

[Back](#)

## MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa a decorso progressivo, con maggiore incidenza nella popolazione anziana.

Nella malattia di Parkinson si osserva una perdita di neuroni della parte compatta della substantia nigra, che provvedono all'innervazione dopaminergica (DA) dello striato, con conseguente riduzione della concentrazione, normalmente elevata, di dopamina nei gangli della base.

È una sindrome clinica che comprende tre sintomi primari:

- tremore a riposo (di solito non presente durante i movimenti volontari)
- bradicinesia (rallentamento e limitazione dei movimenti)
- rigidità muscolare.

E sintomi secondari quali:

- disturbi del sonno
- depressione
- demenza
- difficoltà della parola.

Le cause responsabili della perdita specifica di neuroni dopaminergici non sono ancora chiare, ma si ipotizza possano essere:



Inoltre, non solo si osserva una perdita di neuroni DA, ma si riscontra la comparsa di inclusioni intracellulari chiamate corpi di Lewy.

Recenti studi hanno dimostrato come la malattia di Parkinson non è causata solo da un deficit dopaminergico, ma all'insorgere della stessa contribuiscono: un'iperattività del sistema GABAergico, colinergico e glutamatergico.

## FARMACI

### LEVODOPA (Levomet)

La dopamina non penetra attraverso la BEE e quindi non presenta effetti terapeutici nel Parkinson. Al contrario la (-)-3-(3,4-diidrossifenil)-L-alanina (levodopa) precursore della dopamina, penetra nel SNC, tramite il trasportatore per gli aminoacidi, dove è decarbossilata a dopamina. A livello periferico la levodopa viene rapidamente metabolizzata ad opera della dopa-decarbossilasi perciò solo una quantità ridotta di levodopa (1-3%) raggiunge il cervello e può agire a livello del SNC. Per tale motivo i farmaci che contengono levodopa sono associazioni della stessa e di inibitori della dopa-decarbossilasi (bensarazide e carbidopa), che riducono così il metabolismo periferico di levodopa e aumentano le concentrazioni disponibili a livello cerebrale (>10%).

I recettori dopaminergici del tipo D<sub>1</sub> si trovano nella "pars compacta" della substantia nigra e a livello presinaptico mentre i recettori D<sub>2</sub> sono localizzati a livello postsinaptico su neuroni striatali e presinapticamente su assoni della substantia nigra.

L'effetto terapeutico di questi farmaci, dipende soprattutto dalla stimolazione dei recettori D<sub>2</sub>, ma raggiunge l'optimum se stimola contemporaneamente i recettori D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>.

La levodopa è rapidamente assorbita dall'intestino tenue, l'assorbimento è influenzato dalla velocità di svuotamento gastrico, dal pH gastrico e il cibo ritarda la presenza di L-dopa nel plasma, raggiunge il picco plasmatico dopo 1-2 ore e presenta un'emivita di 1-3 ore.

I migliori risultati con levodopa si ottengono nei primi anni di trattamento, ciò è dovuto alla progressiva riduzione della dose di levodopa somministrata ai pazienti per evitare la comparsa di effetti collaterali.

Solo una piccolissima parte della L-dopa somministrata raggiunge il cervello, poiché la maggiore quantità viene rapidamente metabolizzata, a livello extracerebrale, da parte della dopa-decarbossilasi, per questo motivo la terapia con L-dopa è sempre associata a farmaci con azione inibitoria sull'enzima dopa-decarbossilasi, permettendo così, che una maggiore concentrazione di L-dopa possa raggiungere il cervello ed esplicare la sua azione antiparkinsoniana.

La somministrazione di questo farmaco può presentare effetti collaterali quali: anoressia, nausea e vomito, tachicardia, extrasistole, discinesie (soprattutto verificatesi dopo trattamento prolungato), ansia, depressione, agitazione, insonnia, allucinazioni, disturbi cardiovascolari, fluttuazioni della risposta e problemi comportamentali.

#### INTERAZIONI

La piridossina (vitamina B6) aumenta il metabolismo extracerebrale di levodopa riducendone drasticamente la dose disponibile a livello cerebrale e quindi terapeuticamente efficace.

### LEVODOPA+BENSERAZIDE(Madopar®)

#### USI CLINICI

Morbo di Parkinson. Parkinsonismo sintomatico (post-encefalitico, arteriosclerotico, tossico), escluso quello di origine medicamentosa.

#### MECCANISMO D'AZIONE

L'effetto terapeutico di questo farmaco, dipende soprattutto dalla stimolazione dei recettori D2, ma raggiunge l'optimum se stimola contemporaneamente i recettori D1 e D2. I recettori dopaminergici del tipo D1 si trovano nella "pars compacta" della substantia nigra e a livello presinaptico mentre i recettori D2 sono localizzati a livello postsinaptico su neuroni striatali e presinapticamente su assoni della substantia nigra. Inoltre l'inibitore della dopa-decarbossilasi(bensarazide) riduce il metabolismo periferico di levodopa e aumenta le concentrazioni disponibili a livello cerebrale.

#### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Madopar non deve essere somministrato in associazione con gli inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO). Viceversa, gli inibitori selettivi MAO-B, come la selegilina o la rasagilina, o inibitori selettivi MAO-A, come la moclobemide, non sono controindicati.

L'associazione di un inibitore MAO-A con un MAO-B equivale alla somministrazione di un inibitore non selettivo e quindi non deve essere prescritta in concomitanza con Madopar.

E' inoltre controindicato nelle malattie endocrine, renali, epatiche e cardiache gravemente scompenstate, nella fase acuta dell'infarto miocardico, nelle psicosi e psiconevrosi gravi, nel melanoma maligno (possibile attivazione da parte della levodopa) e lesioni cutanee sospette non diagnosticate, nel glaucoma ad angolo acuto. Non va somministrato a pazienti di età inferiore a 25 anni (a causa della incompletezza dello sviluppo scheletrico).

#### EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti indesiderati dovuti all'attività periferica della dopamina ed osservati in corso di terapia con levodopa risultano sensibilmente ridotti come frequenza e gravità con l'uso di Madopar.

Sono stati comunque segnalati alcuni effetti indesiderati quali: anemia emolitica, leucopenia e trombocitopenia transitorie; di conseguenza, come in tutti i trattamenti a lungo termine a base di levodopa, è necessario controllare periodicamente l'ematocrito e la funzionalità epatica e renale.

Inoltre:anoressia, agitazione, ansia, insonnia, allucinazioni, episodi di delirio e disorientamento temporale possono verificarsi soprattutto nei pazienti anziani e in quelli che abbiano già presentato tali sintomi in passato. La depressione può essere parte del quadro clinico nei pazienti con morbo di Parkinson e può insorgere anche nei pazienti trattati con Madopar.

Tra i pazienti trattati con dopamino-agonisti per il morbo di Parkinson, incluso Madopar, specialmente ad alti dosaggi, sono stati segnalati casi di sindrome patologica del gioco d'azzardo, incremento della libido e ipersessualità, generalmente reversibili con la riduzione o l'interruzione del trattamento. In qualche caso isolato sono stati riportati perdita o alterazione del gusto. In una fase più tardiva del trattamento, possono comparire movimenti involontari, di tipo coreiforme o atetosico. Nel corso di trattamenti prolungati possono insorgere anche fluttuazioni nella risposta terapeutica che comprendono episodi di congelamento, deterioramento di fine dose e il fenomeno "on-off". Tutti questi effetti secondari sono legati alla posologia e scompaiono o si riducono sensibilmente diminuendo le dosi, mentre l'interruzione del farmaco è una misura solo raramente necessaria. Se, in seguito a questi provvedimenti, la risposta al trattamento divenisse insoddisfacente, si dovrà tentare un nuovo aumento della dose o la ripresa della terapia in caso di sospensione. Madopar può provocare sonnolenza, ipotensione ortostatica. I disturbi ortostatici di solito migliorano con la riduzione del dosaggio. Nausea, vomito e diarrea sono stati riscontrati durante il trattamento con Madopar. Effetti indesiderati a livello gastrointestinale, che possono presentarsi soprattutto durante le prime fasi del trattamento, si possono limitare considerevolmente somministrando Madopar al momento dei pasti e, in ogni caso, con qualche cibo o bevanda; è inoltre indicato raggiungere la dose ottimale del farmaco in modo graduale. In rari casi si sono verificate reazioni cutanee di tipo allergico, come prurito ed eruzioni. Può comparire una colorazione rossastra delle urine, che tendono a scurirsi con il tempo. La tolleranza di Madopar è identica a quella osservata per la levodopa somministrata da sola. Non parlando di assuefazione nel senso stretto della parola si è constatato dopo vari anni di trattamento continuativo con Madopar una diminuzione dell'efficacia terapeutica del prodotto. Allo stato attuale delle conoscenze si ritiene che questa riduzione di efficacia non debba attribuirsi ad una perdita di attività di Madopar, bensì all'evoluzione del morbo di Parkinson.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Questo farmaco è assolutamente controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non praticino una contraccezione adeguata.

