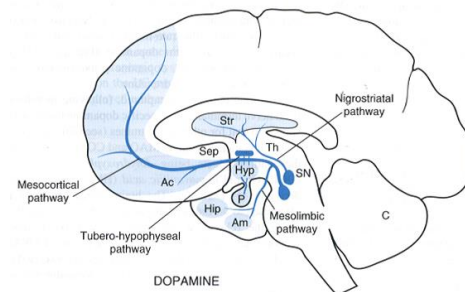




Slide farmacologia sul Parkinson

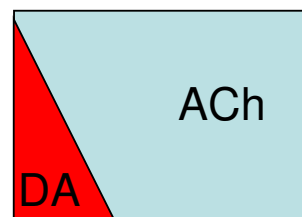
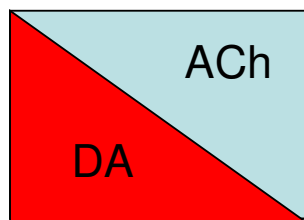
Farmacologia
Università degli Studi di Siena (UNISI)
37 pag.

Morbo di Parkinson



- Malattia neurodegenerativa
- Compromissione dei movimenti volontari
- Degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera del corpo striato, deputati al controllo fine dei movimenti volontari, e controbilanciati dai neuroni colinergici

normale

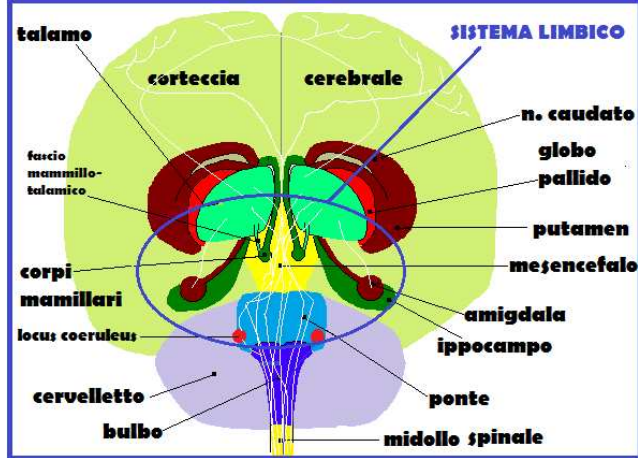


Parkinson

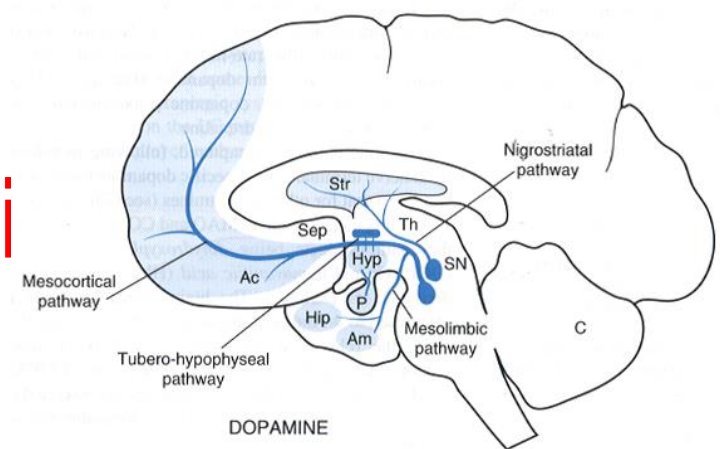
Incidenza

Nei paesi occidentali l'incidenza è di 200 casi su 100.000 persone (0.2%), con 20 nuovi casi ogni anno su 100.000 persone. L'incidenza maggiore si ha intorno ai 60 anni. Il 10% dei pazienti contrae la malattia prima dei 50 anni.

