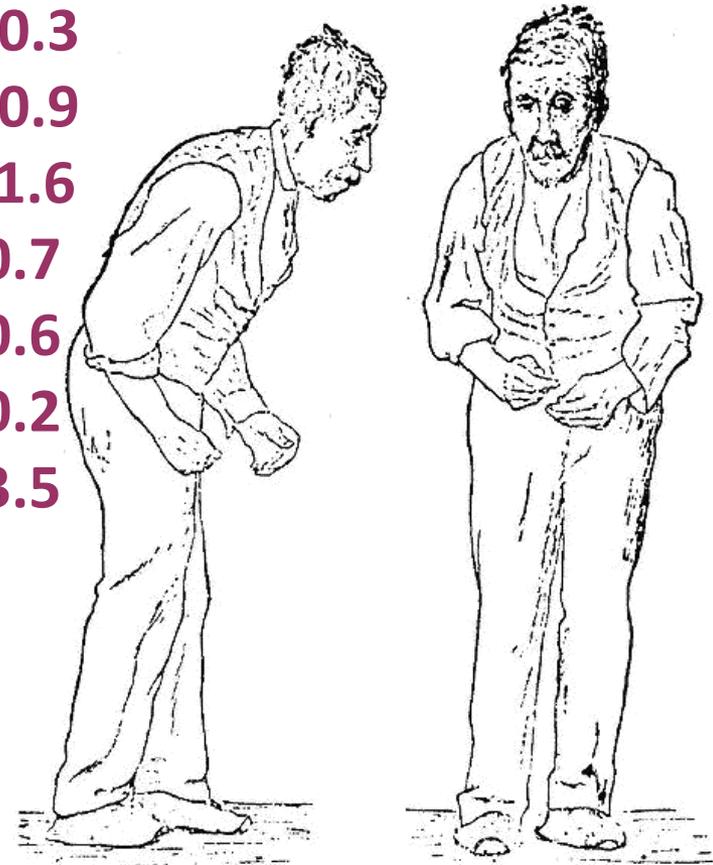


# Malattia di Parkinson - Sintomi all'esordio %

**T** = tremor **R** = rigidity **A** = akinesia **P** = postural instability

•Tremore	50.6
•Bradicinesia, rigidità, micrografia	36.6
•Dolore articolare	20.3
•Depressione	10.9
•Equilibrio ridotto	1.6
•Distonie	0.7
•Marcia a piccoli passi	0.6
•Postura in flessione	0.2
•Altro	3.5



Parkinson's Disease Sketch

# Malattia di Parkinson

Malattia neurologica degenerativa a **causa ignota, insorgenza insidiosa e decorso progressivo**, caratterizzata da una drastica **diminuzione della dopamina** a livello di alcune strutture del sistema extrapiramidale (**sostanza nera, striato**).

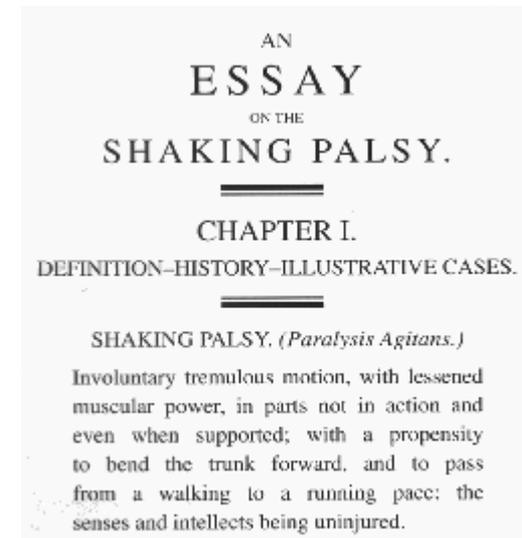


Sir James Parkinson nel 1817 descrisse la malattia nel libro “An Essay on the Shaking Palsy”:

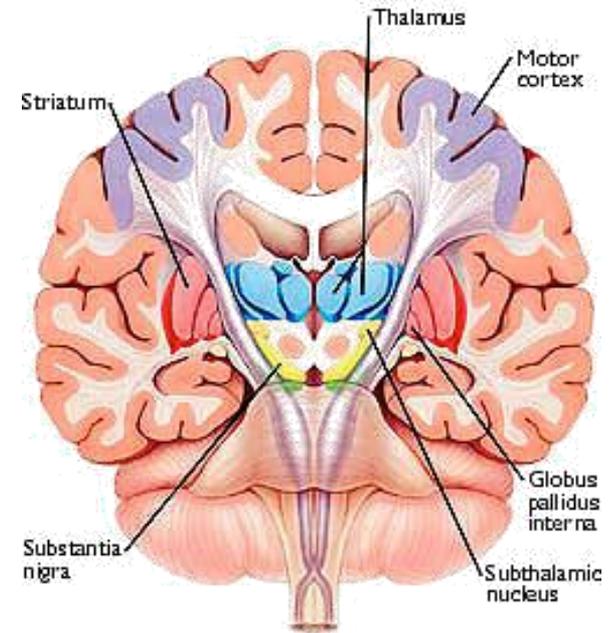
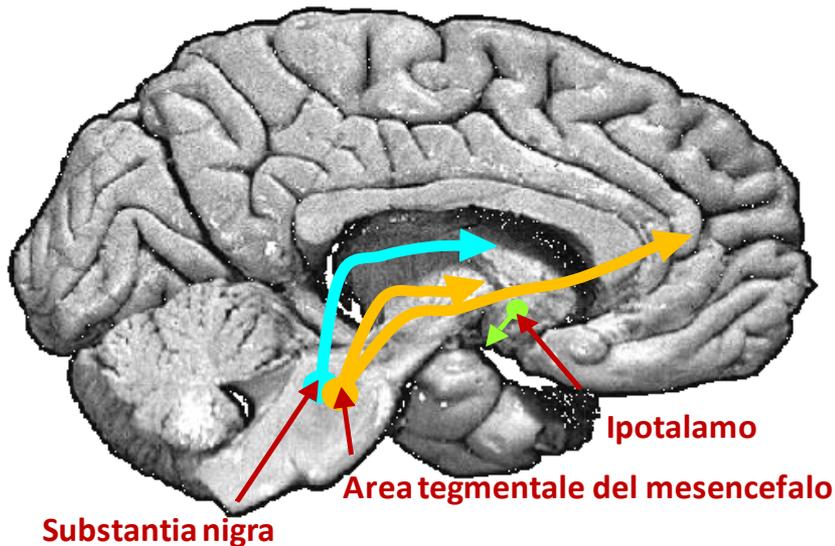


11 April 1755 – 21 December 1824

*“Tremori involontari, accompagnati da diminuzione della forza muscolare, in parti del corpo non impegnate nel movimento anche se sorrette; tendenza ad inclinare il tronco in avanti ed a passare dal cammino alla corsa, mentre la sensibilità e le funzioni intellettive restano inalterate”.*



# II SISTEMA DOPAMINERGICO



Principali componenti dei Gangli della Base: substantia nigra (SN), subthalamic nucleus (STN) e globus pallidus internum (GPi).

**Via nigro-striatale**



**controllo sulla funzione motoria**

**Via mesolimbica/  
mesocorticale**



**controllo sulla funzione  
comportamentale**

**Via tuberо-infundibulare**



**controllo sulla funzione endocrina**

**IL SISTEMA MESOSTRIATALE  
O NIGROSTRIATALE PARTE  
DALLA SUBSTANTIA NIGRA  
(AREA A9) E RAGGIUNGE LO  
STRATO DORSALE**

**IL SISTEMA MESOLIMBICO ASCENDENTE PARTE  
DALL'AREA A10 E PROIETTA ALLO STRIATO VENTRALE  
(NUCLEUS ACCUMBENS) ALL' AMIGDALA E  
IPPOCAMPO. IL SISTEMA MESOCORTICALE CONNETTE  
L'AREA A10 CON LA CORTECCIA PREFRONTALE**

**A9**

**A10**

**AREE STRIATALI**

**AREE LIMBICHE**

**AREE CORTICALI**

---

**RECETTORI DOPAMINERGICI D-1 E D-2**

---

**FUNZIONI  
MOTORIE**  
  
**TONO  
MUSCOLARE**  
  
**POSTURA**

**FUNZIONE  
PSICO  
MOTORIA**  
  
**COMPORT  
EMOTIVO**

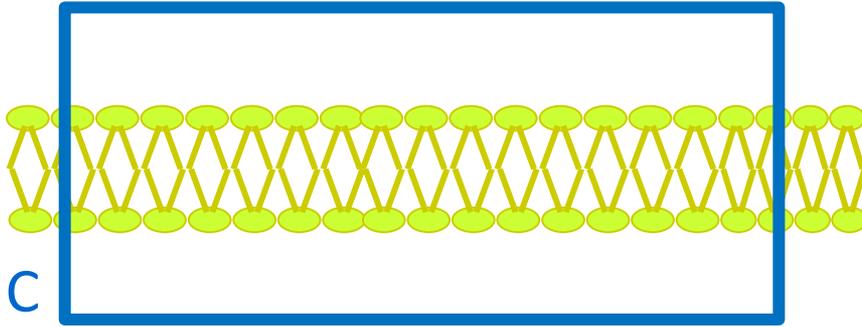
**STRESS**  
  
**RICOMPENSA**  
  
**STATO DI  
VEGLIA**

**FUNZIONI  
INTEGRATIVE  
DEI  
PROCESSI  
COGNITIVI**

## Famiglia recettori

D1

N

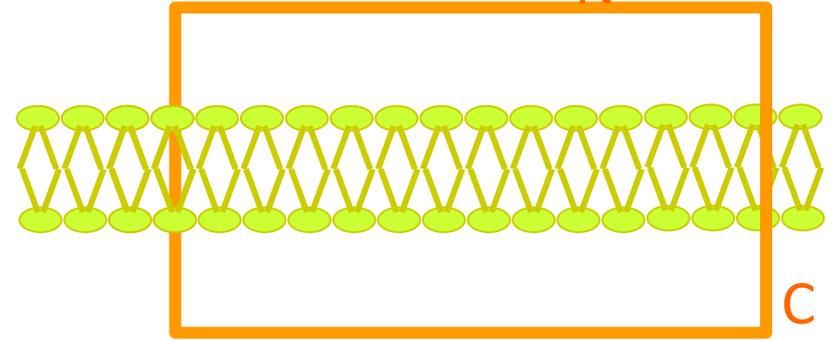


- ↑ cAMP (mediante Gs)
- ↑ Idrolisi PIP2
- ↑ Mobilizzazione del Ca (mediante IP3)
- ↑ Attivazione PKC