Dal momento che non è chiaro se la benserazide sia in grado di passare nel latte materno o meno, le madri che necessitano di un trattamento con Madopar non dovrebbero allattare, poiché non si può escludere il rischio di malformazioni scheletriche nei lattanti ed è pertanto prudente ricorrere all'allattamento artificiale.

#### INTERAZIONI

##### -Agonisti DA

La somministrazione concomitante a quella di altri farmaci come gli agonisti della dopamina è possibile, ma bisogna tenere conto della potenziale intensificazione tanto degli effetti terapeutici che di quelli indesiderati. Può essere necessario ridurre il dosaggio del Madopar o dell'altro farmaco.

##### -Alotano

si deve interrompere la somministrazione di Madopar tra 12 e 48 ore prima di un intervento chirurgico che richieda anestesia generale con alotano, poiché potrebbero verificarsi fluttuazioni della pressione arteriosa e/o aritmie.

##### -Amantadina

La somministrazione concomitante a quella di altri farmaci come l'amantadina è possibile, ma bisogna tenere conto della potenziale intensificazione tanto degli effetti terapeutici che di quelli indesiderati. Può essere necessario ridurre il dosaggio del Madopar o dell'altro farmaco.

##### -Anticolinergici

La somministrazione concomitante a quella di altri farmaci come gli anticolinergici è possibile, ma bisogna tenere conto della potenziale intensificazione tanto degli effetti terapeutici che di quelli indesiderati. Può essere necessario ridurre il dosaggio del Madopar o dell'altro farmaco.

#### -Antiacidi

La somministrazione concomitante degli antiacidi con Madopar capsule a rilascio prolungato riduce l'assorbimento della levodopa del 32%.

#### -Anti-MAO

Gli inibitori della MAO irreversibili e non selettivi non vanno associati a Madopar; il trattamento con quest'ultimo non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 2 settimane dalla sospensione degli anti-MAO irreversibili e non selettivi, altrimenti è probabile che compaiano effetti indesiderati (crisi ipertensive).

E' possibile prescrivere inibitori selettivi delle MAO-B, come la selegilina e la rasagilina e inibitori selettivi delle MAO-A, come la moclobemide, ai pazienti in trattamento con Madopar; si raccomanda di modificare la posologia della levodopa in base alle necessità del singolo paziente, in termini di efficacia e di tollerabilità. L'associazione di un inibitore MAO-A con un MAO-B equivale alla somministrazione di un inibitore non selettivo e quindi non deve essere prescritta in concomitanza con Madopar.

#### -Inibitori delle COMT

Quando si inizia un trattamento adiuvante con un inibitore delle COMT, può essere necessario ridurre la posologia del Madopar.

#### -Levodopa

La contemporanea assunzione di levodopa e Madopar va effettuata sotto controllo medico in quanto la levodopa somministrata aggiuntivamente potrebbe risultare anch'essa potenziata dalla benserazide con conseguente rischio di sovradosaggio.

#### -Metoclopramide

La metoclopramide aumenta la velocità di assorbimento della levodopa

#### -Simpaticomimetici

Madopar non dovrebbe essere somministrato in associazione con farmaci simpaticomimetici (adrenalina, noradrenalina, isoproterenolo o anfetamine, in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico), in quanto l'attività di questi ultimi può risultare potenziata: in tale circostanza si richiede quindi l'adozione di misure prudenziali (controllo della funzione cardiocircolatoria, eventuale riduzione della dose dei simpaticomimetici).

#### -Solfato ferroso

Il solfato ferroso riduce la concentrazione plasmatica massima e l'AUC della levodopa del 30-50%. Le modificazioni di tipo farmacocinetico osservate durante il trattamento concomitante con il solfato ferroso risultano clinicamente evidenti in alcuni, ma non in tutti i pazienti.

#### -Triesifenilide

La somministrazione concomitante del farmaco anticolinergico triesifenidile cloridrato con Madopar riduce la velocità, ma non l'entità, dell'assorbimento della levodopa. Il triesifenidile cloridrato somministrato insieme a Madopar a rilascio prolungato non modifica la farmacocinetica della levodopa.

#### -Vitamina B6

A dosi medie o elevate non va somministrata insieme a Madopar in quanto antagonizza gli effetti della levodopa: questa attività antagonista non ha significato clinico nel caso di vitamina B6 a basse dosi, come quelle contenute in preparati polivitaminici.

La levodopa può alterare i risultati dei test di laboratorio relativi alle catecolamine, alla creatinina, all'acido urico e alla glicemia.

L'effetto terapeutico di Madopar si riduce se il farmaco viene assunto in concomitanza con un pasto ricco di proteine.

## LEVODOPA+CARBIDOPA(Sinemet®)

### USI CLINICI

Sinemet è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson idiopatica ed in particolare per ridurre le "fasi off" in pazienti già trattati con associazioni di levodopa/inibitori della decarbossilasi o con levodopa da sola e che abbiano manifestato oscillazioni nella sintomatologia motoria.

### MECCANISMO D'AZIONE

L'effetto terapeutico di questo farmaco, dipende soprattutto dalla stimolazione dei recettori D2, ma raggiunge l'optimum se stimola contemporaneamente i recettori D1 e D2. I recettori dopaminergici del tipo D1 si trovano nella "pars compacta" della substantia nigra e a livello presinaptico mentre i recettori D2 sono localizzati a livello postsinaptico su neuroni striatali e presinapticamente su assoni della substantia nigra. Inoltre l'inibitore della dopa-decarbossilasi(carbidopa) riduce il metabolismo periferico di levodopa e aumenta le concentrazioni disponibili a livello cerebrale.

### CONTROINDICAZIONI

Sinemet è controindicato in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi (levodopa e carbidopa) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Sinemet non deve essere somministrato nei casi in cui è controindicata la somministrazione di amine simpatico mimetiche. E' controindicato nel glaucoma ad angolo stretto e nella fase acuta dell'infarto del miocardio.

Inibitori delle monoaminossidasi (eccetto bassi dosaggi di inibitori selettivi delle monoaminossidasi B) e Sinemet a rilascio modificato non devono essere somministrati contemporaneamente. La terapia con questi inibitori deve essere interrotta almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con sinemet a rilascio modificato.

Sinemet a rilascio modificato non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni. Poichè la levodopa può attivare un melanoma maligno, non deve essere usata in pazienti con lesioni cutanee sospette la cui natura non sia stata accertata o con un'anamnesi di melanoma.

### EFFETTI INDESIDERATI.

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato la discinesia (una forma di movimenti involontari anormali). Con Sinemet a rilascio modificato è stata osservata una maggiore incidenza di discinesia che con Sinemet compresse a causa della sostituzione della "fase off" (che è ridotta con Sinemet a rilascio modificato) con la "fase on" (che è talvolta accompagnata da discinesia). Altri effetti indesiderati frequenti sono: nausea, allucinazioni, confusione, capogiri, corea, secchezza delle fauci.

