



# MALATTIA DI PARKINSON

DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA



di **Valeria Maria Angrisani**,  
dottoressa in farmacia

**L**a Malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa, ad evoluzione lenta e progressiva, che coinvolge alcune funzioni quali il controllo dei movimenti e dell'equilibrio.

La malattia fa parte di un gruppo di patologie definite "Disordini del Movimento" e tra queste è la più frequente. Si osserva una lieve prevalenza nei maschi. L'età media di esordio è circa 58-60 anni. Sopra i 60 anni colpisce 1-2% della popolazione, dal 3-5% quando

l'età è superiore agli 85.

La MP si manifesta quando la produzione di dopamina nel cervello cala consistentemente a causa della degenerazione di neuroni dei gangli della base: già oltre il 60% dei neuroni sono andati distrutti quando si osservano i primi sintomi clinici. Dal midollo al cervello cominciano a comparire anche accumuli di una proteina chiamata alfa-sinucleina, probabile responsabile della diffusione della malattia in tutto il cervello.

## CAUSE

Si ipotizza una genesi multifattoriale della malattia, in cui interagiscono componenti ambientali e genetiche. Possibili fattori eziologici sono ereditarietà, lesioni cerebrali, infezioni, neurotossine endogene, fattori ambientali e alterate espressioni geniche <sup>(1)</sup>.

## SINTOMI MOTORI

Inizialmente si osservano: il tremore, la rigidità, la bradicinesia e l'instabilità posturale. Il tremore è il sintomo più comune, la bradicinesia è associata a difficoltà in tutto il processo del movimento, ed è il sintomo più invalidante. Tali sintomi ostacolano l'esecuzione delle attività quotidiane. La rigidità e la resistenza al movimento degli arti è causata da una contrazione eccessiva e continua dei muscoli e può essere associata a dolore articolare. L'instabilità posturale è tipica delle ultime fasi. Ciò comporta disturbi dell'equilibrio e frequenti cadute. La deambulazione avviene mediante piccoli passi, strisciati e si osserva amimia facciale.

## SINTOMI NEUROPSICHIATRICI

Una persona con MP ha un rischio di soffrire di demenza da 2 a 6 volte maggiore rispetto alla popolazione in generale. Frequenti la riduzione di memoria, depressione, l'apatia e l'ansia. Farmacofilia, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico sono di origine iatrogena. Allucinazioni e deliri si verificano nel 4% dei pazienti.

## SINTOMI NON MOTORI

I problemi del sonno sono frequenti: ipersonnia diurna, alterata fase REM o insonnia. Le alterazioni del sistema nervoso autonomo sono: ipotensione ortostatica, pelle grassa, eccessiva sudorazione ed incontinenza urinaria. La costipazione e i disturbi della motilità gastrica possono aumentare il rischio di occlusione intestinale. Tutti questi sintomi non motori possono verificarsi anche per anni prima che venga fatta la diagnosi della malattia.

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MP

Le classi di farmaci sono riassunte in tabella 1, è opportuno distinguere la terapia della MP in:

- trattamento sintomatico della fase precoce della malattia con l'impiego, quando raccomandato, di monoterapia senza e con levodopa.
- trattamento della malattia in fase avanzata già in trattamento con levodopa, che spesso necessita di notevoli incrementi di dosaggio e di terapie add-on per mantenere il controllo del quadro clinico. Nell'evoluzione della malattia si osserva che i sintomi motori (tremore a riposo, acinesia, rigidità) si complicano (insorgenza di fluttuazioni e discinesie) e si acutizzano sintomi non motori (disfunzione autonoma, demenza, psicosi, depressione).

## IL TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA FASE PRECOCE DELLA MP

Il trattamento della fase precoce, pur orientato al controllo dei sintomi iniziali della malattia, deve mirare a rallentare la progressione della malattia. È opportuno iniziare la terapia quanto più precocemente possibile, perché ciò incide sul decorso clinico della stessa. <sup>(5)</sup>. Assunta la decisione di iniziare il trattamento, l'opzione resta tra monoterapia con dopamino-agonisti o monoterapia con levodopa + inibitore delle dopa-decarbossilasi. L'orientamento generale, sulla base della indicazioni della letteratura, è di preferire una monoterapia con dopamino-agonisti nei pazienti più giovani, più sani o meno complicati, soprattutto in considerazione della migliore tollerabilità ad eventi avversi e della più rara evenienza di discinesie. Tale complicanza è invece favorita dai dopamino-agonisti nei pazienti più anziani e più fragili per i quali deve, perciò, essere preferita la levodopa+inibitore della dopa-decarbossilasi (di seguito indicata brevemente come terapia con levodopa) come opzione terapeutica iniziale.



