapina (2,5-5 mg)		Antipsicotico atipico. Come la clozapina controlla gli effetti collaterali psichiatrici causati dalla levodopa.
Domperidone (30-80 mg)		Antagonista dei recettori dopaminergici D ₂ a livello periferico. È impiegato nel trattamento della nausea e del vomito causato dalla levodopa.

^a Per le formulazioni a base di levodopa/inibitore della decarbossilasi, la dose riportata è riferita alla levodopa.

Sono stati riportati casi di degenerazione fibrotica delle valvole cardiache (valvulopatie cardiache).

La pergolide è un agonista D₁/D₂, ha un'emivita plasmatica di 15-27 h, biodisponibilità del 20%. È rapidamente assorbita a livello gastrointestinale, presenta un elevato legame alle proteine plasmatiche, è metabolizzata dal primo passaggio epatico ed è escreta nelle urine e nelle feci. Gli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli della bromocriptina, con possibilità di sviluppo di degenerazione fibrotica delle valvole cardiache. È da considerare un farmaco di seconda scelta, da utilizzare dopo che sia stato utilizzato senza successo un agonista non ergolinico.

La cabergolina è un agonista D₁/D₂, ha un'emivita plasmatica di circa 65 h, biodisponibilità del 60%. Come per bromocriptina e pergolide, sono stati ri-

portati casi di degenerazione fibrotica delle valvole cardiache.

Derivati non ergolinici Il pramipexolo e il ropinirolo hanno attività agonista selettiva sui recettori della classe D₂ (con affinità per i D₂ e i D₃). Sono entrambi ben assorbiti dopo somministrazione orale. Il pramipexolo ha un'emivita plasmatica di 8-12 h, biodisponibilità pari al 90%, si lega poco alle proteine plasmatiche, viene scarsamente metabolizzato ed è quasi completamente eliminato in forma immodificata con le urine. È efficace nel tremore resistente alla levodopa. La dose terapeutica efficace si raggiunge in una settimana. Il ropinirolo è metabolizzato a livello epatico, ha un'emivita plasmatica di 3-10 h, biodisponibilità del 50%. Come gli altri farmaci dopaminergici, il pramipexolo e il ropinirolo possono causare

allucinazioni, confusione, nausea e ipotensione ortostatica, improvvisi attacchi di sonno, ludopatia (tendenza al gioco d'azzardo) e comportamenti impulsivi.

Gli agonisti dopaminergici sono impiegati nella malattia iniziale in monoterapia e negli stadi avanzati della malattia in associazione alla levodopa. L'uso di questi farmaci riduce significativamente la comparsa di complicanze motorie e permette un buon controllo della sintomatologia motoria nei primi 3-5 anni di terapia.

Farmaci agonisti dopaminergici a rilascio prolungato Le formulazioni a rilascio prolungato di pramipexolo e ropinirolo, da somministrare 1 v/die, e la rotigotina per via transdermica, costituiscono un significativo passo avanti nella terapia del Parkinson. Questi preparati, che assicurano una stimolazione dopaminergica continua nell'arco delle 24 h, offrono un miglior controllo dei sintomi ed evitano la presenza degli effetti avversi legati alla stimolazione intermittente e ai picchi plasmatici di dose. Sono efficaci in monoterapia, nelle fasi iniziali di malattia, e riducono le fasi *off* nei pazienti già in terapia con levodopa che presentano fluttuazioni motorie. La singola somministrazione giornaliera migliora la qualità della vita e l'aderenza alla terapia da parte del paziente.

28.3.3 Inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT)

Nella terapia del PD sono usati anche gli inibitori dell'enzima COMT che, insieme alle MAO, metabolizza la levodopa e la DA (Box 28.C e Fig. 28.3). La degradazione della levodopa nell'organismo è effettuata attraverso due principali vie metaboliche: la decarbossilazione e la catecol-O-metilazione. Quando la decarbossilazione è inibita, il catabolismo periferico della levodopa avviene prevalentemente ad opera dell'enzima COMT, con formazione di 3-O-metildopa. Due inibitori delle COMT sono disponibili per la terapia del PD: l'entacapone, inibitore periferico delle COMT, con una breve durata di azione, e il tolcapone, potente inibitore periferico e centrale delle COMT con una durata di azione relativamente lunga. La co-somministrazione di entacapone, impedendo la formazione di 3-O-metildopa, aumenta l'emivita plasmatica e la biodisponibilità della levodopa. La co-somministrazione di tolcapone, riducendo anche il catabolismo cerebrale della levodopa, potenzia gli effetti della terapia con levodopa e con l'inibitore periferico della decarbossilasi. Come risultato, la levodopa persiste più a lungo nel plasma, è maggiormente disponibile a livello cerebrale e le fluttuazioni motorie conseguenti alla terapia cronica con levodopa sono ridotte.