Effetti indesiderati meno frequenti sono: disturbi dell'attività onirica, distonia, sonnolenza inclusa molto raramente eccessiva sonnolenza diurna e episodi di attacchi di sonno improvviso, insonnia, depressione, astenia, vomito e anoressia.

Inoltre: dolore toracico, sincope, palpitazione, effetti ortostatici inclusi episodi ipotensivi, stipsi, diarrea, dispepsia, dolore gastrointestinale, saliva scura, angioedema, orticaria, prurito e perdita di peso.

Si possono verificare: sindrome neurolettica maligna, agitazione, ansietà, diminuzione dell'acuità mentale, parestesia, disorientamento, stanchezza, cefalea, disordini extrapiramidali e del movimento, facilità a cadere, anomalie dell'andatura, crampi muscolari, fenomeno on-off, aumento della libido, episodi psicotici incluse delusioni e ideazione paranoide, dispnea, vampate, alopecia, rash, sudore scuro, visione offuscata, urina scura

Sindrome patologica (compulsiva) del gioco d'azzardo.

Altri effetti che si possono verificare sono: disturbi cardiaci, ipertensione, flebite, bocca amara, scialorrea, disfagia, bruxismo, singhiozzo, emorragia gastrointestinale, flatulenza, sensazione di bruciore della lingua, sviluppo di ulcera duodenale, leucopenia, anemia emolitica e non emolitica, trombocitopenia e agranulocitosi, atassia, intorpidimento, aumento del tremore delle mani, spasmo muscolare, blefarospasmo, trisma, attivazione di una sindrome di Horner latente, euforia e demenza,

depressione con tendenze al suicidio, diplopia, pupille dilatate, crisi oculogire, ritenzione urinaria, incontinenza urinaria e priapismo.

Preparazioni a base di carbidopa-levodopa possono causare una reazione di falsa positività per i corpi chetonici urinari quando si utilizza un test con striscia reattiva per la determinazione della chetonuria. Questa reazione non verrà alterata dalla bollitura del campione urinario. Si possono avere test di falsa negatività quando si utilizzano metodiche della glucosio-ossidasi per la ricerca del glucosio nelle urine.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

E' consigliabile non somministrarlo in gravidanza e durante l'allattamento.

#### INTERAZIONI

-Agenti antipertensivi

si è verificata ipotensione posturale sintomatica quando associazioni di levodopa/inibitore della carbossilasi sono state somministrate a pazienti in trattamento con alcuni farmaci antipertensivi.

Quando si inizia la terapia con Sinemet può essere richiesto, quindi, un aggiustamento del dosaggio del farmaco antipertensivo.

-Antagonisti D2

(es., fenotiazine, butirrofenoni e risperidone) e l'isoniazide possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa.

-Anticolinergici: gli anticolinergici possono interferire sull'assorbimento del farmaco e quindi sulla risposta del paziente.

-Antidepressivi

sono stati riportati raramente casi di reazioni indesiderate, comprendenti ipertensione e discinesia, derivanti dall'uso concomitante di antidepressivi triciclici e associazioni carbidopa/levodopa.

-Antipsicotici

possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa.

-Cibo

Dato che la levodopa compete con alcuni aminoacidi, il suo assorbimento può essere compromesso in alcuni pazienti che assumono un'elevata quantità di proteine con la dieta.

-Fenitoina

E' stato riportato che gli effetti benefici della levodopa nella malattia di Parkinson possono essere contrastati dalla fenitoina e dalla papaverina. I pazienti che prendono questi farmaci insieme a Sinemet a rilascio modificato devono essere attentamente controllati in relazione ad una perdita della risposta terapeutica.

-Ferro

Gli studi dimostrano una riduzione della biodisponibilità della carbidopa e/o levodopa quando viene ingerita con solfato ferroso o gluconato ferroso.

#### AGONISTI DOPAMINERGICI

A livello cerebrale i parkinsoniani presentano una perdita massiva degli enzimi che sintetizzano la dopamina, perciò, farmaci con azione sui recettori dopaminergici, mostrano attività terapeutica soprattutto se somministrati con la levodopa.

## **BROMOCRIPTINA**(Parlodel®)

### USI CLINICI

Morbo di Parkinson idiopatico, arteriosclerotico, post-encefalitico.

La bromocriptina è anche indicato in pazienti la cui risposta terapeutica alla levodopa va esaurendosi, e nei casi in cui la comparsa del fenomeno "on-off" limita il successo della terapia con levodopa.

### MECCANISMO D'AZIONE

Derivato dell'ergot, agonista dopaminergico attivo principalmente sui recettori D2, con effetti dopamino-mimetici e minori proprietà di antagonista alfa-adrenergico. Somministrata per via orale in dosi crescenti, tali da raggiungere la dose ottimale nell'arco di 1-2 mesi.

### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità alla bromocriptina, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri alcaloidi della segale cornuta. Ipertensione incontrollata, ipertensione gravidica, post-partum ed in corso di puerperio. Coronaropatie ed altre condizioni cardiovascolari gravi. Sintomi o storia di gravi disturbi psichici

### EFFETTI INDESIDERATI

<b>Molto rari</b>	<b>Rari</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Comuni</b>
Vizio del gioco	Disturbi psicotici	Confusione	Cefalea
Sonno improvviso	insonnia	Allucinazioni	Torpore
Pallore delle dita	Sonnolenza	Discinesia	Vertigini
Sindrome neurolettica maligna	Parestesia	Ipotensione	Congestione nasale
	Visione offuscata	Secchezza delle fauci	Stipsi
	Tinnito	Reazioni allergiche	Vomito
	Tachicardia	Perdita di capelli	
	Aritmia	Crampi alle gambe	
	Fibrosi pleurica	Affaticabilità	
	Ulcera GI		
	Edema periferico		

### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il farmaco non dovrebbe essere interrotto quando la gravidanza è stata confermata, a meno che ci sia una motivazione medica per la continuazione della terapia. Non è stato osservato un aumento di incidenza di aborti conseguentemente all'interruzione di terapia. L'esperienza clinica indica che, somministrato durante la gravidanza, non ne influenza negativamente l'andamento e l'esito.

Poiché inibisce la lattazione, non deve essere assunto da madri che desiderano allattare al seno.

### INTERAZIONI

-Alcool

La tollerabilità al trattamento può essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di alcool

-Antagonisti DA

Poiché la bromocriptina esercita il suo effetto terapeutico stimolando i recettori centrali della dopamina, gli antagonisti della dopamina come gli antipsicotici (fenotiazine, butirrofenoni e tioxanteni), ma anche la metoclopramide ed il domperidone possono ridurre la sua attività.

-Macrolidi

L'uso concomitante di eritromicina, iosamicina o altri antibiotici macrolidi, può aumentare i livelli plasmatici della bromocriptina.

Non si può escludere la possibilità di interazione tra bromocriptina e farmaci psico-attivi o ipotensivi.

Particolare cautela deve essere adottata in pazienti in trattamento con alcaloidi della segale cornuta o farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa in relazione ad un possibile effetto potenziante.

La bromocriptina è contemporaneamente un substrato ed un inibitore del citocromo P3A4. Deve quindi essere adottata cautela quando si somministrano farmaci che sono forti inibitori e/o substrati di questo enzima (antimicotici azolinici, inibitori della proteasi HIV).

## **PERGOLIDE**(Nopar®)

### USI CLINICI

La pergolide è indicata come terapia di seconda linea in pazienti intolleranti alla terapia con farmaci non derivati dall'ergotamina o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa (in associazione con un inibitore periferico della decarbossilasi) nel trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson. Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico specialista.

Quando si ritiene opportuno un trattamento con un farmaco dopamino agonista,

Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere controllato periodicamente tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e di valvulopatia.

### MECCANISMO D'AZIONE

Derivato dell'ergot, la pergolide è agonista dopaminergico attivo sui recettori D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, con effetti dopamino-mimetici e minori proprietà di antagonista alfa-adrenergico.

### CONTROINDICAZIONI

Pazienti con ipersensibilità alla pergolide, a uno qualsiasi degli eccipienti, agli alcaloidi della segale cornuta o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Storia clinica di fibrosi.