## Famiglia recettori

D2

N



- ↓ cAMP (mediante Gi)
- ↑ Correnti al K
- ↓ Correnti Voltaggio-dipendenti al Ca

D1

Striato  
Neocortex

D5

Ippocampo  
Ipotalamo

D2

Striato  
Substantia Nigra  
Ipofisi

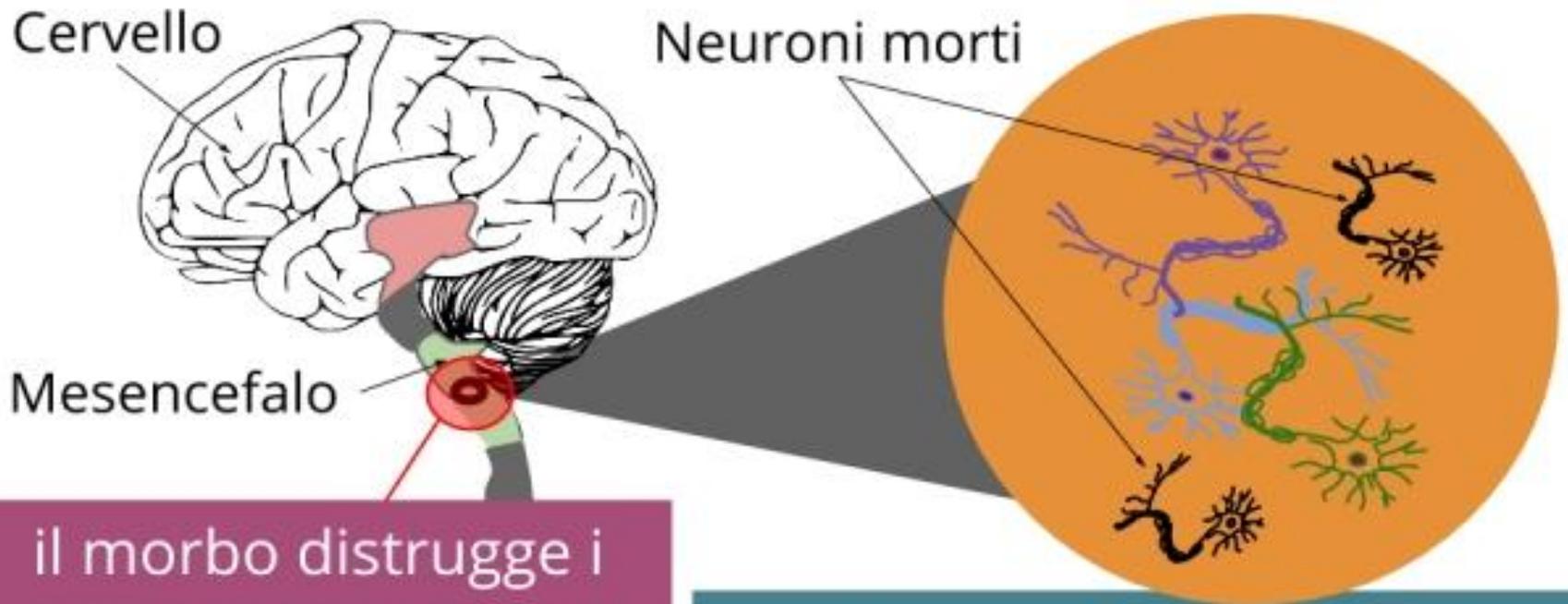
D3

Tub olfattorio  
N Accumbens  
Ipotalamo

D4

Cort Frontale  
Mid allungato  
Mesencefalo

# Morbo di Parkinson

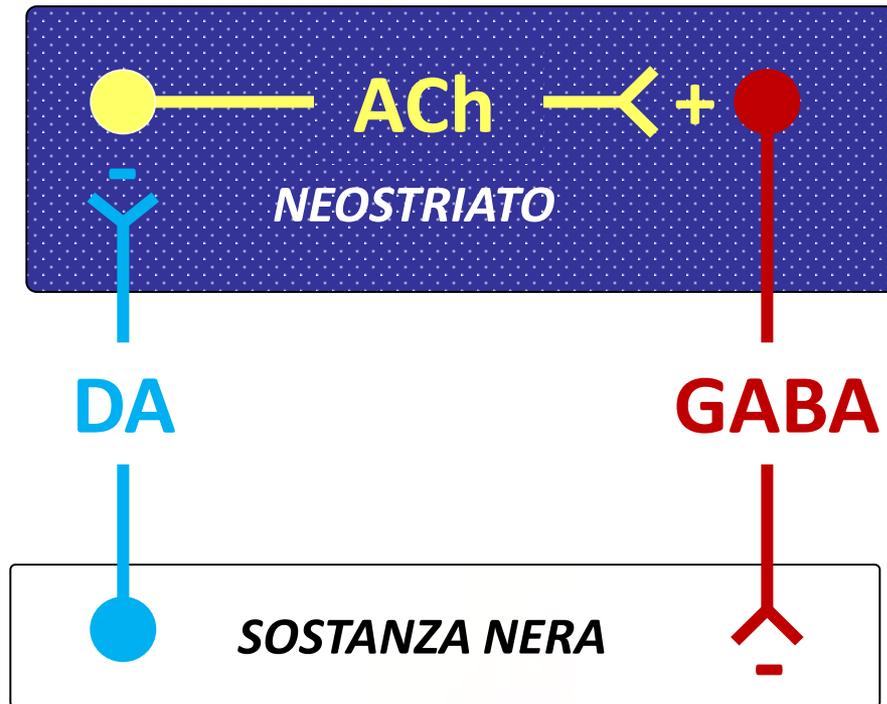


il morbo distrugge i **neuroni** presenti nella **sostanza nera** che controllano i muscoli volontari

la riduzione dei neuroni causa difficoltà di movimento (tremore, problemi di equilibrio ecc...)

# INIBIZIONE ed ECCITAZIONE nello striato e nella sostanza nera

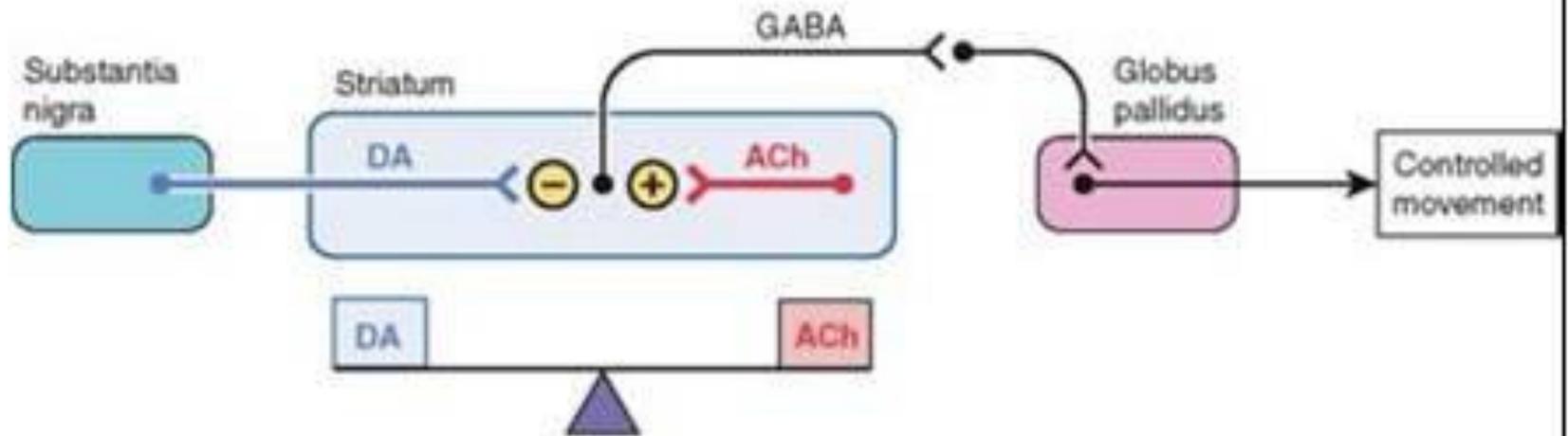
---



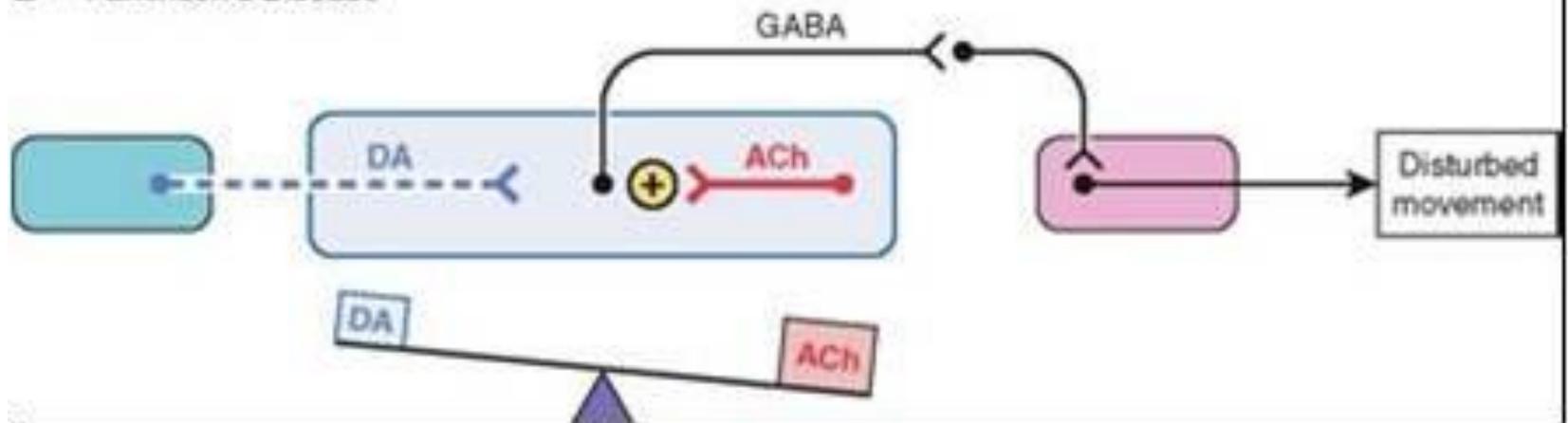
-  **Fibre dopaminergiche inibitorie**
-  **Fibre colinergiche eccitatorie**

# Squilibrio tra DA e Ach nel Parkinson

A Normal



B Parkinson's Disease



# TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

---

E' un trattamento farmacologico sintomatico finalizzato al:

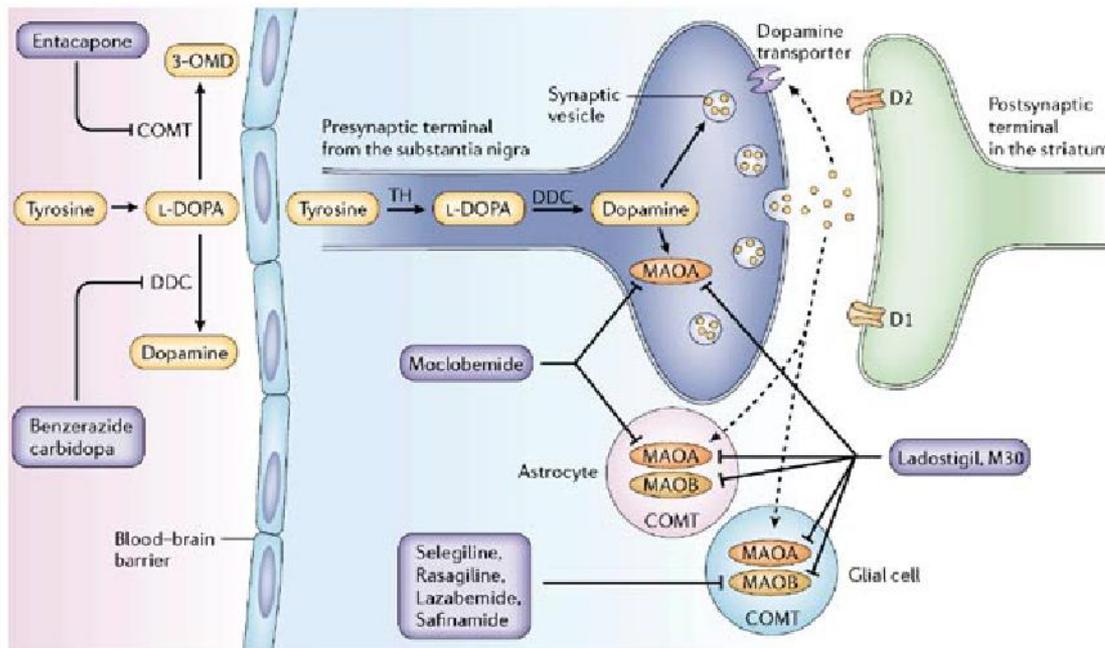
- ripristino di adeguate concentrazioni di dopamina
  - riduzione della eccessiva attività colinergica
    - controllo dei tic e disturbi correlati