## I DOPAMINO-AGONISTI VS. LEVODOPA

I dopamino-agonisti (DA) sono tutti efficaci nel trattamento della fase precoce della MP. Sebbene questi farmaci siano stati inizialmente sviluppati per il trattamento della fase avanzata della MP, alcuni studi clinici recenti hanno supportato il loro uso in monoterapia di prima scelta per ritardare l'introduzione della levodopa e quindi l'instaurarsi di complicanze motorie. Il ropinirolo e il pramipexolo, i DA più efficaci, sono stati studiati in monoterapia nella fase precoce della MP non trattata, valutando, come esiti principali, il miglioramento del punteggio alla Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) e il tempo di comparsa di complicanze motorie. Negli studi che avevano adottato il tempo di insorgenza della discinesia come misura di aggravamento, nei pazienti trattati con ropinirolo o pramipexolo in monoterapia, si sono sviluppate meno frequentemente complicanze motorie rispetto ai pazienti trattati inizialmente con levodopa. Tali riscontri supportano la raccomandazione di iniziare la terapia sintomatica con DA in

pazienti con MP senza alterazioni della funzione cognitiva.

Ci sono comunque alcune avvertenze da considerare:

- a) i pazienti trattati con DA lamentano più spesso eventi avversi come nausea, sonnolenza, allucinazioni, edema degli arti inferiori e ipotensione ortostatica rispetto a quelli trattati con levodopa.
- b) I pazienti trattati con ropinirolo che con pramipexolo non raggiungono gli stessi benefici sul controllo dei sintomi, rispetto a quelli trattati con levodopa.

In conclusione, alla generale raccomandazione sull'uso di DA nella fase precoce della MP come strategia per il risparmio di levodopa devono essere associate le seguenti considerazioni:

- a) la levodopa rimane il farmaco sintomatico antiparkinsoniano più efficace.
- b) la terapia con levodopa non dovrebbe essere rimandata nei pazienti con MP in fase precoce i cui sintomi non sono adeguatamente controllati da altri farmaci.

**Tabella IV. Frequenza (%) dei Sintomi iniziali nella Malattia di Parkinson**

Tremore	70
Rigidità o lentezza del movimento	19,07
Perdita di destrezza e/o compromissione della scrittura	2,06
Disturbo della marcia	11,5
Dolore muscolare	8,2
Depressione	4,4
Disturbi del linguaggio	3,08
Stancabilità generalizzata, ipoastenia muscolare	2,7
Ipomimia facciale	1,6
Disfagia	0,5
Parestesia	0,5
<i>adattato da: Parkinson Lombardia-La Malattia Di Parkinson- 2018</i>	

## I FARMACI IN ADD-ON

I farmaci da impiegare in associazione sono rappresentati dagli inibitori delle MAO-B, dagli anticolinergici e dall'amantadina.

### MAO-B inibitori: selegilina, rasagilina e la più recente safinamide.

La selegilina è tra i MAO-B inibitori più studiati, soprattutto come farmaco associato alla levodopa nella MP avanzata. Agisce aumentando l'attività degli enzimi antiossidanti superossido dismutasi (SOD) e della catalasi (CAT) nelle regioni dopaminergiche cerebrali. La selegilina viene somministrata in dosi da 5 a 10 mg/die; i benefici sintomatici sono modesti e i suoi metaboliti amfetaminici possono causare insonnia. Trials multicentrici confermano il beneficio sui sintomi motori così da dilazionare l'uso della levodopa.

La rasagilina è un MAO-B inibitore irreversibile, non metabolizzato in derivati amfetamino-simili, risultata ben tollerata alla dose 1mg/die; i più frequenti eventi avversi come ipotensione, sintomi gastrointestinali, disturbi dell'attenzione.

La safinamide impiegata a 50-100 mg / die è un inibitore monoamino-ossidasi-B reversibile, selettivo, attivo per via orale con proprietà dopaminergiche e non dopaminergiche (glutamatergiche).

La safinamide è approvata per il trattamento della MP fluttuante di stadio medio-tardivo (PD) come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa da sola o in combinazione con altri farmaci PD.

La safinamide è ben tollerata; la discinesia era l'evento avverso più comune.