Evidenza anatomica di valvulopatia cardiaca a qualunque livello valvolare. Gravidanza accertata o presunta. La pergolide mesilato nei soggetti affetti da porfiria acuta non deve essere somministrata poichè può provocare crisi di tale malattia.

### EFFETTI INDESIDERATI

<b>Molto rari</b>	<b>Rari</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Comuni</b>
Sindrome neurolettica maligna	Edema periferico	Secchezza delle fauci	Congestione nasale
Sonno improvviso	Visione offuscata	Allucinazioni	Vomito
Pallore delle dita	Sonnolenza	Perdita di capelli	Cefale
Vizio del gioco	Aritmia	Ipotensione	Torpore
	Ulcera GI	Confusione	Stipsi
	Disturbi psicotici	Reazioni allergiche	Vertigini
	Tachicardia	Discinesia	
	Parestesia	Crampi alle gambe	
	Fibrosi pleurica	Affaticabilità	
	Tinnito		

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

L'uso della pergolide è controindicato durante la gravidanza.

Il meccanismo di azione della pergolide fa supporre un'interferenza con l'allattamento.

Poichè molti farmaci sono escreti nel latte materno e, potenzialmente, si potrebbero verificare nel lattante effetti indesiderati gravi da pergolide mesilato, il medico dovrà decidere se far interrompere l'allattamento o la terapia, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

## INTERAZIONI

-Antagonista DA

I farmaci dopamino antagonisti come i neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxantine) o la metoclopramide non dovrebbero essere somministrati in associazione con la pergolide (dopamino agonista) poichè possono diminuirne l'efficacia.

-Warfarin

Dato che la pergolide si lega per circa il 90% alle proteine plasmatiche, si consiglia attenzione alla somministrazione concomitante di altri farmaci che possono interferire con il legame sieroproteico. Quando questi due farmaci sono prescritti in associazione, si deve controllare accuratamente la funzione coagulativa e, se necessario, si dovrebbe riaggiustare il dosaggio. Per il rischio di ipotensione ortostatica e/o ipotensione marcata in pazienti in trattamento con pergolide, si dovrebbe porre molta attenzione alla contemporanea assunzione di farmaci antipertensivi.

## PRAMIPEXOLO (Mirapexin®)

### USI CLINICI

E' efficace nella cura del Parkinson lieve in monoterapia e nel Parkinson grave in associazione con levodopa. Migliora la sintomatologia affettiva e sembra avere un effetto neuro protettore, indicato inoltre nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico

### MECCANISMO D'AZIONE

Il pramipexolo è un agonista dopaminergico e mostra affinità per i recettori D3

### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno degli eccipienti.

### EFFETTI INDESIDERATI

Effetti indesiderati: comportamento alterato, sogni anomali, stato confusionale, costipazione, senso di instabilità, delirio, discinesia, fatica, allucinazioni, cefalea, ipercinesia, ipotensione, aumento di appetito, insonnia, alterazioni della libido, nausea, edema periferico, paranoia, gioco d'azzardo patologico, sonnolenza, episodi di sonno ad esordio improvviso, aumento di peso.

Le reazioni avverse più comuni sono: nausea, allucinazioni, allucinazioni visive, cefalea, edema periferico, discinesia, costipazione, fatica, sonnolenza, stato confusionale.

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il pramipexolo è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre.

Non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto. Poichè il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.

Non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

## INTERAZIONI

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima.

Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine

plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione..

-Alcool

A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono farmaci sedativi o alcool in associazione a pramipexolo

-Amantadina

L'amantadina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali.

Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina e la amantadina, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci.

Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a pramipexolo si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

-Antipsicotici

La co-somministrazione di farmaci antipsicotici con il pramipexolo dovrebbe essere evitata.

-Cimetidina

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali.

Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina e la amantadina, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci.

Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a pramipexolo si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

-Levodopa

Quando pramipexolo è somministrato in associazione con levodopa si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di tenere costante la dose degli altri farmaci antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di pramipexolo.

## **ROPIRINOLO**(Requip®)

### USI CLINICI

E' efficace in monoterapia per la cura del Parkinson lieve ed in cosomministrazione con la levodopa contro il Parkinson grave.

### MECCANISMO D'AZIONE

Il ropirino è un agonista dei recettori dopaminergici di tipo D2.

### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al ropirino o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Insufficienza renale grave e insufficienza epatica.

## EFFETTI INDESIDERATI

Molto rari	Rari	Non comuni	Comuni	Molto comuni
Aumento enzimi epatici	Impulso al gioco d'azzardo	Stato di confusione	Dolore addominale	Nausea
Reaz. epatiche		Delirio	Confusione	Sonnolenza
		Paranoia	Allucinazioni	Sincope
		Sonnolenza	Vertigini	Discinesia
		Sonno improvviso	Bruciore gastrico	
		Ipotensione		
		Edema degli arti inferiori		

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

L'uso di ropinirolo è controindicato durante la gravidanza.

In caso di accertata gravidanza durante terapia con ropinirolo, si rende necessario il parere dello specialista.

Il ropinirolo può inibire la lattazione; il trattamento con ropinirolo è controindicato durante l'allattamento.

## INTERAZIONI

-Ciprofloxacina

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450, isoenzima CYP1A2.

Uno studio farmacocinetico (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) in pazienti parkinsoniani ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C<sub>max</sub> e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale 2 - 6 rischio di eventi avversi.

Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia qualora farmaci noti come inibitori di CYP-1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

-Estrogeni

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con alti dosaggi di estrogeni.

Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (HRT) ropinirolo può essere somministrato secondo i normali schemi terapeutici; se invece tale terapia viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo, i dosaggi di quest'ultimo potrebbero richiedere eventuali aggiustamenti, in funzione della risposta clinica.

## **APOMORFINA**(Apofin®, Apofin stylo®, Uprima®)

### USI CLINICI

Viene solitamente somministrata per curare gli episodi "off" dei soggetti parkinsoniani. Trattamento al bisogno delle fluttuazioni motorie resistenti alla terapia con levodopa e altri dopamino-agonisti, in pazienti affetti da Morbo di Parkinson (fenomeno on-off).

### MECCANISMO D'AZIONE

L'apomorfina è un agonista dopaminergico somministrabile per via sottocutanea, con una forte affinità per i recettori D4, minore per i D2, D3, D5 e molto bassa per i D1.

#### CONTROINDICAZIONI

La somministrazione di apomorfina è controindicata in pazienti con depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale, in pazienti allergici alla morfina od ai suoi derivati. Il farmaco non deve essere inoltre somministrato in pazienti che hanno manifestato disturbi neuropsichici (confusione mentale, allucinazioni visive, psicosi acute e croniche), in pazienti in cui sono insorte severe discinesie od ipotonia dopo trattamento con levodopa, in pazienti affetti da demenza di origine degenerativa e vascolare ed in pazienti con insufficienza epatica.

#### EFFETTI INDESIDERATI

Nel sito d'iniezione possono manifestarsi prurito, reazioni infiammatorie locali e noduli sottocutanei, prevalentemente di grado lieve-moderato; in pazienti trattati cronicamente con alti dosaggi di apomorfina possono comparire aree eritematose, doloranti, indurite od ulcerate. Bisogna porre particolare attenzione che eventuali ulcerazioni non diventino infette. Raramente questi reperti infiammatori locali hanno comportato la sospensione della terapia.

Durante i periodi di mobilità (fase "on"), è possibile in alcuni pazienti l'insorgenza di discinesie farmaco-correlate talvolta severe e che potrebbero comportare la sospensione del farmaco.

Si possono verificare: confusione mentale transitoria, allucinazioni visive, sonnolenza. La sonnolenza tende spontaneamente a risolversi nel corso delle prime settimane di trattamento.

Raramente è stata osservata ipotensione posturale.