# TERAPIA FARMACOLOGICA

Stimolare la trasmissione dopaminergica

Ristabilire equilibrio tra dopamina e acetilcolina



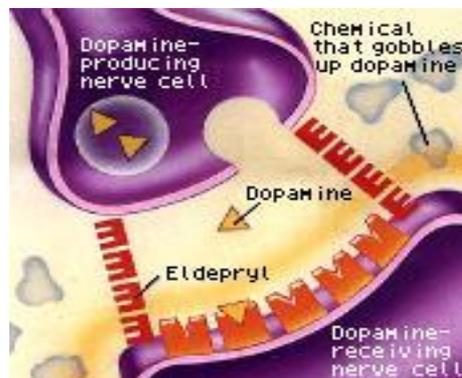
# MODALITÀ FARMACOLOGICHE PER IL RIPRISTINO DELLE CONCENTRAZIONI DI DOPAMINA

## 1. REPLACEMENT



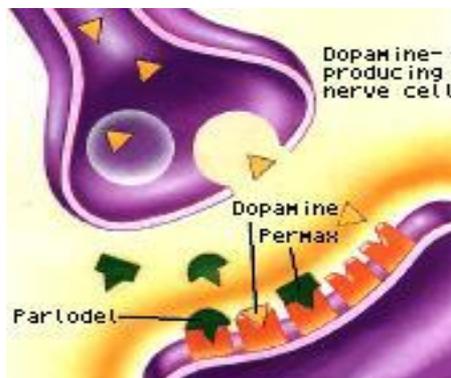
1. Precursori della DA

## 2. CONSERVATION



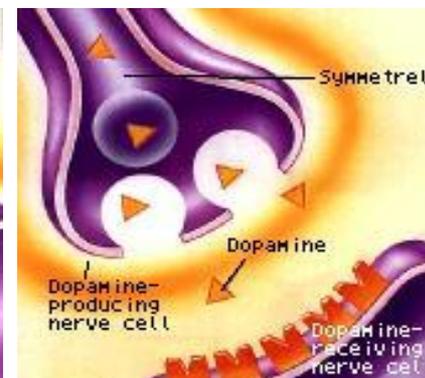
2. Inibitori del metabolismo della DA

## 3. SUBSTITUTION



3. Agonisti dei recettori DA

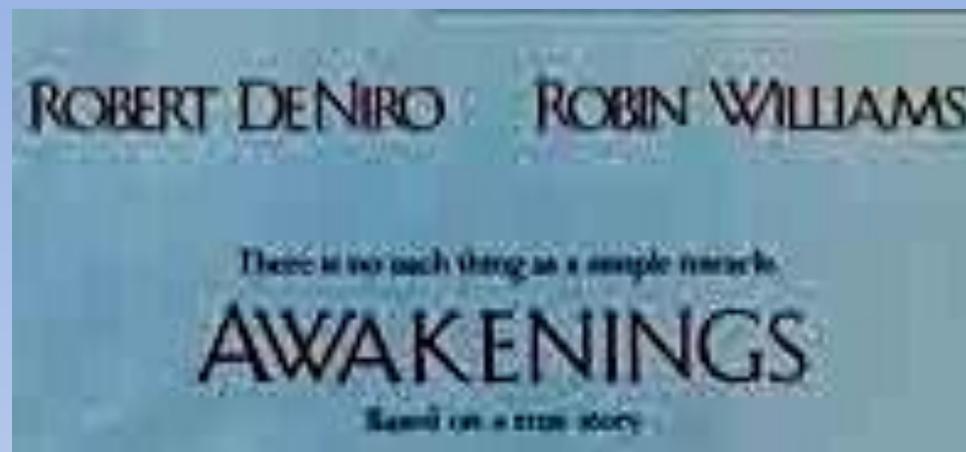
## 4. RELEASING



4. Stimolatori del rilascio di DA

## **AWAKENINGS (Risvegli)**

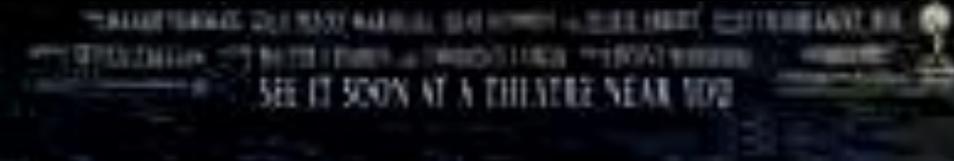
Film del 1990 basato sui ricordi e l'esperienza del medico neurologo Oliver Sacks



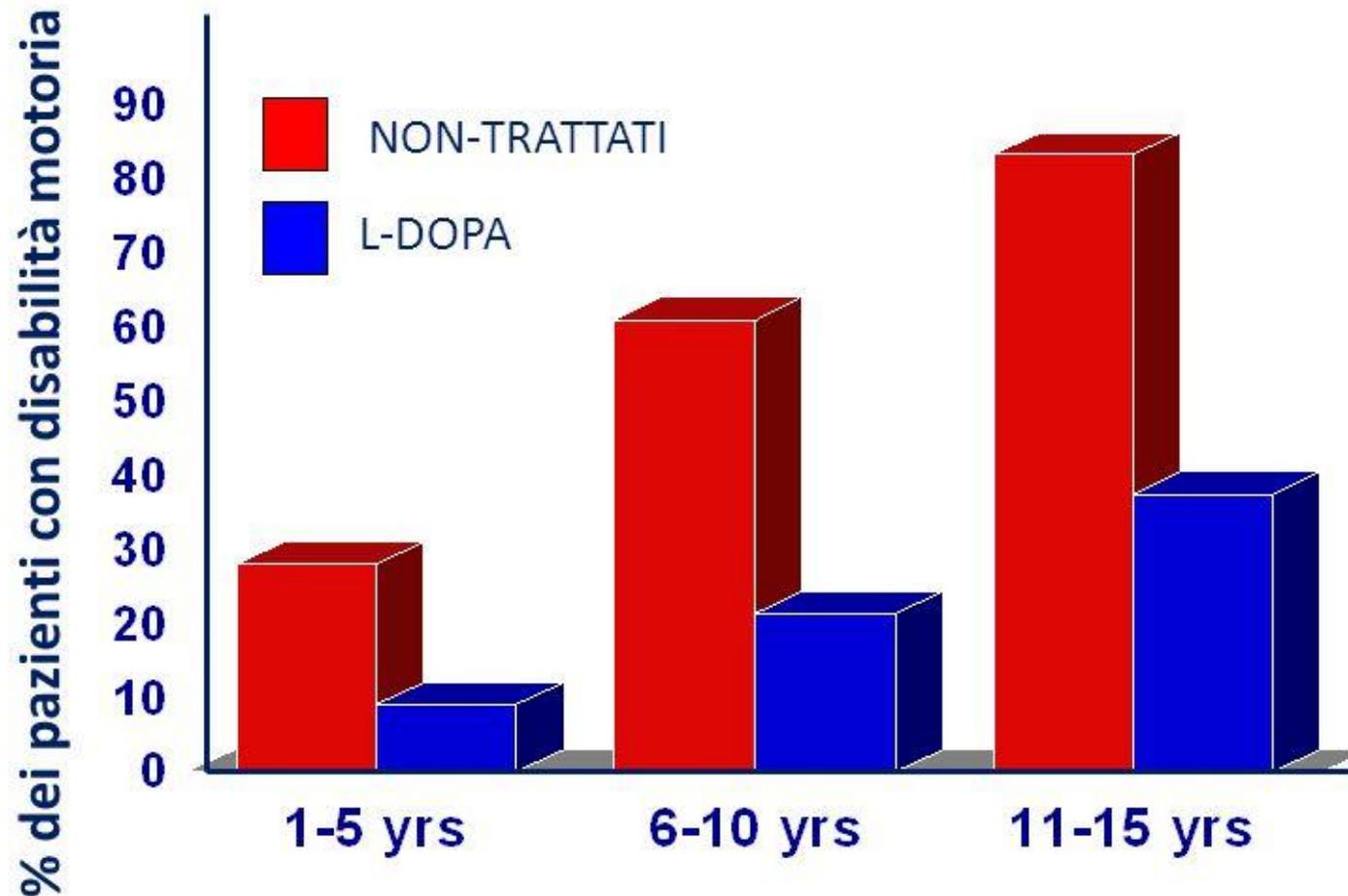
*Nel 1969, un dottore scopre che la somministrazione di L-DOPA “risveglia” Leonard, un paziente affetto da catatonia dopo l’epidemia di encefalite letargica del 1917-1928. Ma, col passare del tempo, le dosi inizialmente somministrate perdono di efficacia e devono essere aumentate progressivamente.*

*Man mano che le dosi aumentano, Leonard ha spasmi per tutto il corpo, fatica a muoversi ed a parlare a causa dei frequenti tic.*

*Leonard, comunque, chiede al medico di continuare le somministrazioni, di controllarlo e di filmarlo poiché vorrebbe un giorno contribuire alla scoperta di un medicinale che potrebbe salvare la vita ad altri. Presto però Leonard torna al suo stato catatonico.*



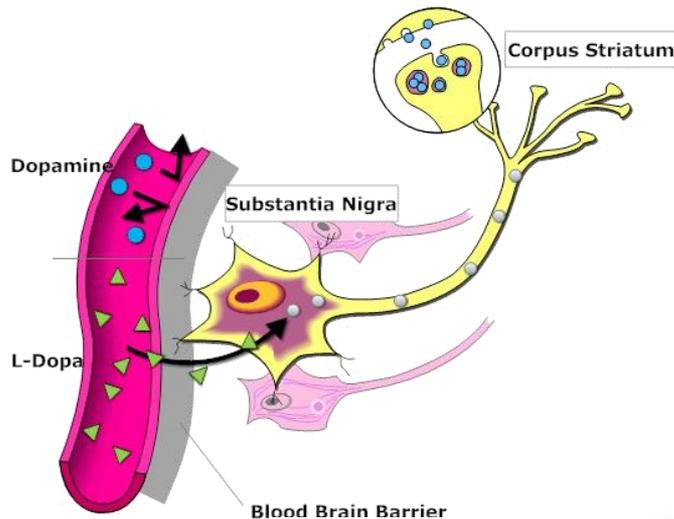
## ANALISI RETROSPETTIVA SULL'INCIDENZA DI DISABILITÀ MOTORIA IN EPOCA PRE- E POST- L-DOPA



Il trattamento con L-DOPA consente di ridurre marcatamente la disabilità motoria della malattia.