In Toscana circa 10.000 persone si ammalano ogni anno di Parkinson



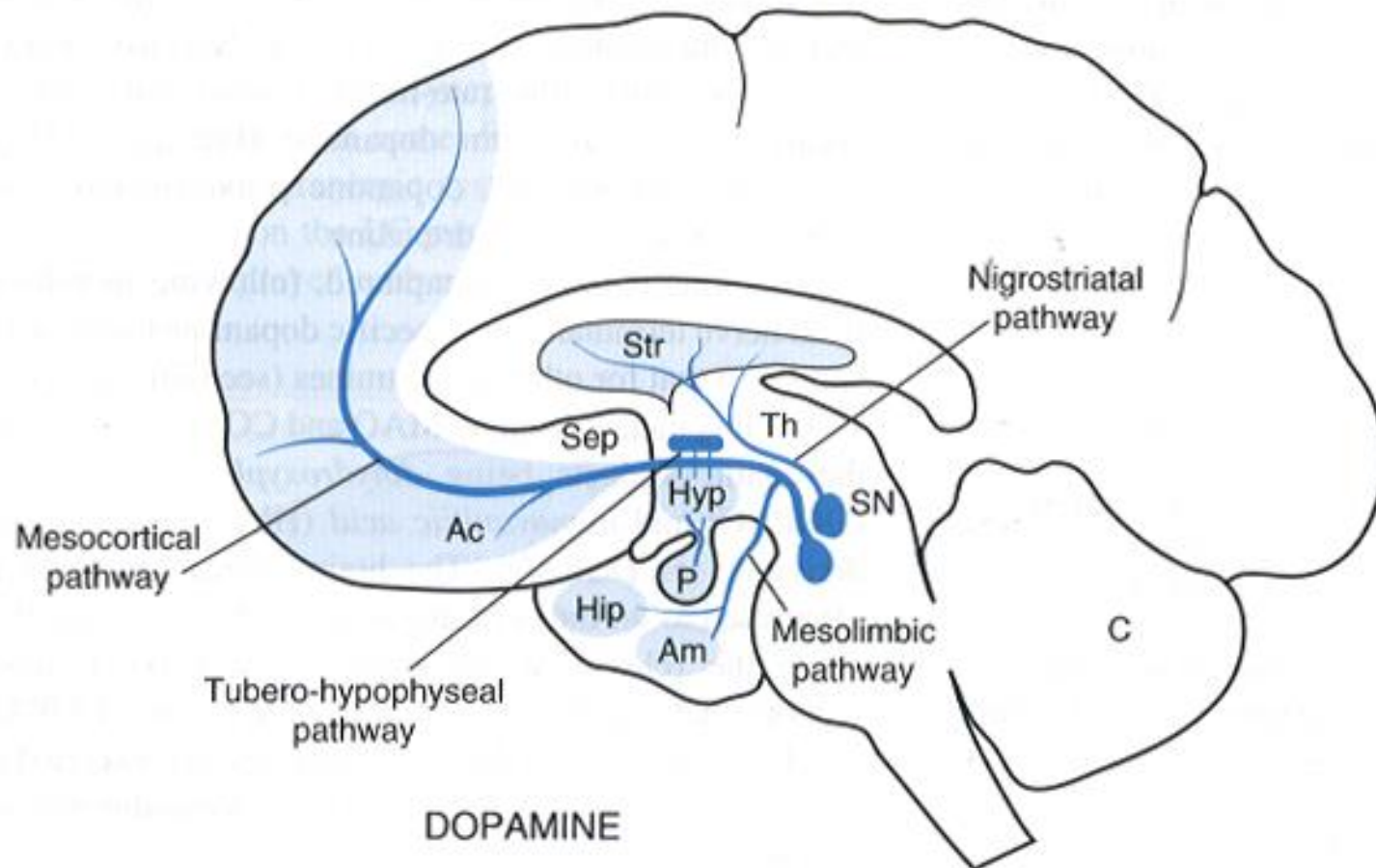
Reperti autoptici



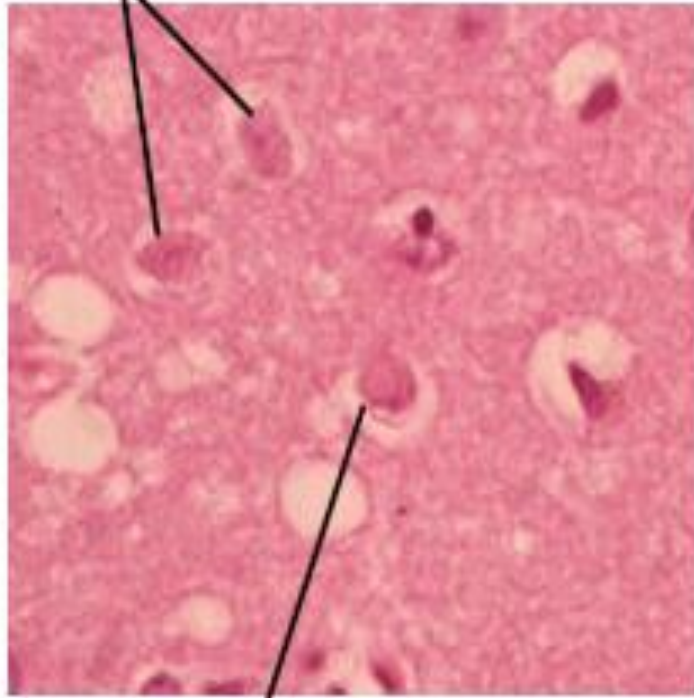
- L'esame autoptico di tali pazienti rivela una perdita di neuroni a livello di substantia nigra e locus ceruleus e la presenza dei cosiddetti corpi di Lewy.
- Alla perdita neuronale nella substantia nigra corrisponde una diminuzione del livello di dopamina nello striato dei nuclei della base: nucleo caudato e putamen.

Dopamine pathways in the CNS

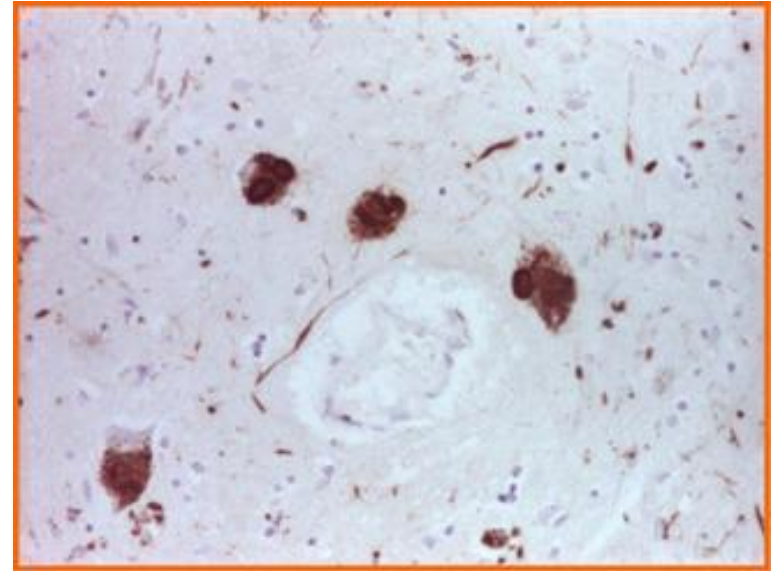
- Nigrostriatal pathway (Substantia nigra → Corpus striatum); 75%
- Mesolimbic pathway (Midbrain → nucleus accumbens)
- Tubero-infundibular system (arcuate nucleus → median eminence of the pituitary)