E' stata osservata insorgenza di eosinofilia in alcuni pazienti presumibilmente in relazione alla reazione infiammatoria sottocutanea. La somministrazione associata di apomorfina e Levodopa ha causato episodicamente insorgenza di anemia emolitica auto-immune con positività del test di Coombs; è consigliabile uno screening mirato all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli periodici.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

#### INTERAZIONI

Farmaci che interferiscono con i meccanismi centrali monoaminergici quali la reserpina, la tetrabenazina, la metoclopramide, i neurolettici (fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni), le amfetamine e la papaverina non dovrebbero essere somministrati contemporaneamente ad apomorfina.

### **CABERGOLINA**(Cabaser®)

#### USI CLINICI

E' indicato nel trattamento dei disturbi e dei sintomi del Morbo di Parkinson, sia in monoterapia nei pazienti di nuova diagnosi sia in associazione alla terapia con levodopa/inibitore della dopadecarbossilasi in pazienti parkinsoniani.

#### MECCANISMO D'AZIONE

E' un derivato dell'ergot ad azione dopaminergica con un potente e prolungato effetto agonista dei recettori D2 dopaminergici.

Attraverso la stimolazione diretta dei recettori D2 dopaminergici presenti sulle cellule lattotroiche ipofisarie, nei ratti il composto diminuisce la secrezione della prolattina.

Oltre a ciò, esercita un effetto dopaminergico centrale attraverso la stimolazione del recettore D2.

L'effetto è rapido (entro 3 ore dalla somministrazione) e persistente (fino a 7-28 giorni).

#### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità anche presunta agli alcaloidi dell'ergot, gravidanza.

## EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi più frequenti sono: discinesia e/o ipercinesia, allucinazioni e/o confusione, nausea e/o vomito e/o dispepsia e/o gastrite, vertigini e ipotensione, effusioni pleuriche sintomatiche/fibrosi. Disturbi del sonno.

## GRAVIDANZA

Sono stati osservati tre casi di anomalie congenite (sindrome di Down, idrocefalo, malformazioni degli arti inferiori) che hanno portato ad un aborto terapeutico e tre casi di anomalie minori in nati vivi.

Si raccomanda come misura precauzionale che le donne che desiderano concepire interrompano l'assunzione di cabergolina almeno un mese prima per prevenire una possibile esposizione fetale al farmaco.

Se il concepimento dovesse avvenire durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena si venga a conoscenza della gravidanza in atto.

Poiché non si hanno informazioni sull'escrezione del farmaco nel latte materno, alle donne in trattamento dovrebbe essere consigliato di non allattare.

Ciò è valido anche per i casi in cui il trattamento con il farmaco non abbia inibito o soppresso la lattazione.

## INTERAZIONI

### -Dopamino agonisti

Studi clinici condotti in pazienti parkinsoniani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche con L-dopa o selegilina. L'uso concomitante di altri farmaci, particolarmente di altri antiparkinson non dopaminoagonisti, non sembra essere associato a interazioni che modificano la tollerabilità e l'efficacia della cabergolina. Sebbene non ci siano informazioni su eventuali interazioni tra cabergolina e altri alcaloidi dell'ergot, si raccomanda di non usare cabergolina in associazione con questi farmaci nel trattamento a lungo termine. Poiché la cabergolina esercita il proprio effetto terapeutico con una stimolazione diretta dei recettori dopaminergici, non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con attività dopaminoantagonista (quali fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) dal momento che ciò potrebbe ridurre l'effetto terapeutico di cabergolina.

### -Macrolidi

Per analogia con altri derivati dell'ergot, cabergolina non deve essere usato in associazione con antibiotici macrolidi (es. eritromicina) in quanto si potrebbe avere un aumento della biodisponibilità sistemica e anche degli effetti collaterali.

## LISURIDE (Dopergin®)

### USI CLINICI

Utilizzato contro tutte le forme del morbo di Parkinson (ad eccezione del Parkinson neurolettogeno). In questa affezione migliora od elimina il tremore, la rigidità, l'ipocinesia e la discinesia.

### MECCANISMO D'AZIONE

Il lisuride maleato acido è una sostanza dotata di spiccata attività dopaminergica.

### CONTROINDICAZIONI

Gravi disturbi circolatori periferici ed insufficienza coronarica, gravidanza, in pazienti affetti da psicosi si dovrà usare cautela.

### EFFETTI INDESIDERATI

Lisuride è associata a sonnolenza. All'inizio della terapia possono manifestarsi occasionalmente leggera nausea, vertigini e raramente vomito, che non necessitano di trattamento.

In casi isolati può provocare un repentino calo pressorio. Nei soggetti parkinsoniani trattati con

posologie elevate possono verificarsi: demenza, confusione mentale, allucinazioni visive ed altri sintomi psicotici che sono, comunque, reversibili e dominabili mediante riduzione della posologia. Specie nei pazienti con morbo di Parkinson, un aumento della posologia fino ai più elevati livelli può provocare turbe del sonno ed affaticamento durante il giorno.

#### GRAVIDANZA

La gravidanza costituisce una controindicazione all'uso della lisuride. In una donna che allatta, l'opportunità di somministrare lisuride per una indicazione diversa dall'inibizione dell'allattamento è da valutare con cura dal momento che il farmaco determina la soppressione della lattazione.

#### INTERAZIONI

-Dopamino agonisti

farmaci agonisti della dopamina (aloperidolo, sulpiride, metoclopramide, ecc.) possono ridurre l'attività della lisuride.

-Antiepilettici

Gli antiepilettici e gli psicofarmaci possono potenziare l'effetto della lisuride.

### **DIIDROERGOCRIPTINA**(Daverium®)

#### USI CLINICI

Morbo di Parkinson, iperprolattinemia.

#### MECCANISMO D'AZIONE

Presenta attività neuro protettiva. L'alfa-diidroergocriptina mesilato è un alcaloide diidrogenato della segale cornuta che ha recentemente dimostrato di possedere, oltre ad un'attività dopamino-agonista, anche un'attività neuroprotettiva. L'azione neuroprotettiva si esplica attraverso un'azione diretta della diidroergocriptina sul contenuto intracerebrale di glutatione ridotto, importante fattore endogeno di protezione (scavenger) contro la citotossicità dei radicali liberi dell'ossigeno altamente reattivi.

Tali radicali liberi si formano sia per effetto dell'invecchiamento cerebrale, che per effetto di stimolazione eccito-tossica, sia infine, per effetto diretto di tossine pro-ossidanti, tutti eventi i quali provocano una concomitante riduzione del contenuto di glutatione ridotto e dell'indice redox (glutazione ridotto/glutazione ossidato) cerebrale. Il trattamento protratto con diidroergocriptina induce un significativo incremento del glutatione ridotto cerebrale, attraverso un'attivazione degli enzimi antiossidanti, sia nel ratto anziano che nell'animale trattato con neuro tossine o con pro-ossidanti. In virtù di tale meccanismo la diidroergocriptina protegge dal danno neuronale indotto sia in modelli "in vitro" (invecchiamento o stimolo eccito-tossico) sia in modelli "in vivo" (invecchiamento, ischemia o neuro-tossine).

L'alfa-diidroergocriptina mesilato è dotata di elevata affinità per i recettori dopaminergici nei confronti dei quali ha una potente attività agonista sia nel sistema tubero-infundibolare o limbico che nel sistema nigro-striatale e per queste sue proprietà risulta particolarmente utile nel trattamento delle sindromi da carenza dopaminergica.

#### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti. Gravidanza accertata o presunta e nelle età pediatriche. In relazione al suo effetto inibitorio sulla secrezione latte, l'uso del prodotto è, inoltre, controindicato durante l'allattamento al seno.

#### EFFETTI INDESIDERATI

Diidroergocriptina e' associata a sonnolenza. Nel corso delle sperimentazioni cliniche alcuni soggetti hanno accusato nausea, vomito, gastralgia, pirosi, dispepsia, stipsi, vertigini, ipotensione, ipotensione ortostatica, lipotimia, astenia, sonnolenza, ansia, cefalea e tachicardia. Gli effetti

collaterali si manifestano in genere durante i primi giorni di terapia e sono generalmente transitori.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Diidroergocriptina è controindicato in gravidanza accertata o presunta.