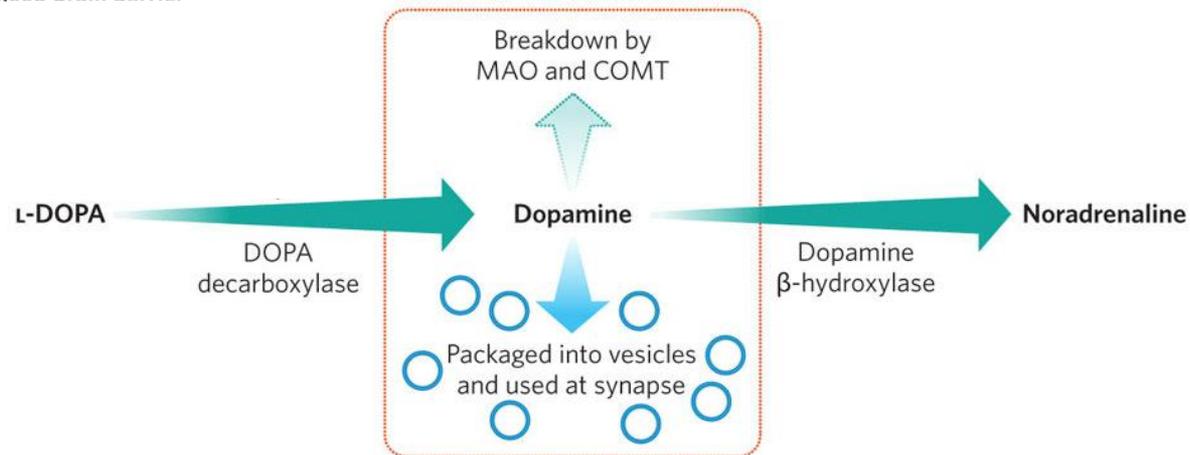
# L-DOPA

•La dopamina non attraversa la BEE quando somministrata sistemicamente. Il trattamento sostitutivo con **L-DOPA** è il gold-standard per il trattamento dei pazienti con Morbo di Parkinson



•La **L-DOPA** è un aminoacido neutro; richiede trasporto attivo attraverso l'intestino e per superare la barriera emato-encefalica

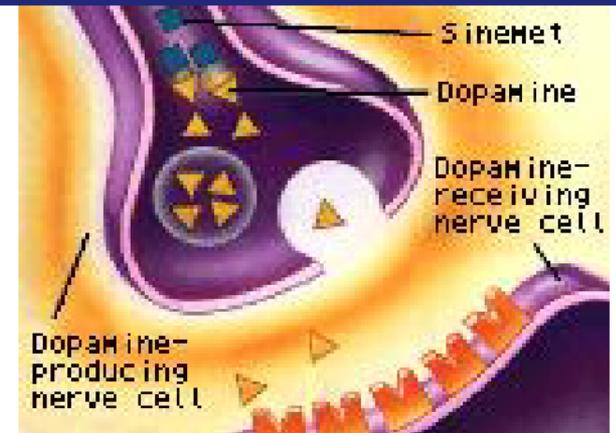
•La **L-DOPA** va incontro a rapida decarbossilazione ad opera di enzimi, le DOPA-decarbossilasi, presenti ubiquitariamente.



# L-DOPA

Farmaco che ha rivoluzionato il trattamento del morbo di Parkinson

Migliora la qualità della vita (riducendo i sintomi)  
Prolunga la vita media del malato



## Meccanismo d'azione

L-dopa supera la barriera ematoencefalica grazie al trasportatore degli AA aromatici

A livello del neurone dopaminergico viene trasformata in dopamina, mediante decarbossilasi degli AA aromatici

## Aumento dei livelli di dopamina: Riduzione sintomi (rigidità tremori etc)

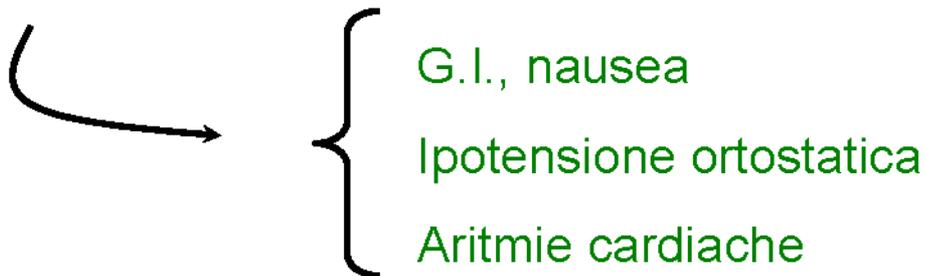
- Durata d'azione superiore alla emivita della L-dopa ( $T_{1/2}$  1-3 ore) perché viene trasformata in dopamina e conservata nelle vescicole sinaptiche
- Aumento dei livelli di dopamina contrasta gli effetti dovuti alla neurodegenerazione

# FARMACOCINETICA

Rapidamente assorbita a livello intestinale (sistema di trasporto AA aromatici): assorbimento variabile in funzione di AA nella dieta, pH, tempo di svuotamento etc.

Rapidamente decarbossilata da enzimi (decarbossilasi) della mucosa intestinale o di altri tessuti

- 1% raggiunge il sistema nervoso centrale. Scarso effetto terapeutico se non a dosi tossiche.
- Produzione di dopamina a livello periferico che produce numerosi effetti collaterali



Questi inconvenienti sono ridotti con la co-somministrazione di L-dopa e di un inibitore della dopa-decarbossilasi periferica quali carbidopa o benserazide

**Sinemet** 25 mg L-dopa/100 carbidopa

## LIMITI DELLA TERAPIA CON L-DOPA/CARBIDOPA

Inizialmente la posologia è di 3 volte al giorno e, sebbene il farmaco abbia una breve emivita, tale quantità è sufficiente per garantire livelli adeguati di dopamina nei neuroni.

**Con la progressione della neurodegenerazione si osserva:**

- **Minore durata dell'effetto e rapida ricomparsa dei sintomi (durata di circa 1-2 ore)**
- **Fenomeno on/off: rapide fluttuazioni tra periodi di efficacia (on) e di inefficacia (off) del farmaco**

### Parzialmente controllati:

Aumentando la dose

Riducendo l'intervallo tra le somministrazioni

- **Comparsa di discinesia tardiva e di distonia (grave e disabilitante) 60-80% pazienti**

1) Elevati livelli plasmatici di L-dopa o alle sue brusche variazioni

2) Adattamenti ai livelli plasmatici di L-dopa; Adattamento recettoriale; Alterazioni neuronali

- **Comparsa di stati psicotici con allucinazione, confusione, disfunzioni cognitive**

Da trattare con antipsicotici atipici quali la Clozapina

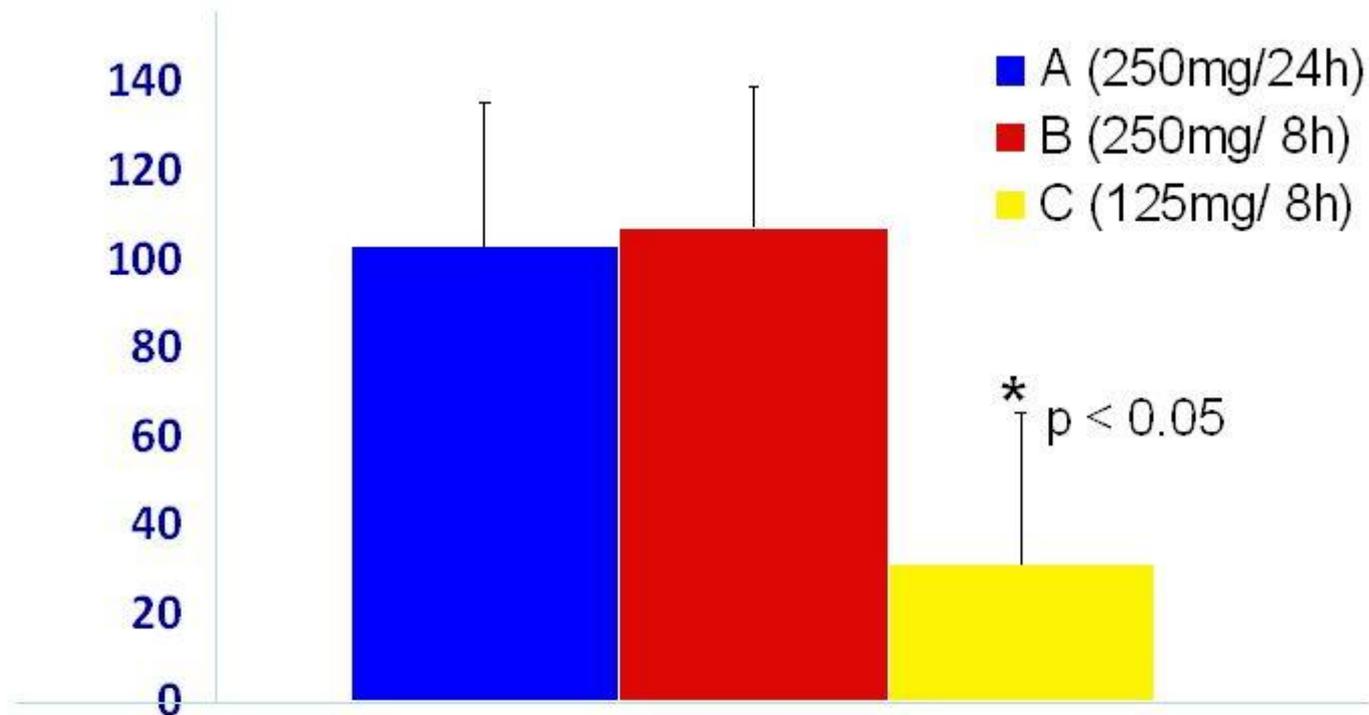
- **Possibile aggravamento della neurodegenerazione dovuto ad una stimolazione del metabolismo dopamina**

Aumento produzione radicali ossigeno

## IMPORTANZA DELLA SINGOLA DOSE DI L-DOPA PER LA LONG DURATION RESPONSE

---

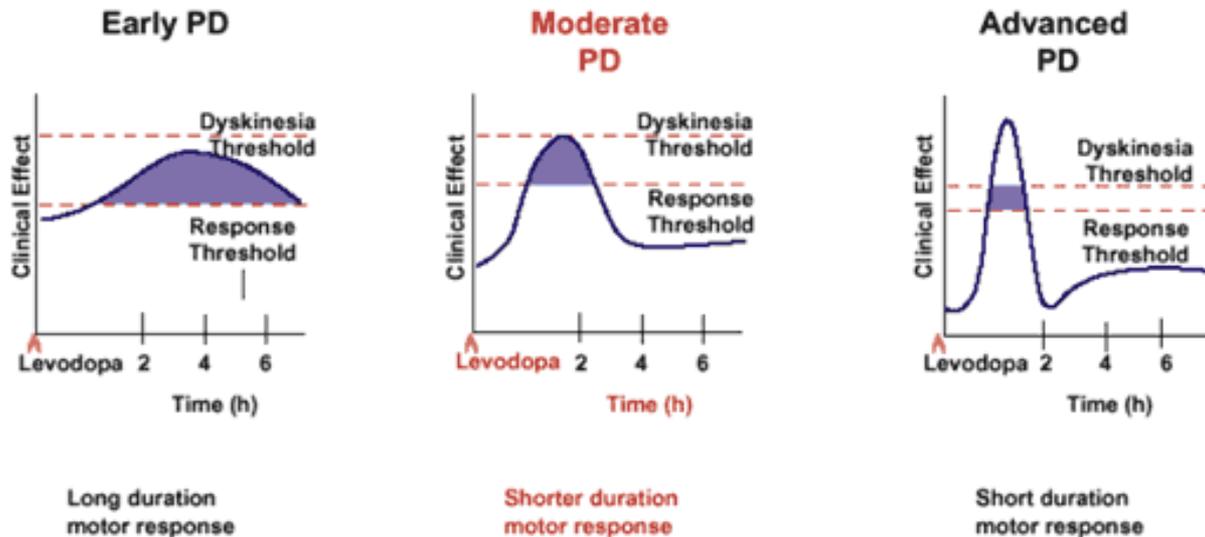
Long Duration Response %



Per ottenere un beneficio tangibile è necessario usare dosi adeguate di L-DOPA ad ogni singola somministrazione