L'associazione di 3 principi attivi, cioè levodopa (100 mg), carbidopa (25 mg) ed entacapone (200 mg),

è impiegata nel trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di fine dose non stabilizzate con la terapia a base di levodopa + inibitori delle dopa decarbossilasi.

In Europa il tolcapone era stato ritirato dal commercio nel 1998 a causa di alcuni decessi dovuti a tossicità epatica acuta, ma è stato successivamente riammesso limitando il suo uso ai pazienti parkinsoniani con malattia in fase avanzata che non rispondono ad altri inibitori delle COMT.

28.3.4 Inibitori selettivi delle MAO-B

Vi sono due isoenzimi delle MAO, la MAO-A e la MAO-B. Nello striato predomina l'isoenzima MAO-B, che è responsabile del metabolismo ossidativo della DA. La selegilina e la rasagilina sono i due inibitori selettivi e irreversibili delle MAO-B, impiegati nella terapia del PD.

La selegilina è indicata per il trattamento del PD e dei parkinsonismi sintomatici. Somministrata in monoterapia nelle fasi iniziali della malattia, può rallentare la progressione e ritardare la necessità di iniziare la terapia con levodopa; l'impiego in associazione a levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi può risultare utile in pazienti che, in fase avanzata della malattia, presentano fluttuazioni motorie (ma non in tutti). È considerata un farmaco neuroprotettivo in quanto, riducendo il metabolismo della DA operato dalle MAO-B, attenua lo stress ossidativo, ma non vi sono dimostrazioni cliniche che protegga i neuroni dopaminergici. È metabolizzata dal fegato a N-desmetilselegilina, amfetamina e metamfetamina e può dare disturbi del sonno e ansia.

La rasagilina è un inibitore selettivo e irreversibile di seconda generazione delle MAO-B. Diversamente dalla selegilina, la rasagilina non genera metaboliti amfetaminici. Trova indicazione nel trattamento del PD sia in monoterapia sia in associazione con levodopa nei pazienti con fluttuazioni di fine dose. L'ipotesi che un precoce trattamento con rasagilina possa rallentare il naturale aggravamento della malattia, sostenuta da studi preclinici che dimostrano proprietà neuroprotettive, non ha ancora trovato una definitiva conferma clinica. La rasagilina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo CYP1A2 e si può verificare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rasagilina, fino a due volte se viene assunta con farmaci inibitori di questo citocromo. È ben tollerata, con un favorevole rapporto rischio/beneficio.

Effetti collaterali e interazioni farmacologiche degli inibitori delle MAO-B Sono in generale ben tollerati. La selegilina può indurre stupor, rigidità, agitazione e ipertermia dopo somministrazione dell'analgésico meperidina, per cui è consigliato di non somministrare la

selegilina e la rasagilina con la meperidina. Sono state segnalate possibili interazioni dannose degli inibitori MAO-B con gli antidepressivi triciclici e SSRI.

28.3.5 Anticolinergici

L'impiego dell'atropina nella terapia del PD è iniziato circa un secolo prima della levodopa. L'atropina è stata successivamente sostituita dagli anticolinergici di sintesi riportati nella Tabella 28.1, dotati di minori effetti periferici. Come descritto nel Box 28.B, il meccanismo d'azione è l'attenuazione dell'attività degli interneuroni colinergici dello striato disinibiti a causa della perdita del controllo dopaminergico; il blocco muscarinico si esercita anche in altre aree nel SNC e sul sistema autonomo, con conseguenti effetti collaterali centrali (amnesia e sedazione) e periferici (tachicardia, ritenzione urinaria, stipsi, xerostomia, deficit dell'accomodazione). L'efficacia degli anticolinergici è limitata, e prevale su tremore, rigidità e scialorrea. Sono usati all'inizio della malattia o in associazione con la terapia dopaminergica.