In relazione al suo effetto inibitorio sulla secrezione latte, l'uso del prodotto è controindicato durante l'allattamento al seno

#### INTERAZIONE

Non si può escludere la possibilità di interazioni tra alfa-diidroergocriptina e farmaci psico-attivi o ipotensivi.

Particolare cautela deve essere adottata in pazienti in trattamento con altri alcaloidi della segale cornuta o farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa in relazione ad un possibile effetto potenziante.

### INIBITORI DELLA CATECOL-OSSI-METIL-TRANSFERASI (COMT)

#### ENTACAPONE(Comtan®)

##### USI CLINICI

Entacapone, in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato per il trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

##### MECCANISMO D'AZIONE

L'inibizione della dopa-decarbossilasi, dovuta ai farmaci, fa sì che aumentino in maniera compensatoria altre vie per metabolizzare la levodopa. Una di queste vie è l'attivazione delle COMT che aumentano i livelli plasmatici di 3-ossimetildopa (3-OMD) che a loro volta riducono la risposta terapeutica della levodopa competendo con le stesse in quanto presentano lo stesso meccanismo di trasporto attraverso la BEE. Per cui la cosomministrazione di levodopa e degli inibitori delle COMT, come l'entacapone, aumenterà la concentrazione di levodopa che giungerà a livello cerebrale e che potrà esplicare la sua efficacia terapeutica.

##### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Insufficienza epatica, feocromocitoma E' controindicato l'uso concomitante di entacapone e degli inibitori non selettivi delle monoamino- ossidasi (MAO-A e MAO-B, ad es. fenelzina, tranilcipromina).

E' controindicato l'uso concomitante di un inibitore selettivo delle MAO-A con un inibitore selettivo delle MAO-B in associazione ad entacapone.

##### EFFETTI INDESIDERATI

Le reazioni avverse più frequenti causate da entacapone sono legate all'aumento dell'attività dopaminergica e si verificano più comunemente all'inizio del trattamento.

La riduzione del dosaggio della levodopa diminuisce la gravità e la frequenza di tali reazioni.

Altre reazioni avverse rilevanti sono rappresentate da; nausea, vomito, dolori addominali, stitichezza e diarrea, le urine possono assumere una colorazione marrone-rossiccia a causa dell'entacapone, ma questo rappresenta un fenomeno innocuo.

<b>Molto rari</b>	<b>Rari</b>	<b>Frequenti</b>	<b>Molto frequenti</b>
Agitazione	Rash eritematoso	Insonnia	Discinesia
Anoressia	Rash maculopapuloso	Confusione	Nausea
Orticaria	Anomalia della funzionalità epatica	Peggioramento del parkinsonismo	Colorazione delle urine
Diminuzione di peso		Allucinazioni	Dolori addominali
		Distonia	
		Ipercinesia	
		Spossatezza	

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Entacapone non deve essere usato durante la gravidanza.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con entacapone.

## INTERAZIONI

Entacapone può essere usato con selegilina (inibitore selettivo MAO-B) ma la dose giornaliera di selegilina non deve superare i 10 mg.

Entacapone può formare chelati con il ferro nel tratto gastrointestinale.

Entacapone e le preparazioni a base di ferro devono essere assunti a distanza almeno di 2-3 ore.

Entacapone si lega al sito di legame II dell'albumina umana a cui si legano anche parecchi altri medicinali, inclusi diazepam e ibuprofene..

Considerando gli studi in vitro, non si prevedono spiazzamenti significativi a concentrazioni terapeutiche. A causa dell'affinità dimostrata in vitro nei confronti del citocromo P450 2C9, entacapone può potenzialmente interferire con i farmaci il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, quali ad esempio l'isomero S-warfarin.

Pertanto, nei pazienti in trattamento con warfarin, si raccomanda di effettuare i controlli del valore di INR quando si inizia la somministrazione di entacapone.

## **TOLCAPONE**(Tasmar®)

### USI CLINICI

L'uso di tolcapone è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT.

### MECCANISMO D'AZIONE

L'inibizione della dopa-decarbossilasi, dovuta ai farmaci, fa sì che aumentino in maniera compensatoria altre vie per metabolizzare la levodopa. Una di queste vie è l'attivazione delle COMT che aumentano i livelli plasmatici di 3-ossimetildopa (3-OMD) che a loro volta riducono la risposta terapeutica della levodopa competendo con le stesse in quanto presentano lo stesso meccanismo di trasporto attraverso la BEE. Per cui la cosomministrazione di levodopa e degli inibitori delle COMT, come il tolcapone, aumenterà la concentrazione di levodopa che giungerà a livello cerebrale e che potrà esplicare la sua efficacia terapeutica.

### CONTROINDICAZIONI

Il tolcapone è controindicato nei pazienti che presentino: segni di epatopatia o innalzamento degli enzimi epatici, discinesia grave, anamnesi positiva per il complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o per la rhabdmiolisi non traumatica o l'ipertermia, ipersensibilità al tolcapone o a uno qualsiasi degli eccipienti, feocromocitoma.

### EFFETTI INDESIDERATI

Il tolcapone causa aumento delle transaminasi perciò i pazienti con insufficienza epatica acuta devono evitarne la somministrazione (con segnalazione di casi letali), al contrario non si è verificata epatotossicità con entacapone

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

In gravidanza il tolcapone deve essere utilizzato solo se il potenziale vantaggio giustifica il rischio potenziale per il feto. Il tolcapone viene escreto nel latte materno. La sicurezza del tolcapone nei neonati non è nota, per cui le donne non devono allattare durante il trattamento.

#### INTERAZIONI

-Levodopa

In quanto inibitore delle COMT, si sa che il tolcapone aumenta la biodisponibilità della levodopa somministrata in contemporanea.

L'aumento della stimolazione dopaminergica che ne consegue può portare agli effetti indesiderati di tipo dopaminergico che si osservano dopo il trattamento con gli inibitori delle COMT.

Tra questi, i più comuni sono un aumento della discinesia, nausea, vomito, dolore addominale, sincope, disturbi relativi all'ortostatismo, stipsi, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazione. La levodopa è stata correlata con la sonnolenza e con attacchi di sonno improvviso.

In casi rarissimi sono stati segnalati improvvisi attacchi di sonno durante le attività quotidiane, a volte inconsapevoli o in assenza di segni di avvertimento.

I pazienti che hanno avuto sonnolenza e/o un attacco di sonno improvviso devono evitare di guidare o di utilizzare macchinari. Oltre a ciò si può prendere in considerazione una riduzione del dosaggio della levodopa o la conclusione del trattamento.

-Catecoli e altri farmaci metabolizzati dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT)

il tolcapone può influenzare la farmacocinetica dei farmaci metabolizzati dalle COMT. Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica del substrato delle COMT carbidopa.

-Benserazide

E' stata osservata un'interazione con la benserazide, che può portare a un aumento dei livelli della benserazide e del suo metabolita attivo.

L'entità dell'effetto dipende dal dosaggio della benserazide.

-Tolbutamide

-Warfarin

il tolcapone può interferire sul metabolismo di farmaci come la tolbutamide e il warfarin (la cui clearance è dipendente dal CYP2C9), a causa della sua affinità in vitro per il citocromo CYP2C9.

#### INIBITORI DELLE MONOAMINOSSIDASI (MAO)

Conosciamo due tipi di MAO, MAO A che metabolizza la noradrenalina e MAO B (quella di cui ci occuperemo) che metabolizza la dopamina.

**SELEGILINA** (Egibren®, Jumex®, Seledat®, Xilipar®)

#### USI CLINICI

Morbo di Parkinson e parkinsonismi sintomatici. Nelle fasi iniziali della malattia (parkinsonismo al primo stadio) la selegilina somministrata in monoterapia è clinicamente efficace nel migliorare l'invalidità dei pazienti e nel rallentare la progressione della malattia, ritardando significativamente la necessità di iniziare la terapia con levodopa. Il trattamento con selegilina in associazione a levodopa è particolarmente indicato nei pazienti che durante la terapia con dosaggi elevati di levodopa presentino fenomeni di "on-off", discinesie e acinesia.