Un eccessivo frazionamento porta ad un insufficiente beneficio motorio

# L-DOPA: modulazione della risposta farmacodinamica nella progressione della malattia



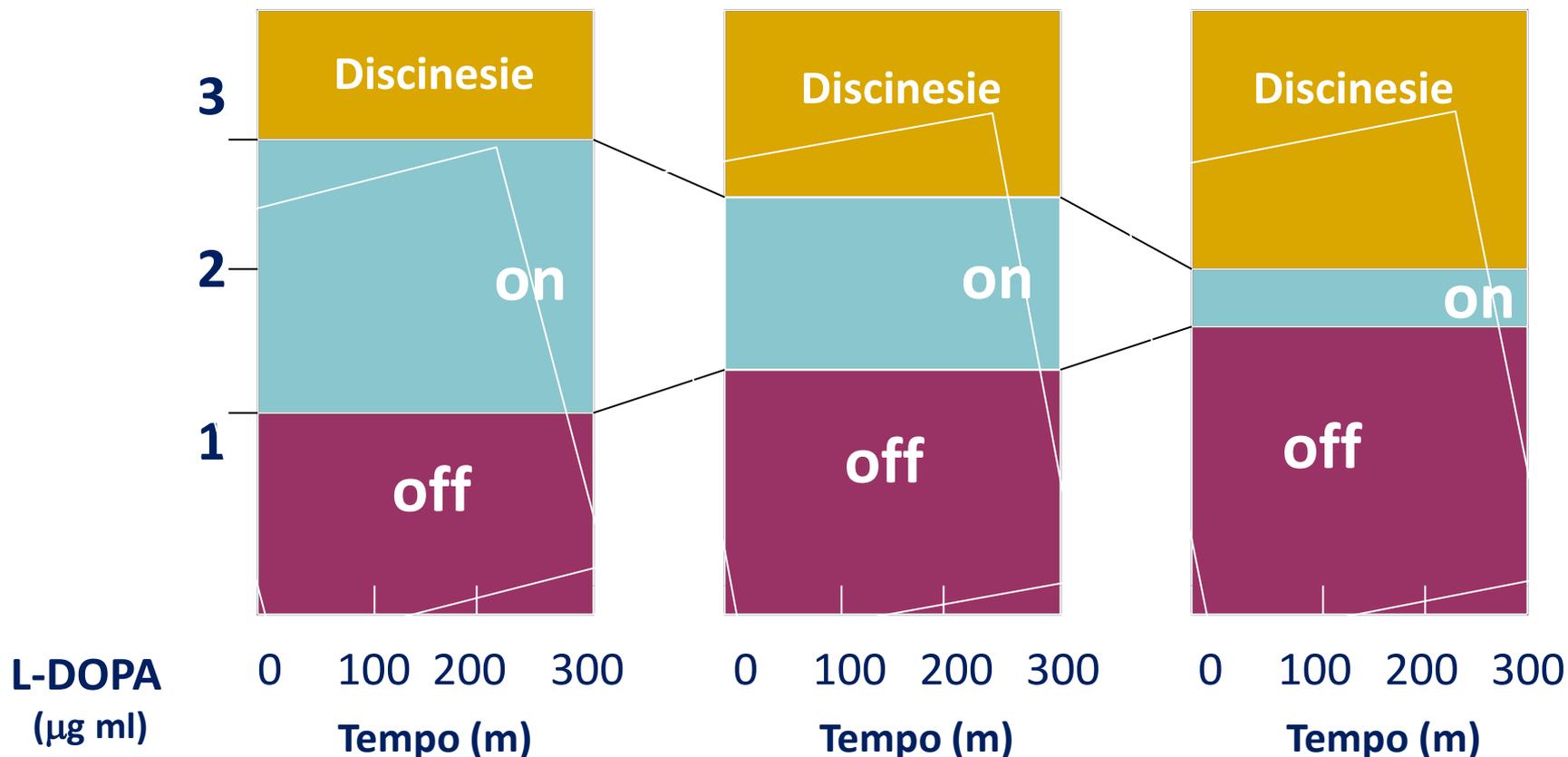
## LONG DURATION RESPONSE:

- Si manifesta dopo giorni o settimane di trattamento con L-Dopa e richiede un altrettanto lungo periodo di tempo per esaurirsi al termine della somministrazione del farmaco
- Prevale nelle fasi iniziali di malattia

## SHORT DURATION RESPONSE:

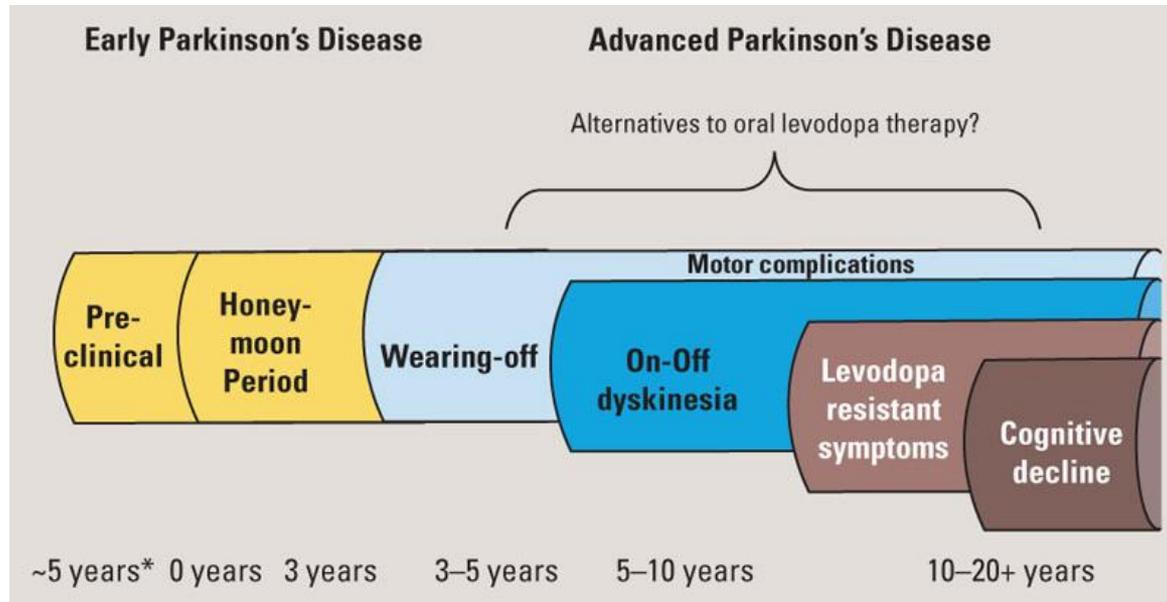
- Miglioramento dei sintomi che dura minuti o ore; si manifesta dopo una singola somministrazione di L-Dopa, in fase con le concentrazioni plasmatiche del farmaco.
- Prevale nelle fasi avanzate di malattia

# Effetto della progressione della malattia sulla finestra terapeutica di L-DOPA



La risposta farmacologica alla LEVODOPA si accorcia progressivamente e contemporaneamente aumenta la comparsa di discinesie associate. In fase avanzata di malattia la “finestra terapeutica” è molto ristretta e si alternano costantemente blocchi motori con periodi di discinesia

# LIMITI DELLA L-DOPA NELLA MALATTIA DI PARKINSON



- Non efficace per “freezing”, instabilità posturale, disautonomia e demenza.
- Non arresta la progressione della malattia.
- Fluttuazioni motorie (wearing-off\*, on-off\*\*) e discinesie
- **Complicanze motorie**, con incidenza di circa il 10% per anno nel trattamento a lungo termine con L-DOPA. Dopo 5 anni di terapia con L-DOPA circa il 50% dei pazienti presenta wearing-off

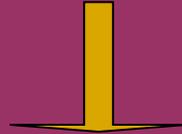
\* **peggioramento di fine-dose (wearing off)**: la durata del beneficio che segue a ogni dose diventa progressivamente più breve.

\*\* **effetto on-off**: è caratterizzato da fluttuazione nelle prestazioni, normali durante il periodo *on* e con debolezza e acinesia per 2-4 ore durante il periodo *off*.

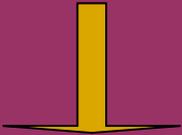
# RAZIONALE PER STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA

---

- L'infusione continua di levodopa puo' ridurre marcatamente le fluttuazioni motorie



- Strategie per ottenere stimolazione dopaminergica continua possono ridurre le fluttuazioni motorie esistenti (ad esempio dopamino agonisti a lunga emivita come cabergolina)



- Stimolazione continua dopaminergica, se iniziata precocemente, puo' ridurre l'incidenza di complicanze motorie

# CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DELLE DIVERSE FORMULAZIONI DI L-DOPA

---

Farmaco	Tmax (min)	T1/2 (ore)	Leg. proteine (%)	Biodisponibilità (%)
L-dopa	n.d.	0,6-0,9	n.d.	99
L-dopa+ <b>IDD</b>	30-120	1-3	n.d.	99
L-dopa+carbidopa	120-180	4-5	n.d.	70
L-dopa+benserazide	120-240	6-8	n.d.	60
L-dopa metilestere	24-60	0,2-0,6	n.d.	99
<b>Inibitori della dopa-decarbossilasi</b>				
Benserazide	60	<2	n.d.	n.d.
Carbidopa	30-300	2	n.d.	n.d.

# Agonisti dopaminergici

## derivati dell'ergot

bromocriptina  
lisuride  
pergolide

### VANTAGGI

- Non utilizzano la via biochimica della dopamina
- Non necessitano della funzionalità del sistema dopaminergico
- Azione selettiva su alcuni tipi di recettori

## non derivati dell'ergot

pramipexolo  
ropinirolo

## Bromocriptina e Pergolide

In associazione con L-dopa/carbidopa per controllare on/off e discinesia

## Agonisti di seconda generazione

- Carbegolina (lunga emivita 60 ore)
- Ropirinolo
- Pramipexolo

Anche in monoterapia nei trattamenti iniziali

Minori effetti discinetici

## MALATTIE DI PARKINSON: AGONISTI DOPAMINERGICI

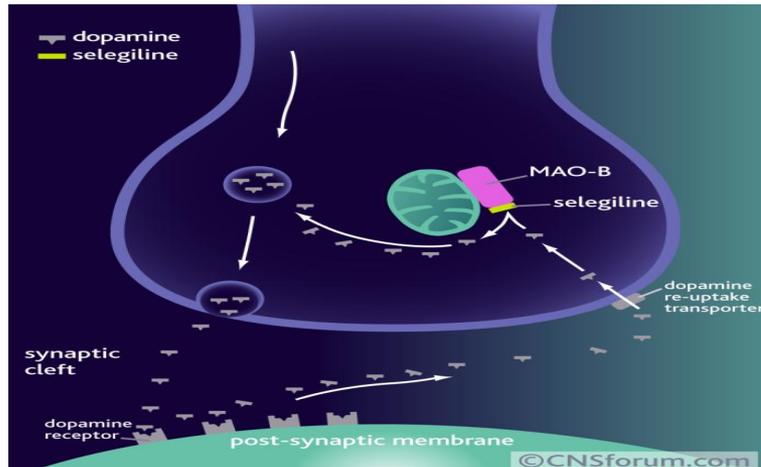
### Vantaggi rispetto alla Levodopa:

- non necessitano attivazione metabolica e quindi neuroni funzionanti
- non aumentano il catabolismo della dopamina, sorgente di radicali liberi responsabili dello stress ossidativo
- possono essere selettivi per recettori striatali con ridotti effetti avversi
- durata d'azione maggiore, permettendo di ridurre gli effetti avversi di fine dose

Nome generico	Farmacodinamica	Posologia	Farmacocinetica	Effetti avversi
Bromocriptina	agonista D2 antag. parziale D1	Iniziale: 2 x 1.25 mg Fino a: 2 x 20 mg	Metabolismo epatico Emivita 6-8 ore	ipotensione ortostatica nausea, cefalea discinesia allucinazioni
Pergolide	agonista D2 agonista D1	3 x 2-3 mg	Elevato legame plasmatico Escrezione urine/feci (50/50)	Id.
Pramipexolo	agonista D2-like specifico D3	monoterapia in fase iniziale con levodopa negli stadi avanzati 1.5-4.5 mg	Legame plasmatico 20% Metabolismo nullo Escrezione nelle urine Emivita 8-14 ore	meglio tollerato disturbi del sonno
ropinirolo	agonista D2-like specifico D2	Iniziale: 3 x 0.25 mg Fino a 3 x 1 mg	Metabolismo epatico Emivita 6 ore	Id.