28.3.6 Amantadina

L'amantadina è un antivirale utilizzato nel trattamento dell'influenza A e nel 1969 la sua attività antiparkinsoniana fu osservata casualmente. In seguito a somministrazione orale, l'amantadina raggiunge il picco d'assorbimento dopo 2-6 h, l'emivita plasmatica è di circa 24 h e l'eliminazione è prevalentemente renale. È un antagonista dei recettori NMDA del glutamato, facilita il rilascio di DA nello striato mediante inibizione della sua captazione e possiede attività anticolinergiche. Gli effetti terapeutici dell'amantadina nel PD sono modesti; è utilizzata in monoterapia nel trattamento iniziale di forme lievi e in associazione alla levodopa per ridurre le discinesie e le fluttuazioni da essa causate. È ben tollerata, gli effetti collaterali sono lievi, quelli più frequenti sono edema agli arti inferiori, insonnia, xerostomia, raramente causa psicosi.

28.4 Sclerosi laterale amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa a decorso lentamente progressivo che colpisce i motoneuroni sia centrali (I motoneurone nella corteccia cerebrale, o corticale) sia periferici (II motoneurone a livello del tronco encefalico e del midollo spinale, o motoneurone spinale). La perdita dei motoneuroni corticali porta a una degenerazione assonale del tratto cortico-spinale che decorre nelle colonne laterali del midollo spinale. Si crea così un'area cicatriziale indurita (sclerosi) nella parte laterale del midollo. Anche la perdita dei motoneuroni spinali porta a

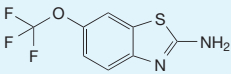
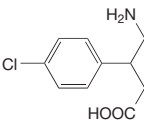
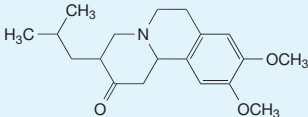
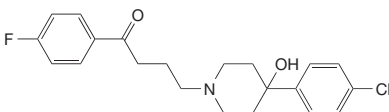
una degenerazione assonale, che impedisce alle cellule muscolari innervate di ricevere gli stimoli e generare il movimento; il muscolo innervato diventa debole e sottile (amiotrofico). Il sistema motorio è colpito in modo selettivo: sono colpiti i motoneuroni che controllano i movimenti volontari e raramente i neuroni oculomotori, il sistema sensitivo, le funzioni viscerali e le capacità cognitive. Le conseguenze di questa malattia sono la perdita progressiva e irreversibile della capacità di deglutizione (disfagia), dell'articolazione della parola (disartria) e del controllo dei muscoli scheletrici, con una paralisi che può portare alla compromissione dei muscoli respiratori, alla necessità di ventilazione assistita e quindi alla morte, in genere entro pochi anni. L'unico modo per prolungare la sopravvivenza del malato è la tracheotomia con respirazione assistita. La SLA è una patologia rara con un'incidenza annuale di 1-2/100.000 abitanti, colpisce le persone tra i 40 e i 60 anni d'età e gli uomini sono più colpiti delle donne. Si distinguono due forme principali di SLA: SLA familiare (5-10% dei casi), quando è possibile individuare nella stessa famiglia più soggetti affetti dalla malattia, e SLA sporadica, nella quale non è possibile riconoscere una familiarità ed è la forma più frequente.

Nel 1993 è stata individuata in soggetti affetti da SLA familiare la mutazione di un gene sul cromosoma 21 che codifica per l'enzima SOD1, il quale provvede a difendere la cellula dall'azione tossica dei radicali liberi dell'ossigeno.

28.4.1 Trattamento farmacologico

Il riluzolo, unico farmaco approvato per il trattamento dei pazienti con SLA (Tab. 28.2), inibisce la liberazione di glutamato, blocca i recettori NMDA e kainato del glutamato e inibisce i canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti. Il riluzolo viene somministrato per via orale, ha un elevato legame con le proteine plasmatiche, è metabolizzato dal fegato e ha un'emivita di circa 12 h. È ben tollerato, ma può causare nausea e diarrea. Secondo studi clinici controllati, multicentrici, randomizzati su pazienti affetti da SLA, la somministrazione di riluzolo ritarda l'intervento di tracheotomia, e quindi la necessità di ventilazione assistita e prolunga di alcuni mesi la sopravvivenza. Nella SLA ha un ruolo molto importante la terapia sintomatica per controllare la spasticità, la depressione, i problemi del sonno, la salivazione eccessiva, il catarro e la stipsi. La spasticità viene ridotta con l'uso del baclofene, un agonista dei recettori GABA_B. Inoltre, rivestono un ruolo fondamentale le cure palliative che comprendono la chinesiterapia, la riabilitazione, l'intervento nutrizionale e la ventilazione di supporto.