Nerve cells in cerebral cortex



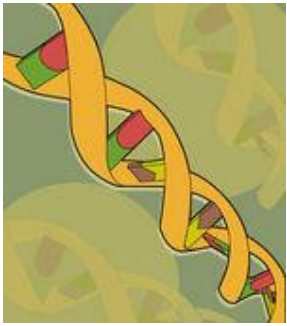
**Cortical Lewy body
(Haematoxylin and eosin stain)**



Alpha-synuclein positive Lewy bodies

www.nottingham.ac.uk

www.parkinsonstissuebank.org.uk



Malattia genetica

- La maggior parte dei casi di PD sono forme sporadiche; un 15% è rappresentato da forme familiari, mentre una minoranza segue la genetica mendeliana.
- Le mutazioni coinvolte sono a carico di geni importanti per la formazione/funzionamento dei neuroni dopaminergici quali: α -synuclein/PARK1, PARK3, PARK8, PARK5/ubiquitina e NR4A

Sintomi : rigidità muscolare e delle articolazioni, tremori a riposo, ipocinesia, perdita dei riflessi posturali (postura anomala), bradicinesia (inizio lento dei movimenti), passo strascicato



Impostazione della terapia del Parkinson:

↑ dopamina
↓ acetilcolina

La **dopamina** è un neurotrasmettitore endogeno della famiglia delle catecolamine. All'interno del cervello questa feniletilamina funziona da neurotrasmettitore tramite l'attivazione dei recettori dopaminici specifici (D1 e D2) e sub-recettori.

La dopamina è prodotta in diverse aree del cervello, tra cui la substantia nigra e l'area tegmentale ventrale (VTA). Grandi quantità si trovano nei gangli della base, soprattutto nel telencefalo, nell'accumbens, nel tubercolo olfattorio, nel nucleo centrale dell'amigdala, nell'eminenza mediana e in alcune zone della corteccia frontale.

La dopamina è **anche** un *neuro ormone* rilasciato dall'ipotalamo. **La sua principale funzione come ormone è quella di inibire il rilascio di prolattina da parte del lobo anteriore dell'ipofisi**
A livello gastrointestinale il suo effetto principale è l'emesi.

La *dopamina* può essere fornita come un farmaco che agisce sul sistema nervoso simpatico, producendo effetti come aumento della frequenza cardiaca e pressione sanguigna.