**Tabella 1.** Potenziali benefici e effetti avversi dei farmaci di prima linea per il trattamento dei sintomi motori della malattia di Parkinson

	Levodopa	Dopamino-agonisti	Inibitori MAO-B
Sintomi motori	Miglioramento rilevante	Miglioramento minore	Miglioramento minore
Attività della vita quotidiana	Miglioramento rilevante	Miglioramento minore	Miglioramento minore
Complicanze motorie	Più complicanze	Meno complicanze	Meno complicanze
Eventi avversi*	Meno eventi avversi	Più eventi avversi	Meno eventi avversi

MAO-B= Monoaminossidasi B

\*sonnolenza eccessiva, allucinazioni, disordine del controllo degli impulsi

**Tabella 2.** Potenziali benefici e effetti avversi dei farmaci adiuvanti alla levodopa per il trattamento dei sintomi motori della malattia di Parkinson

	Dopamino-agonisti	Inibitori MAO-B	Inibitori COMT	Amantadina
Sintomi motori	Miglioramento	Miglioramento	Miglioramento	Nessuna evidenza
Attività della vita quotidiana	Miglioramento	Miglioramento	Miglioramento	Nessuna evidenza
Periodi Wearing-Off*	Riduzione rilevante	Riduzione	Riduzione	Nessuna evidenza
Eventi avversi	Rischio intermedio di eventi avversi	Meno eventi avversi	Più eventi avversi	Nessuna evidenza
Allucinazioni	Rischio maggiore	Rischio minore	Rischio minore	Nessuna evidenza

MAO-B = Monoaminossidasi B. COMT = catechol-O-methyl transferase.

\*Periodi del giorno in cui la levodopa non è efficace. con peggioramento dei sintomi parkinsoniani.



Sebbene siano necessari ulteriori studi, compresi studi comparativi a lungo termine, le prove attuali indicano che la safinamide estende le opzioni di trattamento disponibili per l'uso come terapia aggiuntiva alla levodopa e ad altri farmaci PD in pazienti con PD a stadio medio-tardivo che presentano fluttuazioni motorie.

**Farmaci anticolinergici:** l'efficacia antiparkinsoniana degli anticolinergici è modesta e si manifesta soprattutto sul tremore e la rigidità. Il blocco muscarinico si esercita anche ad altri livelli del sistema nervoso centrale, periferico ed autonomo, provoca il deterioramento cognitivo, la ritenzione urinaria, la stipsi e la xerostomia. Controindicati in presenza di glaucoma ad angolo acuto, l'ipertrofia prostatica e l'età avanzata (>70 anni) poiché facilitano i disturbi della memoria. Gli anticolinergici costituiscono un trattamento alternativo potendo essere utili nei pazienti giovani con tremore non controllabile con i DA. L'amantadina è un'ammina tricyclica ad azione antivirale con una debole azione antiparkinsoniana (Mantadan, 200 mg/die). Aumenta la sintesi presinaptica e il rilascio della dopamina, e ne inibisce la ricaptazione; possiede inoltre un'azione anticolinergica ed è antagonista dei recettori del glutammato di tipo NMDA (N-metil-D-aspartato)<sup>18</sup>. Viene escreta immodificata con le urine e i dosaggi devono essere individualizzati in base alla funzionalità renale. Nella fase precoce della MP, l'amantadina è stata utilizzata per trattare soprattutto il tremore. Può essere associata ad altri farmaci antiparkinsoniani con effetto sinergico, ma può determinare un peggioramento degli effetti indesiderati dei farmaci anticolinergici (xerostomia, annebbiamento della vista). Con lo sviluppo di terapie più efficaci come i DA, l'amantadina viene usata raramente nella MP precoce ed i problemi dermatologici (es. livedo reticularis), ne limitano l'uso.