# INIBITORI DELLA DOPA-DECARBOSSILASI

- Circa il 95% della L-DOPA somministrata per via orale viene decarbossilata a dopamina nei tessuti periferici.



-La L-DOPA viene quindi somministrata in combinazione con un **inibitore della DOPA-decarbossilasi** che, diversamente dalla L-DOPA, non attraversa la barriera ematoencefalica. Ciò consente:

- di raggiungere **maggiori concentrazioni di dopamina a livello cerebrale** con dosi inferiori di L-DOPA.

- di **ridurre la formazione di dopamina a livello periferico** e conseguenti effetti indesiderati periferici

- di **ottenere una risposta clinica più regolare** ed un minor ritardo nell'inizio dell'effetto terapeutico

# Inibitori COMT

## Inibitori periferici delle COMT: vantaggi terapeutici

- Aumento emivita di levodopa.
- Maggiore quantità di L-dopa a livello del SNC
- Riduzione effetti “wearing-off”
- Assunti insieme a levodopa/carbidopa (non efficaci da soli).
- Riduzione dose di levodopa/carbidopa del 20-30%

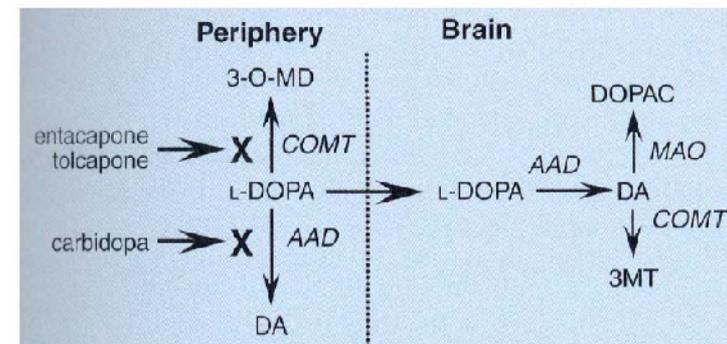
### Effetti collaterali:

discinesia

diarrea

sindrome da eccesso di dopamina

insufficienza epatica (anche fatale)



# INIBITORI DELLA DOPA-DECARBOSSILASI

Gli inibitori della DOPA-decarbossilasi extracerebrale utilizzati con la L-DOPA sono la

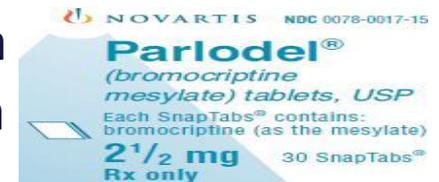
**BENSERAZIDE** e la **CARBIDOPA**.

Quando si usa l'associazione carbidopa/levodopa 10/100 (10 mg di carbidopa ogni 100 mg di levodopa), la dose di carbidopa può non essere sufficiente a inibire totalmente la DOPA decarbossilasi extracerebrale; si deve allora usare la carbidopa 25/100 (25 mg di carbidopa per ogni 100 mg di levodopa), in modo che la posologia giornaliera di carbidopa sia almeno di 75 mg.

**SINEMET**, 25 mg Carbidopa + 100 mg Levodopa  
10 mg Carbidopa + 100 mg Levodopa



**MADOPAR**, 25 mg Benserazide + 100 mg Levodopa  
50 mg Benserazide + 200 mg Levodopa



# INIBITORI COMT - ENTACAPONE

---

- Inibitore periferico reversibile, con un'emivita plasmatica di 1,5 ore.
- Entacapone aumenta l'emivita di eliminazione della L-DOPA senza aumentare la C<sub>max</sub>, e riduce i livelli plasmatici di *3-O-metildopa*, metabolita potenziale competitore della L-DOPA per il carrier a livello della barriera emato-encefalica.
- Alcuni studi hanno evidenziato che l'aumento dell'emivita plasmatica della L-DOPA si associa ad una diminuzione del *wearing-off* con incremento "on" di circa 1 ora/giorno.

**ENTACAPONE** (COMTAN, 200 mg)

**TOLCAPONE** (TASMAR, 100 - 200 mg)



## INIBITORI MAO-B

La MAO-B è la forma di monoaminossidasi predominante nello striato e deputata alla degradazione della dopamina

**SELEGILINA (o deprenyl): inibitore selettivo ed irreversibile di MAO-B. Alle dosi terapeutiche (<10 mg/die) non inibisce le MAO-A**

### VANTAGGI

- Non interferisce con la ossidazione di altre catecolamine
- Non richiede restrizioni nella dieta poiché la tiramina contenuta nei cibi viene degradata dalla MAO-A
- Inoltre la selegilina potrebbe rallentare la progressione neurodegenerativa interferendo con lo stress ossidativo



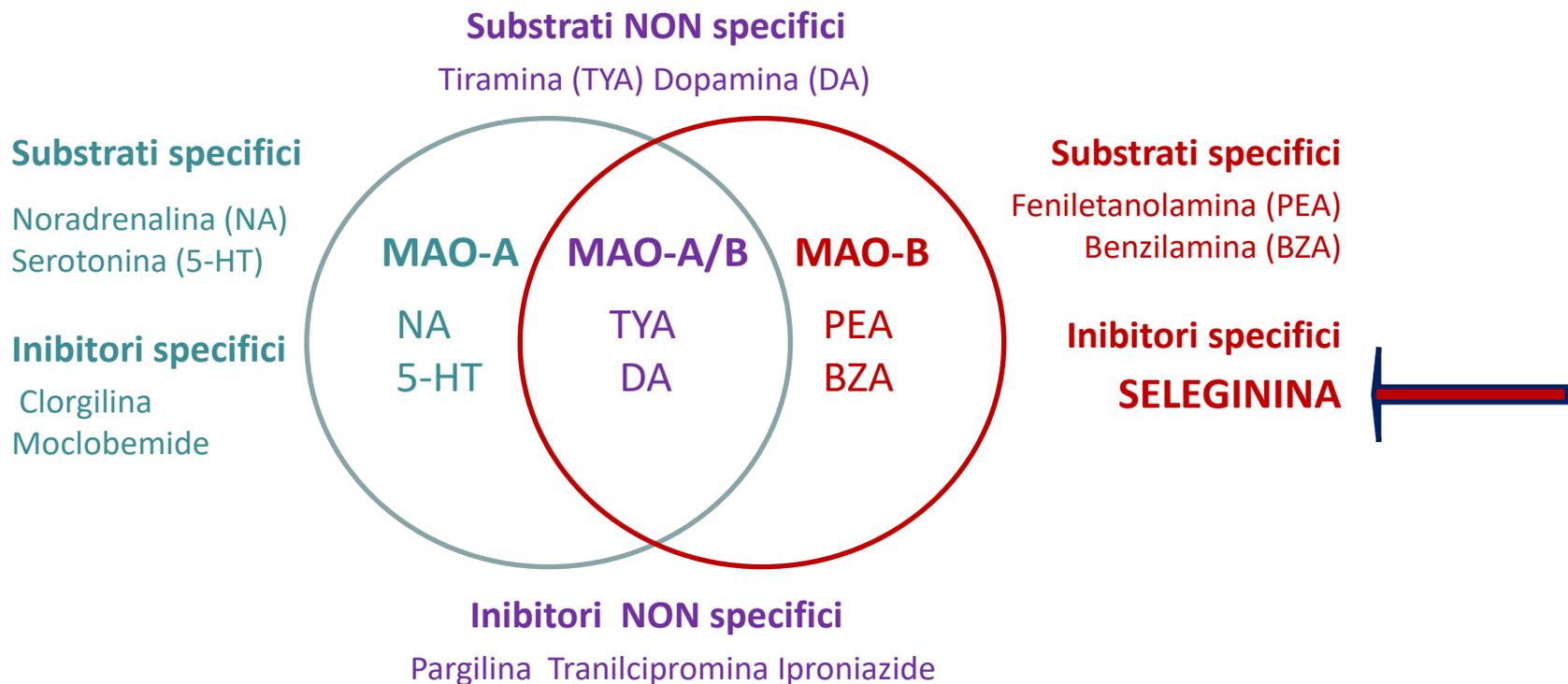
Aumenta livelli dopamina riducendone la degradazione



Blocca la reazione che causa tossicità

# INIBITORI delle MONOAMINO OSSIDASI (I-MAO)

Le MAO, flavoproteine a cofattore flavina-adenina-dinuclotide (FAD), sono fissate alla membrana esterna dei mitocondri e INATTIVANO le AMINE ENDOGENE ED ESOGENE.

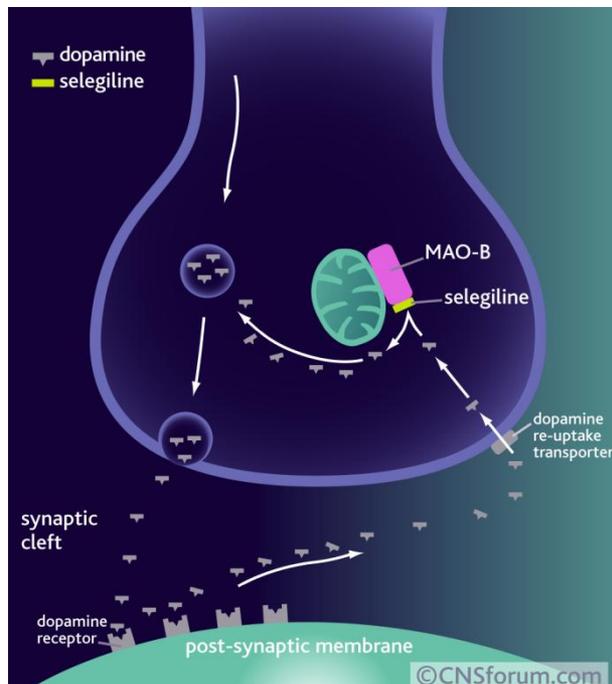


Pargilina Tranilcipromina Iproniazide

Inibiscono la DEGRADAZIONE DI NA, 5-HT e (in parte) DA e ne aumentano la disponibilità INTRACELLULARE

# INIBITORI MAO B - SELEGILINA

- La **SELEGILINA** è un IMAO-B irreversibile con un moderato effetto sintomatico.
- La **SELEGILINA** è usata nel parkinsonismo grave in associazione alla L-DOPA per ridurre l'effetto di fine-dose.
- La **SELEGILINA** non deve essere interrotta nei pazienti in trattamento stabilizzato; la sospensione improvvisa può esacerbare i sintomi.