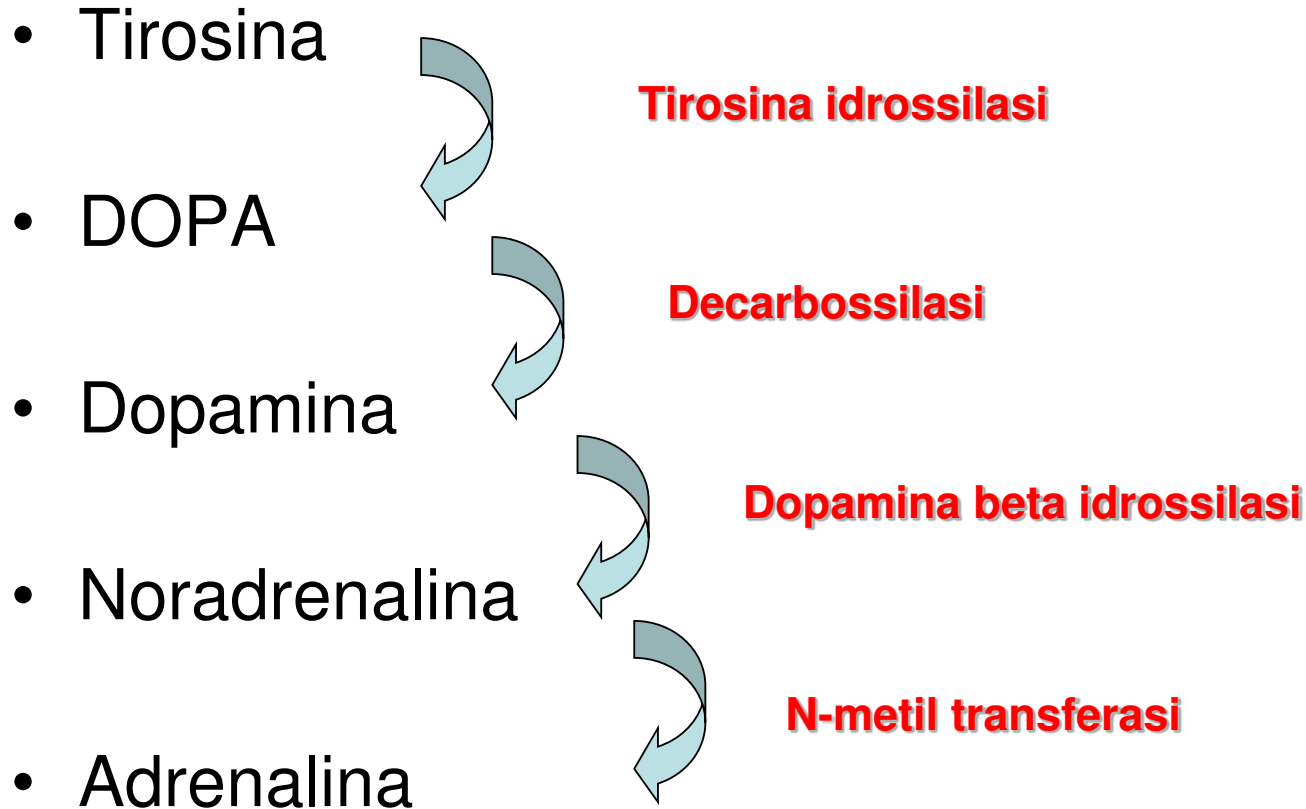
DOPAMINA

- Recettori D1 e D2
- Ruolo nel sistema nervoso periferico:
 - Controllo della pressione arteriosa (vasorilasciamento delle arterie mesenteriche e renali)
 - Equilibrio idrosalino (↓assorbimento di acqua e Na⁺)
 - Precursore di noradrenalina e adrenalina
- Ruoli nel SNC:
 - Via nigrostriatale: regolazione del tono muscolare e movimenti volontari
 - Via mesolimbico-mesocorticale: tono dell'umore, emozioni
 - Via tuberо-infundibulare: regolazione ormoni ipofisari

Effetti periferici della dopamina

- Basse concentrazioni → recettori D_1
 - vasodilatazione renale, mesenterica, coronarica
- Maggiori concentrazioni → recettori β_1
 - azione inotropica positiva
- Alte concentrazioni → recettori α_1
 - vasocostrizione, ipertensione

Sintesi della dopamina



Recettori dopaminergici

- D1-like
 - D1 e D5
 - ↑ adenilil ciclasi, fosfolipasi C
- D2-like
 - D2, D3, D4
 - ↓ adenilil ciclasi, canali Ca^{2+}
 - ↑ canali K^{+}

Terapia del Morbo di Parkinson

Impostazione :

↑ dopamina

↓ acetilcolina

Terapia farmacologica

I farmaci più utilizzati nella terapia antiparkinson sono:

Levodopa

Agonisti dopaminergici

Inibitori delle COMT

Inibitori delle MAO B

Amantadina

Anticolinergici

Impostazione:

↑ dopamina

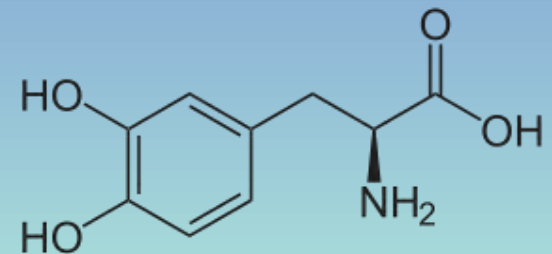
↓ acetilcolina

La terapia farmacologica segue di fatto cinque strategie differenti:

- 1- facilitazione della sintesi della DA a livello centrale
- 2- attivazione dei recettori dopaminergici postsinaptici
- 3- promozione del rilascio di DA dai depositi presinaptici
- 4- inibizione del *reuptake* della DA
- 5- inibizione del catabolismo della DA

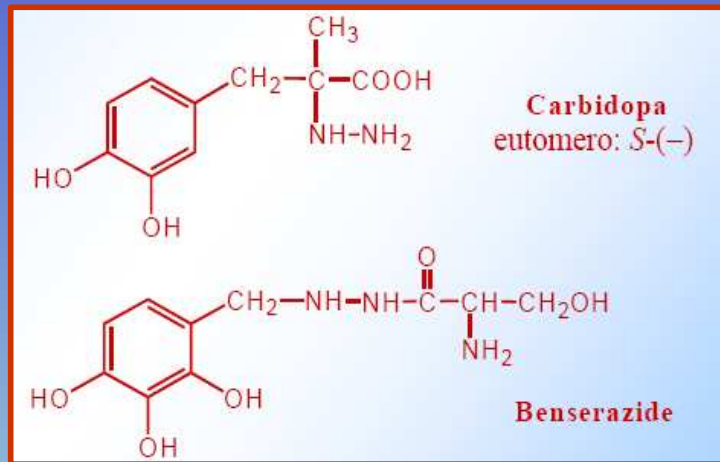
La DA come tale non può essere somministrata in quanto, a causa dell'elevata basicità, non supera la barriera ematoencefalica.

Il suo aa precursore **L-DOPA** riesce ad attraversare la BEE



LEVODOPA

- Nei moderni protocolli terapeutici, la L-DOPA è solitamente somministrata in associazione con inibitori della Dopa-decarbossilasi che agiscono a livello periferico (Carbidopa e Benserazide sono i più utilizzati).