#### MECCANISMO D'AZIONE

E' un inibitore della MAO B che agisce prevenendo e rallentando il catabolismo della dopamina, agendo, quindi, da potenziatore dell'effetto della levodopa di cui si potrà ridurre la dose da somministrare, questa cosomministrazione si usa in pazienti che mostrano fluttuazioni della risposta alla terapia con levodopa.

#### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto. Non deve essere impiegato nelle sindromi extrapiramidali non correlate a carenza di dopamina (tremore essenziale, corea di Huntington, ecc.).

#### EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati: insonnia, senso di vertigine o stordimento, cefalea, nausea e altri disturbi gastrointestinali, ipotensione, agitazione, insonnia, stato confusionale, allucinazioni, ipercinesie, nausea, anoressia ed altri disturbi gastroenterici, ipotensione, vertigini, cefalea, astenia.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il medico dovrà valutare attentamente l'opportunità di somministrare il prodotto in gravidanza in funzione del rapporto rischio/beneficio.

#### INTERAZIONI

Reserpina, papaverina e vitamina B6 (piridoxina) diminuiscono gli effetti della levodopa. La selegilina non dovrebbe essere assunta in pazienti già in trattamento con petidina o composti tricyclici per il rischio di sviluppare tossicità acuta

### **RASAGILINA**(Azilect®)

#### USI CLINICI

E' indicato nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

#### MECCANISMO D'AZIONE

E' un inibitore della MAO B che agisce prevenendo e rallentando il catabolismo della dopamina, agendo, quindi, da potenziatore dell'effetto della levodopa di cui si potrà ridurre la dose da somministrare, questa cosomministrazione si usa in pazienti che mostrano fluttuazioni della risposta alla terapia con levodopa.

#### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) o petidina (vedere paragrafo 4.5).

Attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio della terapia con inibitori delle MAO o petidina. L'uso di rasagilina è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave.

#### EFFETTI INDESIDERATI

<b>Non comuni</b>	<b>Comuni</b>	<b>Molto comuni</b>
Accidenti cerebrovascolari	Sindrome influenzale	Cefalea
Infarto del miocardio	Dermatite da contatto	Vomito
Confusione	Anoressia	Discinesia
Melanoma cutaneo	Artralgia	
	Leucopenia	
	Depressione	
	Vertigini	
	Rinite	

	Congiuntivite	
	Dispepsia	
	Urgenza urinaria	
	Dolore addominale	
	Costipazione	
	Distonia	

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

E' necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. I dati sperimentali indicano che rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e quindi potrebbe inibire la lattazione. Particolare attenzione dovrà essere prestata nella somministrazione del farmaco in donne in allattamento

## INTERAZIONI

### -Antidepressivi tricicli

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO così come con un altro inibitore selettivo delle MAO-B.

Data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si consiglia, quindi, di usare cautela in caso di trattamento con antidepressivi.

### -Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di rasagilina e ciprofloxacina (un inibitore di CYP1A2) ha prodotto un aumento dell'83% dell'AUC della rasagilina.

### -Destrometorfano

Sono state riferite interazioni farmacologiche in caso di uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano .

### -Entacapone

La somministrazione contemporanea di rasagilina ed entacapone ha determinato un aumento del 28% nella clearance orale di rasagilina.

### -Levodopa

Nei pazienti con malattia di Parkinson, in trattamento cronico con levodopa, quale farmaco di associazione, non è stato riportato alcun effetto clinico significativo di levodopa sulla clearance di rasagilina. Studi in vitro sul metabolismo hanno mostrato che il citocromo P4501A2 (CYP1A2) è il principale enzima responsabile del metabolismo di rasagilina.

### -MAO-inibitori

Rasagilina non deve essere somministrata in associazione con altri inibitori delle MAO poiché esiste il rischio di una inibizione non selettiva delle MAO con possibile insorgenza di crisi ipertensive.

### -Petidina

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO, così come un altro inibitore selettivo delle MAO-B.

E' controindicata la somministrazione concomitante di rasagilina e petidina.

### -Simpaticomimetici

Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali e farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina.

Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina.

L'uso concomitante di inibitori delle MAO, così come con un altro inibitore selettivo delle MAO-B e medicinali simpaticomimetici ha dato luogo a fenomeni di interazione farmacologica.

#### FARMACOVIGILANZA

Da studi effettuati si è dimostrato che il trattamento di parkinsoniani con rasagilina ha aumentato il rischio di eventi avversi (ADR) di scarsa gravità come: mal di schiena, naso faringite, artralgie, cefalea nel 4-6% dei pazienti trattati con dosi di rasagilina di 1 mg/die, sensibilmente modificata per somministrazione di 2mg/die dello stesso farmaco. Solo in 1 caso su 273 soggetti trattati con rasagilina in dose di 1 mg/die si è verificata una ADR seria, ossia la formazione di un melanoma nella 72esima settimana di trattamento.

#### FARMACI ANTICOLINERGICI

Nella terapia contro il Parkinson si utilizzano anche farmaci anticolinergici, antimuscarinici nello specifico, come prociclidina, orfenadrina, biperidene e triesifenilide. Essi agiscono migliorando il tremore e la rigidità del morbo di Parkinson ma non agiscono sulla bradicinesia.

#### **PROCICLIDINA**(Kemadrin®)

##### USI CLINICI

La prociclidina è indicata in tutte le forme del morbo di Parkinson: idiopatico, post-encefalitico ed arteriosclerotico.

##### MECCANISMO D'AZIONE

È un anticolinergico sintetico che blocca l'effetto eccitatorio della acetilcolina sul recettore muscarinico. Il morbo di Parkinson idiopatico è causato dalla degenerazione dei neuroni della substantia nigra, i cui assoni si proiettano ad inibire le cellule del corpo striato.

Il blocco della liberazione di dopamina dai terminali di queste fibre, ottenuto con farmaci neurolettici, produce un quadro clinico simile.

Le cellule del corpo striato ricevono anche afferenze colinergiche eccitatorie.

Si può ottenere remissione della sindrome Parkinsoniana o potenziando il sistema dopaminergico o bloccando l'afferenza colinergica.

La prociclidina esercita il suo effetto con una azione centrale di questo secondo tipo

##### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità nota verso il componente, glaucoma ad angolo stretto, ileo paralitico e tachicardia.

##### EFFETTI INDESIDERATI

I principali effetti collaterali sono quelli tipici dei farmaci anticolinergici.

Secchezza delle fauci, offuscamento della vista, midriasi, nausea, vomito e stitichezza sono i più comuni. Alle dosi più alte si possono verificare: vertigini, confusione mentale e allucinazioni. Gli effetti anticolinergici indesiderati possono essere facilmente eliminati riducendo il dosaggio.

##### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non si consiglia l'uso di prociclidina in gravidanza e durante l'allattamento.

##### INTERAZIONI

Non sono note.

##### FARMACOVIGILANZA

In pazienti che presentano glaucoma ad angolo aperto, malattie GI od ipertrofia prostatica sarebbe meglio evitare la somministrazione di questi farmaci.

## **ORFENADRINA**(Disipal®)

### USI CLINICI

Viene utilizzata contro la malattia e sindrome di Parkinson e contro gli effetti collaterali e sindrome extrapiramidale da neurolettici.

### MECCANISMO D'AZIONE

E' dotata di una potente attività anticolinergica che si esplica prevalentemente a livello diencefalico.

### CONTROINDICAZIONI

Glaucoma, ipertrofia prostatica, ostruzione intestinale o ritenzione urinaria da cause varie, ulcera peptica stenosa, cardiospasma, miastenia grave, anamnesi di ipersensibilità verso il farmaco.