# REGISTRO DI ENTRATA E USCITA STUPEFACENTI BUONI ACQUISTO



Normative vigenti e massima semplicità in sole 50 pagine. L'invio del registro e del bollettario è gratuito per i soci che ne fanno richiesta a Utifar

## REGISTRI E BOLLETTARI UTIFAR

Per l'acquisto contattare la segreteria di Utifar al numero 0270608367

## IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA IN FASE AVANZATA

### Il controllo dei sintomi e delle complicanze motorie

La levodopa resta il farmaco anti-parkinson più potente e l'asse portante del trattamento durante tutto il corso della malattia. La maggior parte dei pazienti che inizia il trattamento con DA, dopo 2-5 anni aggiunge levodopa. Dati clinici suggeriscono che la levodopa o rallenta la progressione della MP o ha un effetto prolungato sui sintomi della malattia. In contrasto, i dati di "neuroimaging" suggeriscono che la levodopa o accelera la perdita delle terminazioni nervose dopaminergiche nigrostriatali o che i suoi effetti farmacologici modificano i trasportatori di dopamina. I potenziali effetti della levodopa a lungo termine nella MP restano non del tutto definiti. Per impedire la conversione periferica di dopamina da parte della dopa-decarbossilasi si somministrano associazioni con benserazide o carbidopa, quest'ultima, come il domperidone, utile nel ridurre la nausea da levodopa. Sono state approntate anche formulazioni esterificate di levodopa per migliorare l'assorbimento (levodopa metilestere), che però hanno come effetto collaterale un incremento della nausea rispetto alle altre formulazioni di levodopa. Come ampiamente noto, i problemi maggiori sono essenzialmente dovuti al trattamento a lungo termine con levodopa per la comparsa di:

- effetti indesiderati simili a quelli dei DA, ma con minore incidenza di sonnolenza, allucinazioni e edemi degli arti inferiori.
- fluttuazioni motorie, ovvero periodi alterni di mobilità ed immobilità quali: wearing-off o fluttuazioni di fine dose, prevedibili e correlate con l'effetto dose; infatti i pazienti percepiscono la riduzione dell'effetto della dose di levodopa e diventano più lenti e tremolanti, fenomeni on-off, imprevedibili ed improvvisi cambiamenti tra mobilità ed immobilità (freezing).
- discinesie, possono presentarsi dopo mesi o anni di trattamento con vari pattern. Le fluttuazioni motorie sono causate principalmente dalla breve emivita della levodopa (90-120 minuti) e possono essere ridotte aumentando l'assorbimento e la biodisponibilità

della levodopa, modificando la frequenza delle somministrazioni e prolungando l'effetto di ogni dose. I DA migliorano l'efficacia della levodopa e aiutano a ridurre l'off time. Anche la dieta può influire: l'aumento delle proteine alimentari riduce l'assorbimento della levodopa e ne limita la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. Il prolungamento degli effetti di ogni dose di levodopa può essere realizzato con forme a rilascio controllato di levodopa, ma la possibilità di regolare l'assorbimento è operazione complessa anche se il paziente parkinsoniano presenta un assorbimento irregolare a causa di una peristalsi intestinale spesso notevolmente alterata. Gli inibitori delle COMT (Catecol Orotto Metil Transferasi) (come l'entacapone o il tolcapone) riducono il fenomeno del wearing off di fine dose allungando l'emivita della levodopa circolante. L'amantadina può essere utilizzata per controllare la discinesia forse per il già descritto antagonismo con il recettore del glutammato NMDA. La stimolazione dopaminergica pulsatile è considerata la causa della discinesia, perciò l'uso di DA ad emivita relativamente lunga (rotigodina in formulazione transdermica), riducendo le variazioni dei livelli di dopamina, potrebbe prevenire o attenuare/eliminare le discinesie.

#### Bibliografia

- 1) <http://www.epicentro.iss.it>
- 2) *JAMA Neurol.* 2013 Jan; 70(1): 95-99. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.581
- 3) *Loiacono medicinaonline.co/2017/01/26/morbo-di-parkinson-sintomi-motori-e-non-motori-iniziali-e-tardivi/*
- 4) *Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson* Antonino Cartabellotta, Franco Berti, Anna Linda Patti, Simone Quintana, Roberto Eleopra
- 5) *National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management.* July 2017. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ng71](http://www.nice.org.uk/guidance/ng71). Ultimo accesso: 23 aprile 2018
- 6) *CNS Drugs.* 2017 Feb;31(2):169-176. doi: 10.1007/s40263-017-0408-1. *Safinamide: A Review in Parkinson's Disease.* Blair HA1, Dhillon S2.
- 7) *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 Jan; 29(1): 36-44. Published online 2013 Dec 11. *Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study* Mohammed Y. Alam, a Paula L. Jacobsen, b Yinzhong Chen, b Michael Serenko, b and Atul R. Mahableshwarkar  
Author information
- 8) *Il trattamento farmacologico del paziente Parkinsoniano.* V. Samarelli, V. Lepore, P. Lamberti  
Informazioni sui farmaci 2005, n.3.