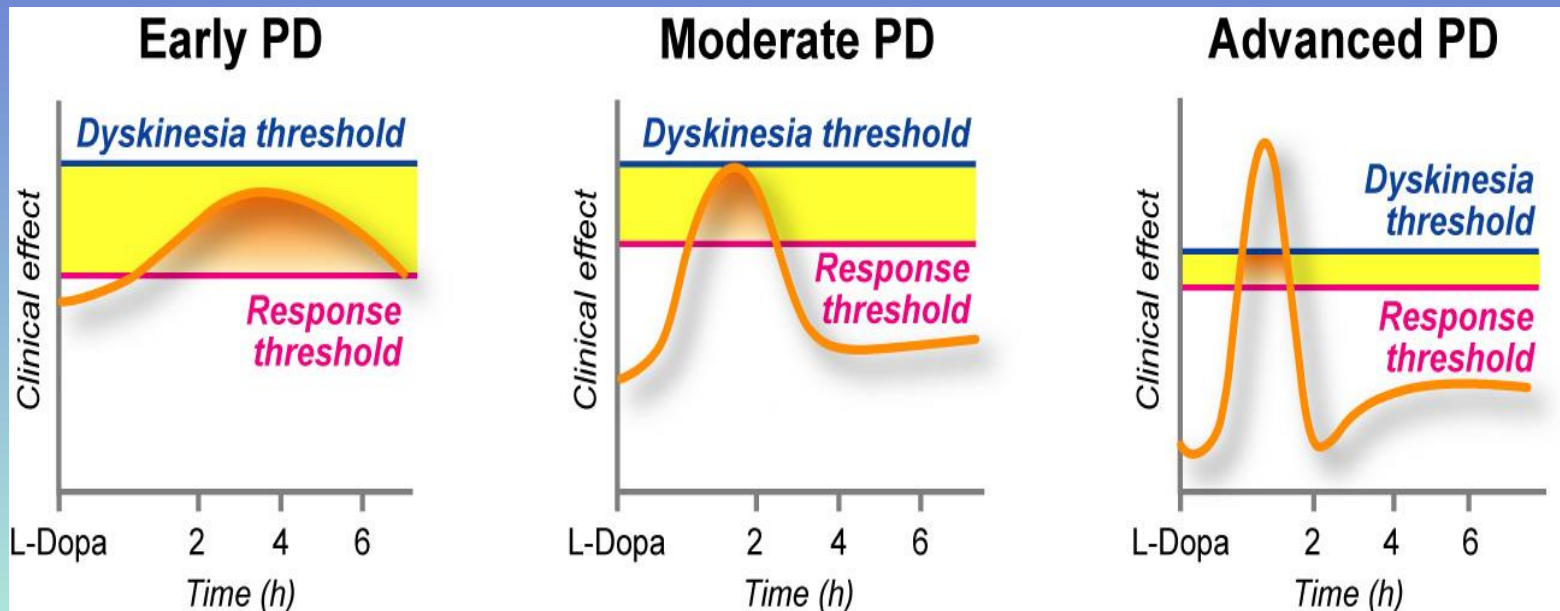


Prodotti commerciali:

- Madopar** (100 mg L-DOPA + 25 mg **Benserazide**)
- Sinemet** (250 mg L-DOPA + 25 mg **Carbidopa**) tre volte al giorno

- La levodopa dovrebbe essere somministrata 30/60 minuti prima dei pasti.
- L'emivita plasmatica del farmaco è breve, circa 1-3 ore.
- I più frequenti effetti collaterali sono nausea, vomito, discinesie e aritmie cardiache.

Con il progredire del trattamento si manifestano, con frequenza sempre maggiore, alcune fluttuazioni nella risposta clinica alla levodopa. In alcuni pazienti, queste fluttuazioni sono correlate con i ritmi di assunzione di levodopa; esse sono rappresentate da reazioni presenti alla fine del periodo d'azione del farmaco (fenomeno "wearing-off").



LEVODOPA (precursore di dopamina, solo 1% arriva al SNC)
+ CARBIDOPA o BENSERAZIDE (inibitore della dopa-decarbossilasi periferica, non attraversa la barriera ematoencefalica) Sinemet®

L-DOPA

↑ Dopamina
nel SNC



Dosi: iniziale: 25 mg carbidopa + 100 mg levodopa 3 x die per os;
formulazioni a lento rilascio

Farmacocinetica: assorbita a livello orale; emivita 1-3 ore

Escrezione dei metaboliti (homovanillic acid (HVA) e dihydroxyphenylacetic acid DOPAC) per via renale e fecale

Effetti collaterali: nausea, vomito, anoressia, discinesie= movimenti volontari anomali, effetto on/off, disturbi neuropsichiatrici

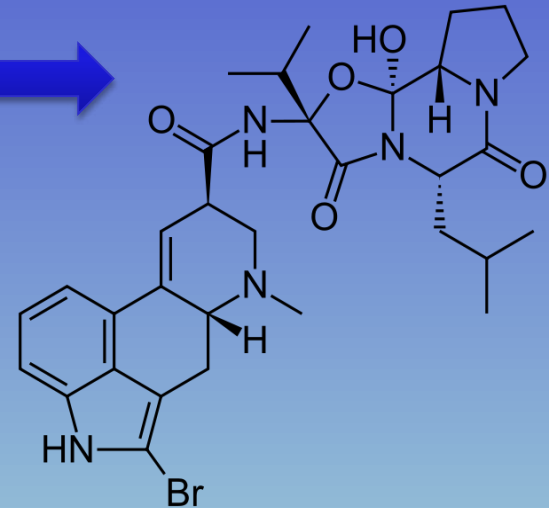
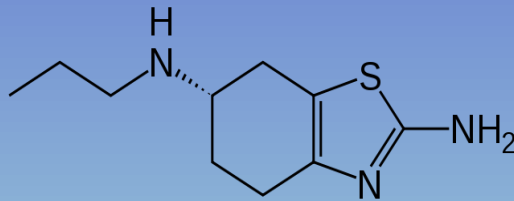
Crisi ipertensive e aritmie cardiache dovute ad aumento della noradrenalina

Sirio®, melevodopa

Nuova formulazione altamente solubile di levodopa sotto forma di compresse effervescenti. Il prodotto si dissolve completamente in acqua. Inoltre, vengono assorbite rapidamente, con rapida comparsa dell'effetto terapeutico sui sintomi.