### EFFETTI INDESIDERATI

Secchezza delle fauci e disturbi dell'accomodamento, sonnolenza, stordimento. Tali disturbi scompaiono spontaneamente o riducendo la posologia. A dosi elevate possono invece osservarsi altri sintomi, quali tachicardia, astenia, nausea, vomito, cefalea, vertigini, stipsi, reazioni di ipersensibilità, prurito, allucinazioni, tremori, aumento della tensione oculare.

Occasionalmente, specie in soggetti anziani, si possono verificare confusione mentale e disorientamento.

### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Durante la gravidanza e l'allattamento al seno è consigliabile una certa cautela e conviene valutare i rischi eventuali con il beneficio atteso. Pertanto, l'impiego di orfenadrina deve essere stabilito dal medico nei casi di effettiva necessità.

### INTERAZIONI

-Psicofarmaci

l'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

-Destropropossifene

Con l'uso concomitante di orfenadrina e destropropossifene è stato riportato aumento della tossicità reciproca. Pertanto in tale caso ridurre il dosaggio o interrompere la somministrazione di uno dei due farmaci.

## **BIPERIDINE**(Akineton®)

### USI CLINICI

Viene utilizzato per il trattamento coadiuvante di tutte le forme di parkinsonismo (morbo di Parkinson, sindrome parkinsoniana post-encefalitica, sindrome parkinsoniana arteriosclerotica, sindrome extrapiramidale da neurolettici).

### MECCANISMO D'AZIONE

Ha una spiccata azione anticolinergica centrale che si distingue nel suo meccanismo d'azione dagli altri farmaci antiparkinsoniani di sintesi. Tale proprietà farmacologica trova utile applicazione in clinica nel risolvere specificatamente la rigidità muscolare conseguente a disregolazione del sistema extrapiramidale. A differenza della L-Dopa, la biperidina, grazie al suo antagonismo per l'acetilcolina a livello centrale, esplica un'azione inibitrice molto pronunciata sugli effetti collaterali di tipo extrapiramidale determinati da terapie con psicofarmaci (specialmente neurolettici).

### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri componenti del medicinale. Glaucoma acuto, stenosi meccanica del tratto gastrointestinale, megacolon, atonia intestinale e sindromi da ritenzione urinaria. Controindicato in età pediatrica

### EFFETTI INDESIDERATI

Può dar luogo a secchezza delle fauci e disturbi dell'accomodazione, visione indistinta, ipertensione oculare, costipazione, disturbi della minzione, che sono tuttavia molto rari.

Questi effetti possono essere eliminati con la riduzione della dose somministrata. In qualche caso si possono presentare anche senso di stanchezza, torpore e vertigini, eventualmente anche accelerazione del polso.

Queste manifestazioni scompaiono spesso dopo un certo tempo, senza variare la dose.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

se ne sconsiglia l'uso in gravidanza e nelle donne che allattano

#### INTERAZIONI

-Chinidina

La contemporanea assunzione di chinidina può potenziare l'effetto anticolinergico, specialmente per quanto riguarda la conduzione atrioventricolare cardiaca.

-Levodopa

La somministrazione simultanea di L- Dopa e biperidina può accentuare la discinesia.

-Metoclopramide

L'azione della metoclopramide e di farmaci simili sul tratto gastrointestinale è antagonizzata da biperidina.

La somministrazione di biperidina in combinazione con altri farmaci psicotropi anticolinergici, farmaci antiparkinsoniani e antispastici può potenziare gli effetti collaterali centrali e periferici.

### **TRISIFENILIDE**(Artane®)

#### USI CLINICI

E' indicato per il trattamento del parkinsonismo e del morbo di Parkinson postencefalitico.

Esso è efficace in un'alta percentuale di pazienti e riduce sia il tremore che la rigidità. Diminuisce anche la scialorrea che si accompagna al morbo di Parkinson.

#### MECCANISMO D'AZIONE

Il farmaco è caratterizzato da una spiccata azione anticolinergica centrale e da effetti anticolinergici periferici meno marcati di quelli indotti dall'atropina.

#### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità individuale accertata.

#### EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti collaterali più frequenti sono secchezza delle fauci, midriasi, cicloplegia, stitichezza, tachicardia, ritenzione urinaria e disturbi psichici, nausea, vomito e cefalea.

La somministrazione di trisifenilide può scatenare un attacco di glaucoma in pazienti predisposti alla chiusura dell'angolo.

E' consigliabile che i pazienti sotto trattamento con trisifenilide cloridrato siano sottoposti a periodici controlli gonioscopici e della pressione oculare. Inoltre, pazienti affetti da ipertrofia prostatica possono andare incontro a ritenzione urinaria e pazienti con disturbi gastrointestinali debbono essere sorvegliati per evitare la comparsa di ostruzione intestinale.

#### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Se ne sconsiglia l'uso in tali condizioni.

#### INTERAZIONI

Può sostituire in toto o in parte altri farmaci inibitori del parasimpatico. Esplica attività sinergica con L-dopa (di cui consente la riduzione del dosaggio) nel morbo di Parkinson e parkinsonismo.

Può essere usato in concomitanza con alcaloidi della belladonna, antistaminici, antidepressivi triciclici inibitori delle monoamino ossidasi.

## **AMANTADINA(Mantadan®)**

L'amantadina fu scoperta, studiata e messa in commercio come antivirale, solo successivamente si scoprirono le proprietà antiparkinsoniane di questo composto, anche se non è ancora chiaro quale sia l'effetto farmacologico alla base dell'azione antiparkinson, sembra che l'amantadina modifichi il rilascio di DA striatale, abbia attività anticolinergica ma soprattutto blocchi i recettori NMDA.

### **USI CLINICI**

E' indicato nel trattamento del Morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva, anche su base arteriosclerotica, con o senza segni di interessamento extrapiramidale.

### **MECCANISMO D'AZIONE**

Alla base dell'azione antiparkinson, sembra che l'amantadina modifichi il rilascio di DA striatale, abbia attività anticolinergica ma soprattutto blocchi i recettori NMDA.

### **CONTROINDICAZIONI**

E' controindicata nei casi in cui esiste storia di ipersensibilità al farmaco stesso.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

E' un farmaco ben tollerata. Gli effetti collaterali più comuni sono: nervosismo, insonnia, senso di stordimento, stati ansiosi, anoressia, nausea, gastralgie e dolenzie addominali, psicosi, insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria, rashes cutanei, difficoltà di parola, disturbi visivi, dermatiti eczematoidei, allucinazioni, confusione.

Questi effetti sono per lo più lievi e transitori e comunque regredibili rapidamente con la riduzione o la sospensione, anche temporanea, del trattamento. Raramente sono state riferite convulsioni, leucopenia.

### **GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

L'amantadina deve essere prescritto solo in casi di estrema necessità, e sotto il diretto controllo del medico, in tutti i casi di gravidanza accertata o presunta.

E' sconsigliabile somministrarlo durante l'allattamento perchè il farmaco è escreto nel latte umano.

### **INTERAZIONI**

L'amantadina può essere associata ad altri trattamenti antiparkinsoniani con eventuale effetto sinergico, tuttavia occorre fare attenzione alla possibilità che l'amantadina potenzi gli effetti collaterali dei farmaci anticolinergici.

Poichè non sopprime i processi immunitari dell'organismo, può essere usata in associazione con la vaccinazione antinfluenzale di tipo A fino a che si sviluppi la risposta anticorpale.

## BIBLIOGRAFIA

Antonini A, Poewe W.(2007). Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease.  
Lancet Neurol 2007; 6: 826-9.

Goodman & Gillman. Le basi farmacologiche della terapia.  
McGraw-Hill, Milano, 1997

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators(2009).A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease.  
N Engl J Med. 2009 Sep 24;361(13):1268-78.

Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators(2009). Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease.  
Arch Neurol 2009; 66: 563-70.

Rothman RB et al.(2009).Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications.  
Circulation 2000; 102:2836-41

Kim Y et al.(2006). Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists.  
Mov Disord 2006; 21. 1261-4.

Rothman RB et al.(2000), Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications.  
Circulation 2000; 102:2836-41.

Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T.(2006) Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson's disease: a case control study.  
Neurology 2006; 67: 1225-29.