NOVARTIS NDC 0078-0017-15

**Parlodel<sup>®</sup>**  
(bromocriptine mesylate) tablets, USP

Each SnapTabs<sup>®</sup> contains:  
bromocriptine (as the mesylate)

**2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> mg** 30 SnapTabs<sup>®</sup>  
Rx only

# DOPAMINO AGONISTI

- Stimolano direttamente i recettori dopaminergici post-sinaptici, mimando l'azione della dopamina
- Procurano un beneficio sintomatico sia in aggiunta alla L-DOPA, che nelle fasi iniziali in monoterapia.
- Dopo 1-3 anni di monoterapia con dopamino-agonisti e con il progredire della malattia, il controllo della sintomatologia richiede l'aggiunta della L-DOPA
- Possono provocare nausea, vomito, ipotensione ortostatica, mentre a livello centrale possono causare incubi, allucinazioni, o sonnolenza

## Ergolinici:

- Bromocriptina 7,5-15 mg
- Pergolide 2-3 mg
- Cabergolina 3-4 mg



## Non Ergolinici:

- Pramipexolo 1,5-3 mg
- Ropinirolo 6-12 mg



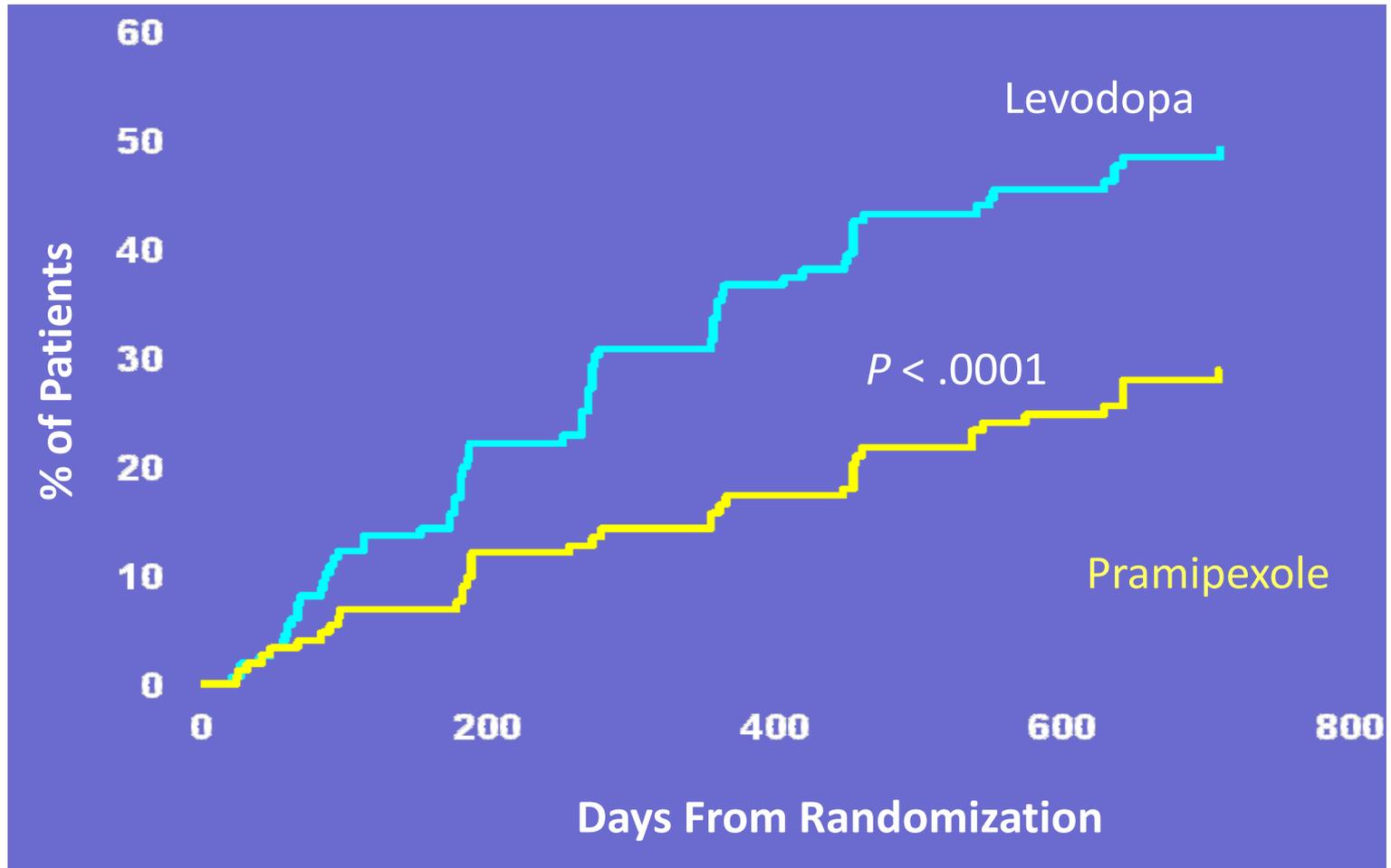
# IL TRATTAMENTO PRECOCE CON DOPAMINO-AGONISTI RIDUCE IL RISCHIO DI COMPLICANZE MOTORIE

<i>Study</i>	<i>Duration</i>	<i>Mean Dose Levodopa</i>	<i>Motor Complication</i>	<i>Motor Complication Frequency</i>
L-DOPA vs ropinirolo Rascol, 2000	5 years	ROP: 427 mg L-DOPA: 753 mg	Dyskinesia	L-DOPA: 45% ROP: 20%
L-DOPA vs cabergolina Rinne, 1998	5 years	CAB: 432 mg L-DOPA: 784 mg	Dyskinesia or Motor Fluctuation	L-DOPA: 34% CAB: 22%
L-DOPA vs pramipexolo PSG, 2000	2 years	PPX: 264 mg L-DOPA: 509 mg	Dyskinesia or Motor fluctuation	L-DOPA: 51% PPX: 28%

- Early treatment with dopamine agonists has been shown to result in lower frequency of motor complications
- Increasing doses of L-DOPA over extended periods results in higher frequency of motor complications

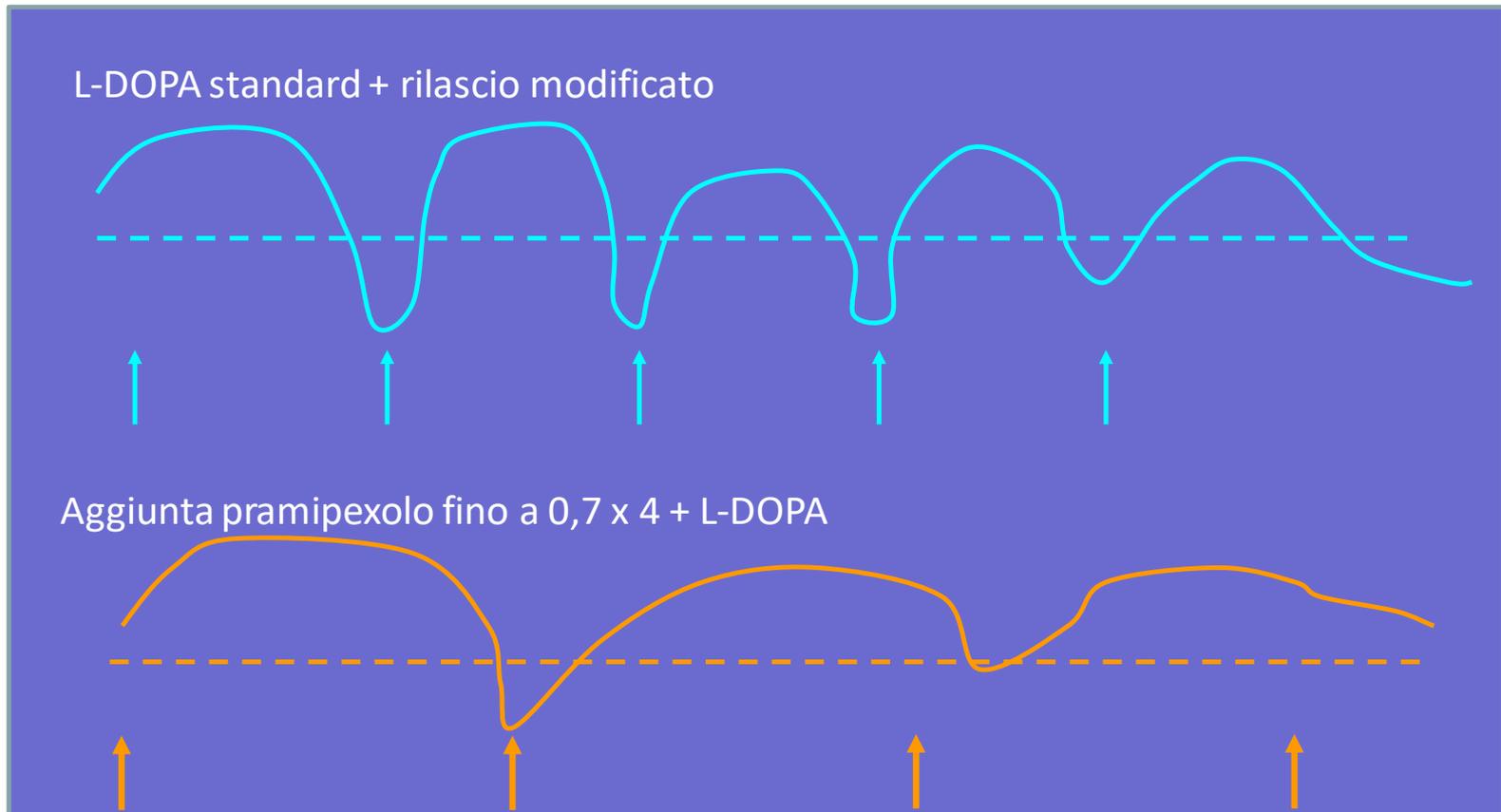
# PRAMIPEXOLO VS LEVODOPA

L'incidenza di complicanze motorie e' maggiore per L-DOPA rispetto al pramipexolo



# EFFETTO DELL'AGGIUNTA DI PRAMIPEXOLO SULLE FLUTTUAZIONI MOTORIE

Il passaggio a pramipexolo consente di ridurre il numero di somministrazioni e le fluttuazioni motorie in pazienti con Parkinson complicato



## Altri farmaci utilizzati nella terapia

### Amantadina

- Si pensava che favorisse il release di DA.
- Oggi il meccanismo d'azione sembra da ricondurre al blocco del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) al quale si lega l'acido glutamico.
- Azione anticolinergica
- L'efficacia sulla sintomatologia parkinsoniana é modesta; ha un ruolo nel controllo delle discinesie da trattamento cronico con levodopa.
- Gli effetti collaterali più importanti sono incubi, confusione mentale, allucinazioni visive, "livedo reticularis" (macchie sulle gambe), edema alle caviglie.

### ANTAGONISTI recettore A2a Adenosina

SCH 58261

KF17837 (xantinico)

Efficaci nel potenziare effetto L-dopa o agonisti D1

### ANTIOSSIDANTI

Vitamina E, vitamina C, deprenyl

### NEUROPROTETTIVI

Farmaci antiglutammatergici

Amantadina

Remacemide

Riluzolo

### FATTORI TROFICI

GDNF specifico per riparare i neuroni dopaminergici. Difficile la somministrazione

GPI 1046 Ligando delle neuroimmunofilline, stimola crescita neuritica

### FANS

COX-1 e COX-2 inibitori

# ANTICOLINERGICI

---

- Sono stati i primi farmaci ad essere stati impiegati nel trattamento di questa patologia
- Il meccanismo d'azione è quello di antagonismo muscarinico a livello degli interneuroni nigrostriatali
- Il blocco muscarinico si esercita anche in altre aree del SNC e sul sistema nervoso autonomo, con conseguente effetti collaterali centrali e periferici
- L'efficacia degli anticolinergici è modesta e prevale sul tremore e rigidità.

Non vi sono differenze rilevanti tra i molti farmaci antimuscarinici sintetici disponibili, ma alcuni pazienti sembrano tollerarne meglio uno rispetto a un altro.

Possono essere assunti prima dei pasti per ridurre la secchezza delle fauci, oppure dopo il pasto se predominano sintomi gastrointestinali. I più usati sono

### ORFENADRINA, TRIESIFENIDILE, BENZATROPINA, PROCICLIDINA, BIPERIDENE.

La benzatropina è simile al triesifenidile, ma viene escretata più lentamente; pertanto è richiesta una variazione di dose molto graduale. La benzatropina può essere somministrata **per via parenterale** ed è un trattamento d'urgenza efficace nelle reazioni distoniche acute gravi indotte da farmaci.