Agonisti dopaminergici

- Agiscono direttamente sui recettori dopaminergici (soprattutto D1 e D2)
- Si dividono in ergolinici (Bromocriptina) e non ergolinici (Pramipexolo)



- Per attenuare gli effetti avversi, la dose giusta dovrebbe essere raggiunta gradualmente (circa 2-3 mesi).
- Effetti collaterali sono: nausea, vomito, ipotensione posturale, allucinazioni, sonnolenza diurna.

Bromocriptina, Pergolide (agonisti selettivi per recettore D2)

- Bromocriptina: per os (inizialm. 1,25 mg 3x die poi ad aumentare), picco plasmatico in 1 ora, emivita 6-8 ore, metabolismo epatico
- Pergolide: per os (inizialm. 2-3 mg 3x die, elevato legame prot. plasmatiche, metabolismo epatico, eliminazione renale e fecale)

Effetti collaterali:

Crisi ipertensive, nausea, vomito, discinesie, cefalea, disturbi neuropsichiatrici

Pramipexolo, Ropinirolo (agonisti per recettori D2-like e D3)

- Pramipexolo: assorbimento per os (1,5-4,5 mg die, scarso legame prot plasmatiche, no metabolismo, escreto immodificato con urine, emivita 8-14 ore. Associato a levodopa/carbidopa e come monoterapia negli stati iniziali di PD.
- Ropinirolo: metabolismo cit P450, emivita 6 h, dose iniziale 0,25 mg 3xdie fino a max 24 mg die)

Reazioni avverse: come sopra e disturbi del sonno

Rotigotina

Agonista della dopamina non ergolinico D3/D2/D1

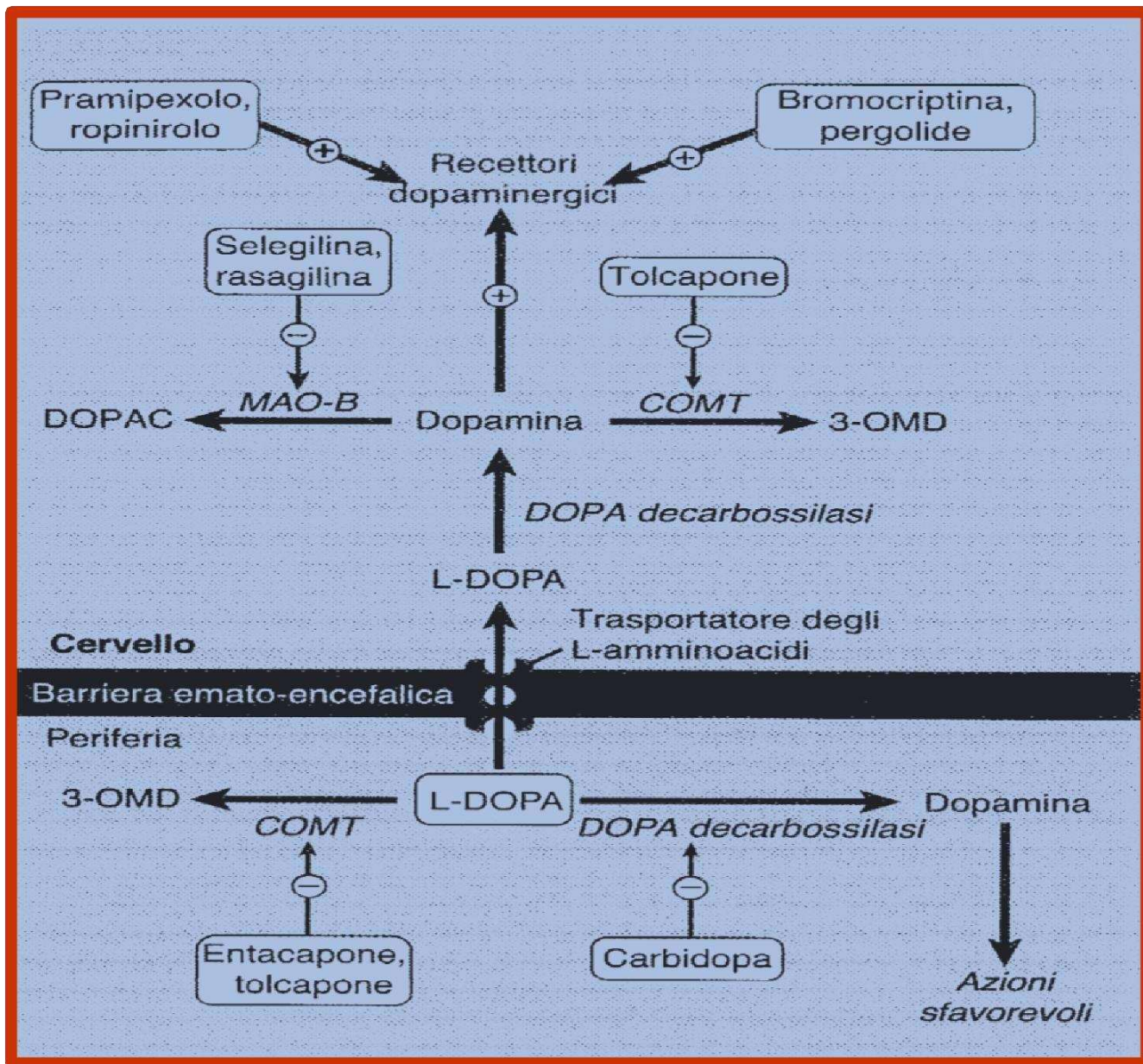
E' stata condotta una sperimentazione clinica in Europa in 340 pazienti con la sindrome delle gambe senza riposo, trattati con rotigotina *cerotto* oppure un cerotto placebo (inerte) per 7 settimane. Si tratta di una malattia in cui il paziente avverte un fastidio nelle gambe che sparisce solo quando le muove; il disturbo compromette la qualità di vita. La rotigotina è stata più efficace del placebo nel migliorare la qualità di vita.