Tabella 28.2 Farmaci utilizzati nella terapia della SLA e dell'HD.

Farmaco (dose giornaliera per os)	Formula di struttura	Commenti
Riluzolo (100 mg)		Il primo e unico medicamento che esercita un effetto positivo sull'evoluzione della SLA.
Baclofene (30-80 mg)		Miorilassante ad azione centrale.
Tetrabenazina (25-200 mg)		Le prove di efficacia nell'HD sono limitate. Da impiegare in presenza di scarsa efficacia dei neurolettici.
Aloperidolo (1,5-9 mg)		Neurolettico; è tra i farmaci di prima scelta nell'HD. Rischio di sindrome parkinsoniana.

28.5 Malattia di Huntington

La malattia di Huntington (HD) venne descritta per la prima volta dal medico George Huntington nel 1872. È una patologia ereditaria (autosomica dominante) caratterizzata da una graduale insorgenza di alterazioni del movimento, deficit cognitivi e disturbi comportamentali durante l'età adulta. Ha un andamento ingravescente, per cui i sintomi e il disturbo cognitivo peggiorano col progredire della malattia. Ipercinesie coreiche al volto, arti e tronco e disturbi della deambulazione costituiscono i segni più tipici della malattia, benché il 5% dei pazienti non sviluppi corea ma un progressivo rallentamento dei movimenti verso una forma rigida. Altro sintomo comune è la disartria, cioè un'alterazione della capacità di articolare il linguaggio, e difficoltà di deglutizione. I disturbi cognitivi possono sfociare in una forma di demenza. Nel 1993 venne identificata la causa della HD nella mutazione di un gene chiamato IT-15, localizzato sul braccio corto del cromosoma 4, che produce una proteina chiamata huntingtina. La parte iniziale del gene IT-15 contiene una tripletta nucleotidica polimorfica (chiamata tripletta CAG) che si ripete più volte. È la più comune del gruppo delle malattie neurodegenerative con *trinucleotide repeat*, e nei soggetti affetti da HD il numero di triplette CAG è particolarmente espanso ed è maggiore o uguale a 36. L'espansione patologica del tratto CAG comporta la produzione di huntingtina mutata, che a sua volta causa in diverse regioni del cervello dei pazienti una perdita cellulare (atrofia) che tende a progredire con l'evolversi della malattia. L'huntingtina mutata, in conformazione di

proteina mal ripiegata, aggrega e si accumula all'interno della cellula dove innesca i processi neurodegenerativi. La degenerazione è particolarmente marcata nei gangli della base, specificatamente nel corpo striato e nella corteccia, dando origine alla comparsa dei movimenti involontari di tipo coreiforme e della demenza.

28.5.1 Trattamenti farmacologici

Le attuali terapie farmacologiche hanno l'obiettivo di alleviare i sintomi, non essendo in grado di rallentare il decorso né di eliminarne la causa (Tab. 28.2). I pazienti con HD sono spesso molto sensibili agli effetti collaterali dei farmaci. Diversi trattamenti farmacologici sono disponibili per controllare alcuni dei sintomi della malattia. Il disturbo coreico può rispondere al trattamento con tetrabenazina, un depletore reversibile della dopamina, o con neurolettici (Cap. 26). Fra essi il più usato è l'alooperidolo per il controllo sia dei disturbi psichiatrici sia motori. Questi farmaci devono essere prescritti con cautela, perché possono comportare effetti collaterali anche di rilievo quali sindrome parkinsoniana e depressione, le quali possono peggiorare l'evoluzione della sintomatologia. Depressione, irritabilità, apatia e i disturbi ossessivi che accompagnano la malattia possono essere controllati con farmaci antipsicotici, antidepressivi e con benzodiazepine. Alcuni pazienti rispondono meglio agli antidepressivi del tipo SSRI quale la fluoxetina (Cap. 24). Parallelamente al trattamento farmacologico, particolare attenzione deve essere rivolta all'alimentazione, che deve essere in grado di assicurare un adeguato apporto calorico anche nei pazienti con disfagia.