BENZATROPINA (COGENTIN, 0.5 – 1 – 2 mg)

TRIESIFENIDILE (ARTANE, 2 - 5 mg)

BIPERIDENE (AKINETON, 2 mg)

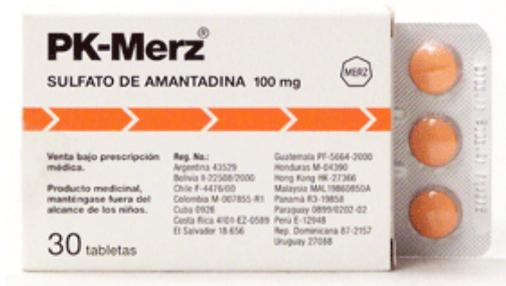


# STIMOLATORI DEL RILASCIO DI DOPAMINA/O DEI RECETTORI

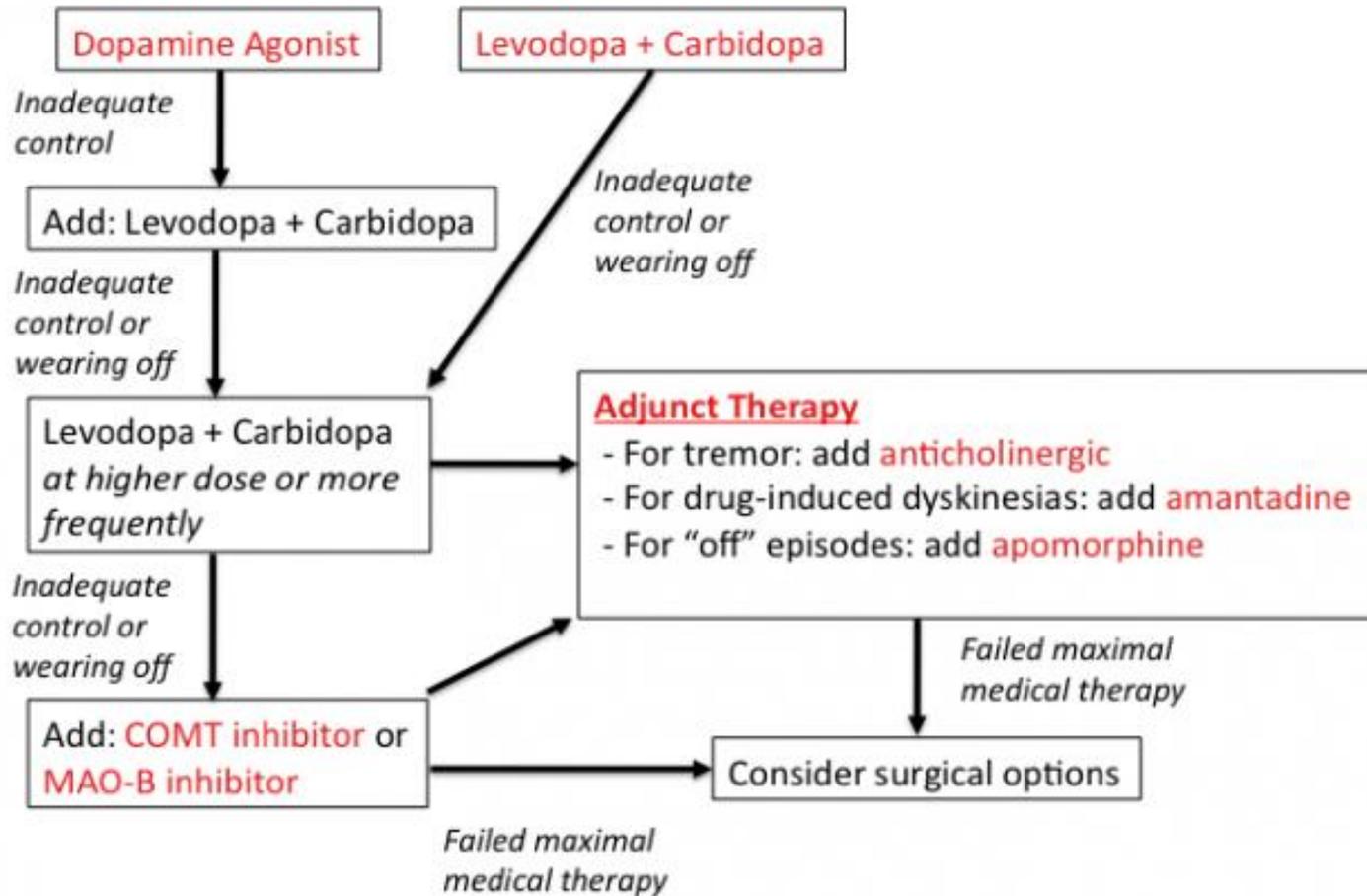
L'**AMANTADINA**, conosciuta come agente antivirale, ha modesti effetti antiparkinsoniani. Inibisce la ricaptazione della dopamina, stimola i recettori dopaminergici favorendo il rilascio di dopamina, e probabilmente esplica un'azione anticolinergica periferica. Recentemente è stato riconosciuto all'amantadina un'azione antagonista a livello del recettore N-metil-D-aspartato ed efficacia nel controllo delle discinesie, azione che probabilmente si esplica per il blocco della trasmissione glutamatergica (dosaggio da 100 a 300 mg).

Migliora le disabilità lievi dovute a bradicinesia così come tremore e rigidità. Solo una piccola percentuale di pazienti trae beneficio da questo farmaco e compare tolleranza ai suoi effetti. Tuttavia, ha il vantaggio di avere pochi effetti indesiderati.

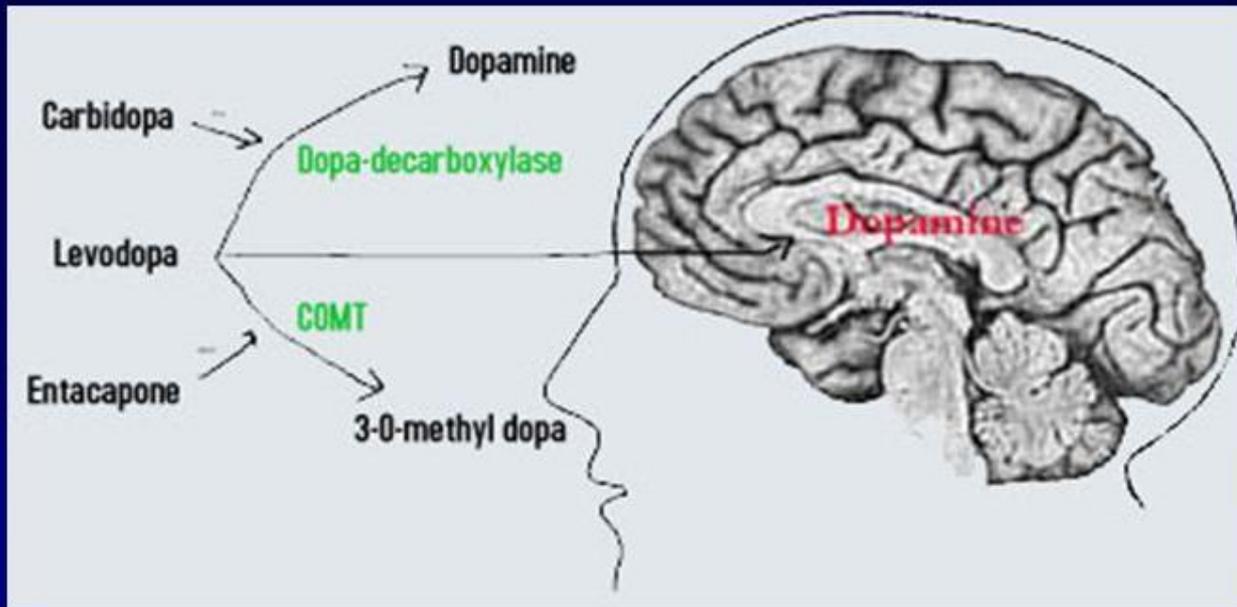
L'**APOMORFINA** è uno stimolatore potente dei recettori  $D_1$  e  $D_2$ , talora utile nella stabilizzazione dei pazienti che presentano periodi *off* imprevedibili con la levodopa. È necessario stabilizzare i pazienti con domperidone per almeno 2 giorni, prima di iniziare l'apomorfina, in relazione al suo potente effetto emetico. Durante il trattamento con apomorfina, è consigliabile una supervisione specialistica a lungo termine.



# ALGORITMO PER IL TRATTAMENTO INIZIALE DEL PAZIENTE CON MORBO DI PARKINSON



# Ottimizzazione della farmacocinetica della levodopa + IDD con entacapone



## Inibizione duplice DDC e COMT

- Aumento emivita plasmatica levodopa
- Prolungamento dell'effetto di ogni dose del 10-20%

# MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA

## Complicanze non motorie e co-morbidità

### Complicanze psichiche

Depressione

Ansia / agitazione /  
attacchi di panico

Disturbi psicotici

Disturbi cognitivo  
comportamentali

### Disturbi del sonno

Insomnia

Sonnolenza  
diurna

RLS/PMLs

Nicturia

Acinesia notturna

Disturbi comportamentali  
della fase REM / incubi

### Disautonomie

Ipotensione  
ortostatica

Disturbi  
urologici

Disturbi  
gastrointestinali

### Altre

Disturbi  
respiratori

Cadute

Dolori e  
disestesie

Interventi  
chirurgici

# FARMACI PER TREMORE ESSENZIALE, COREA, TIC e DISTURBI CORRELATI

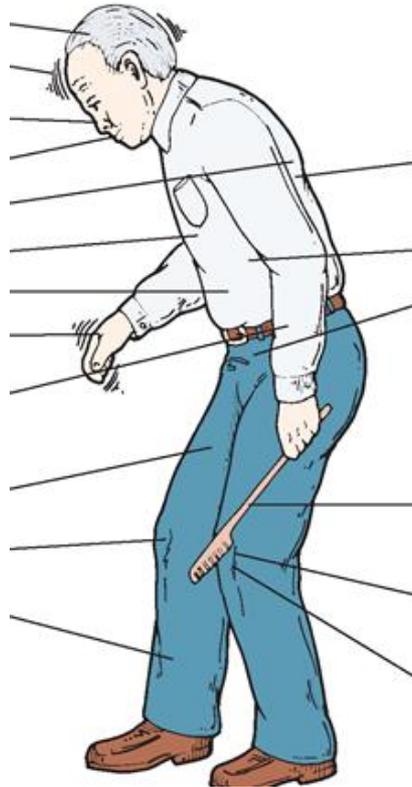
---

## **TETRABENAZINA** (inibitore di VMAT2 - *vesicular monoamine transporter 2*)

utilizzata principalmente per controllare i disturbi del movimento nella corea di Huntington e nei disturbi correlati. Ha un'azione utile solo in una parte di pazienti e il suo uso può essere limitato dallo sviluppo di depressione.

**PIRACETAM** (derivato ciclico del GABA; modulatore allosterico positivo dei recettori AMPA)

trattamento in associazione nel mioclono di origine corticale.



**PIMOZIDE, SULPIRIDE, ALOPERIDOLO e CLORPROMAZINA** (neurolettici)

vengono utilizzati per alleviare il singhiozzo intrattabile e nel miglioramento dei tic e sintomi motori della sindrome di Gilles de la Tourette e coree correlate.

**PROPRANOLOLO** (beta-bloccante)

**PRIMIDONE** (barbiturico)

nel trattamento del tremore essenziale o nei tremori associati ad ansia o tireotossicosi.