Il cerotto è consigliato anche nel trattamento del Parkinson

I principali farmaci dopaminoagonisti oggi disponibili sono:

- ◦ bromocriptina (Parlodel alle dosi di: 2,5-5-10 mg)
- lisuride (Dopergin alle dosi di 0,2-0,5-1 mg)
- pergolide (Nopar alle dosi di 0,05-0,250,1 mg)
- cabergolina (Cabaser alle dosi di 0.5, 1, 2 mg)
- ropinirolo (Requip alle dosi di 0,25-0,50-1-2-5 mg e Requip RP 2, 4, 8 mg)
- pramipexolo (Mirapexin alle dosi di 0,18 e 0,7 mg e Mirapexin ER)
- rotigotina (Neupro cerotto alle dosi di 2, 4 , 6, 8 mg)
- apomorfina (Apofin fiale da 50 mg e Apofin stylo dose da 1 a 10 mg)

dopamino agonisti possono esser utilizzati in monoterapia all'inizio di malattia o in associazione alla levodopa ed ad altri farmaci nelle fasi più avanzate.



Selegilina (inibitore MAO- B nello striato) potenzia l'effetto della L-DOPA

Farmacocinetica: sommin per os 5 mg 2x die, durata effetto terap

1-3 gg, **metabolismo epatico ad amfetamina e metamfetamina**

In associazione a corbidopa/levodopa negli stadi avanzati di PD

Effetti collaterali:

Crisi ipertensive, nausea, vomito, discinesie, disturbi del sonno, ansia

Tolcapone, Entacapone (inibitori COMT a livello periferico e/o centrale) potenziano l'effetto e l'emivita della L-DOPA, perché inibiscono la trasformazione della levodopa in 3-metil-dopa.

-Tolcapone:

Farmacocinetica: somministrare per os 100 mg 3x die, alto legame alle proteine plasmatiche, metabolismo epatico (glucuroconiugato) ed eliminazione renale, emivita 2 h, effetto terapeutico molto prolungato.

In associazione a carbidopa/levodopa negli stadi avanzati di PD
Effetti collaterali come carbidopa/levodopa e insufficienza epatica acuta (letale).

-Entacapone Comtan® :

Disponibilità orale: 35 %

Metabolismo epatico ed eliminazione con la bile

Emivita 2 h

Dose: 200 mg insieme a carbidopa/levodopa fino a 600-1200mg/die

Effetti collaterali come carbidopa/levodopa e diarrea (sospensione!)

Stalevo®

Pazienti che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" non stabilizzate con trattamento a base di levodopa.

Contiene tre principi attivi: levodopa, carbidopa (inibitore delle dopa decarbossilasi) ed entacapone (inibitore delle COMT).

Il prodotto è stato approvato per la prescrizione a completo carico del Servizio Sanitario Nazionale (fascia A)

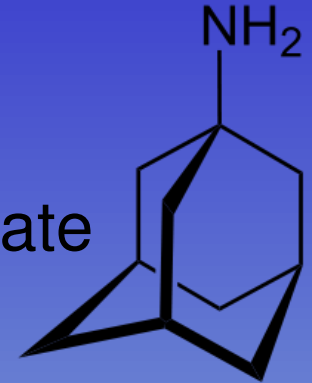
La levodopa viene metabolizzata in periferia da due enzimi le dopa decarbossilasi (DDC) e le catecol-O-metiltransferasi (COMT).

Le DDC vengono bloccate dalla carbidopa e dalla benserazide.

Le COMPT possono essere bloccate dal tolcapone e dall'entacapone per aumentarne la permanenza nel sangue e quindi l'efficacia nel tempo. Questi inibitori vengono usati quando appaiono le prime fluttuazioni motorie. Il tolcapone (Tasmar) è potenzialmente epatotossico e quindi va usato come seconda scelta in caso l'entacapone (Comtan) non sia efficace. Oggi è disponibile una formulazione farmacologica che contiene levodopa carbidopa ed entacapone (Stalevo).

Gli inibitori delle monoaminoossidasi di tipo B (MAOB) bloccano l'enzima che distrugge la dopamina nel cervello. Questo enzima assume un ruolo prevalente **nei malati di Parkinson per via della perdita delle MAOA.**

Amantadina



- Ha un attività antivirale, casualmente sono state scoperte le sue proprietà antiparkinsoniane.
- Il meccanismo d'azione non è molto chiaro tuttavia si pensa possa avere effetto sulla sintesi, rilascio e ricaptazione della DA, oltre ad antagonizzare i recettori A2A dell'adenosina.
- Dosi 200 mg/die
- I picchi plasmatici sono raggiunti entro 1-4 ore
- Effetti collaterali: edema periferico, insonnia, xerostomia, raramente psicosi.

ANTICOLINERGICI

Benzatropina (antagonista selettivo per recettore muscarinico)

Meno usato per scarsa efficacia ma utile nel controllo del tremore negli stadi iniziali

Dose: 0,5-2 mg 3x die

Effetti collaterali:

Secchezza delle fauci, problemi visivi.

Modificazioni dell'umore, confusione mentale, sedazione

Table 1 Treatment cascade of current dopaminergic substitution tools with respect to the concept of continuous dopaminergic stimulation

Drug	Step	Mode of action within the dopaminergic system	Tolerability	Main clinical relevant side effects	Efficacy
MAO-B-I	I	stabilize dopamine levels in the striatal synaptic cleft by inhibition of dopamine metabolism	+++	risk for rise of raised blood pressure and increase of liver enzymes, contraindication for simultaneous fluoxetine and fluvoxamine use, precaution with application of SSRI in general	+
NMDA-A	I	indirect dopaminergic modulation, reduce motor complications (?)	+	oedema, insomnia, hallucinations	+
DA	II	stimulate directly postsynaptic striatal receptors linked to motor symptom control	+	Orthostatic syndrome, oedema, nausea, slow titration necessary	++
LD/DDI/COMT-I	III	precursor of dopamine, DDI and COMT-I reduce LD metabolism	+++	orthostatic syndrome, homocysteine elevation (LD/DDI alone), motor complications, diarrhea (COMT-I)	+++
infusion systems (apomorphine, LD)	IV	See DA, respectively LD line	+	Subcutaneous local inflammatory reactions	+++
DBS	V	electric stimulation of the subthalamic nuclei or globus pallidus	+	Social adjustment problems, depression, cognitive dysfunction.	+++

DBS = deep brain stimulation, MAO-B-I = MAO-B-Inhibitors, NMDA-A = NMDA-antagonist, DA = dopamine agonist, LD = levodopa, DDI = decarboxylase inhibitor, COMT-I = inhibitor of catechol-O-methyltransferase, judgement on tolerability and efficacy are based on the personal experience of the author.

Linee guida correnti suggeriscono di ritardare uso di LD piu' possibile

Considerazioni sulla terapia del MP

- Il morbo di Parkinson generalmente è una malattia cui si riconosce un decorso progressivo. In più, gli effetti terapeutici della levodopa spesso diminuiscono col tempo.
- la terapia dopaminergica ad uno stadio relativamente precoce rimane il trattamento più efficace dei disturbi parkinsoniani e che influenza favorevolmente la percentuale di mortalità dovuta alla malattia.
- Molto importante è comunque affiancare ad un'adeguata terapia farmacologica sia una dieta ipoproteica che dell'esercizio fisico, e ove possibile cercare di intervenire chirurgicamente soprattutto negli stadi avanzati della malattia.
- Rilevante è l'aspetto psicologico del paziente, difatti un ruolo di supporto sociale appropriato è in grado di migliorare l'inevitabile decorso della malattia. Circa il 40% dei pazienti manifesta almeno un episodio depressivo (SSRI sono di prima scelta nella cura delle sindromi depressive).

Nuove terapie in corso di sperimentazione

- Cellule staminali mesenchimali autologhe (Cina): prelevate dal midollo osseo e reinfuse ogni settimana per 4 settimane per via endovenosa (2014)
- Terapie geniche: proSavin (Francia e GB), che prevede la somministrazione locale nel cervello tramite catetere di geni per la produzione di tre enzimi che servono per la produzione della dopamina e CERE-120 (U.S.A.), che prevede la somministrazione locale tramite chirurgia del gene per il fattore di crescita GDNF. (2013)
- Antagonisti dei recettori dell'adenosina 2a: alcune molecole sono in corso di valutazione negli Stati Uniti (SYN-115 e SCH420814, detto anche Preladenant). Sono utilizzabili sia come terapia aggiuntiva alla levodopa nel MP da moderata a grave per controllare le fluttuazioni motorie, sia come monoterapia nella fase iniziale. (2013)

Terapia genica

- Ha dato risultati soddisfacenti uno studio recente (12 pazienti) in cui un vettore virale è stato impiegato per la cura del PD
- Il vettore inserito in un sito specifico nel cervello portava le informazioni geniche per la sintesi del GABA (neurotrasmettitore inibitorio)

Vaccini per il Parkinson

- Eliezer Masliah, professore alla School of Medicine (San Diego), ha messo a punto un vaccino per il Parkinson in topi in cui veniva iniettata α -synuclein, la proteina che normalmente si accumula durante il PD. In questo modo veniva stimolata una risposta anticorpale da parte dei topi con miglioramento del quadro clinico

Neuron. 2005 Jun 16;46(6):857-68

Fattori di crescita

- Uno studio pubblicato su Nature Medicine ha dimostrato che una infusione diretta di “fattore neurotrofico derivato dalla glia” (GDNF) nel cervello di persone affette da PD promuove la crescita di nuove fibre nervose nelle aree cerebrali colpite permettendo un recupero delle funzioni nervose.

Gill SS et al. Nat Med. 2006 Apr;12(4):479