

Farmaci antiparkinsoniani : speranza fondata : farmaci antiparkinsoniani: cosa c'è di nuovo?

Autor(en): **Baronti, Fabio**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): - **(1999)**

Heft 56

PDF erstellt am: **08.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-815636>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Speranza fondata

Farmaci antiparkinsoniani: cosa c'è di nuovo?

Di Fabio Baronti

Dopo tanti anni di attesa, le possibilità di trattamento degli individui affetti da Morbo di Parkinson sono nettamente migliorate grazie alla introduzione sul mercato di diversi nuovi farmaci. Alla fine del 1997 sono divenuti disponibili il *Madopar DR*, il *Permax*, il *Requip* ed il *Tasmar*; a questi si sono aggiunti, nella scorsa primavera, il *Comtan* ed il *Sifrol*. Questo vento di novità ha risvegliato l'interesse di molti pazienti parkinsoniani, che si sono rivolti al proprio medico nella speranza che – grazie alla introduzione in terapia di un farmaco «più moderno» – parte delle sofferenze e delle frustrazioni dovute alla malattia potessero essere almeno in parte superate.

Delusioni

In realtà nessuno dei nuovi farmaci si è imposto sugli altri come migliore in assoluto, e delusioni inaspettate non sono mancate. La scelta del medicamento ottimale si è tuttavia ampliata, fornendo al medico nuovi strumenti per controllare in maniera soddisfacente gli specifici problemi presentati da ogni singolo caso. A diversi mesi (o anni) di distanza, è ora possibile tirare le prime somme e definire i vantaggi e gli svantaggi presentati dai diversi preparati, «nuovi» (introdotti sul mercato nel 1997) e «seminuovi» (presenti già dal 1997).

Farmaci «seminuovi» dal 1997*

• *Madopar DR*

Non si tratta in realtà di una nuova sostanza, in quanto il principio attivo (la levodopa) è lo stesso delle altre forme di *Madopar* presenti da molti anni sul mercato. Come nel *Madopar*, alla levodopa è associata una sostanza adiuvante (la benzerazide) che impedisce la trasformazione della levodopa in dopamina al di fuori del cervello, permettendo così di utilizzare dosi minori di farmaco e di limitare gli effetti collaterali. La novità del *Madopar DR* consiste nella sua struttura «a sandwich», che racchiude una porzione a rilascio rapido (pari al 25% della dose totale)

ed una a rilascio lento (75% della dose totale).

Nuova struttura

Questa struttura rappresenta un perfezionamento delle formulazioni a rilascio controllato precedentemente disponibili (*Madopar HBS*, *Sinemet CR*). Tali farmaci infatti, se da una parte permettono di trattare i sintomi parkinsoniani in maniera «dolce» (evitando cioè che i livelli di farmaco nel sangue raggiungano livelli troppo alti) e di ridurre allo stesso tempo il numero di somministrazioni quotidiane (conferendo una maggiore libertà dalla «schiavitù delle compresse»), presentano a volte il problema di una eccessiva latenza di azione, e può accadere che alcune dosi non funzionino affatto anche se prese puntualmente. Prima dell'introduzione del *Madopar DR*, il problema veniva risolto associando al *Madopar HBS* o al *Sinemet CR* piccole dosi di *Madopar* o di *Sinemet* «normale». Con la sua particolare struttura, il *Madopar DR* ha semplificato la vita di un buon numero di pazienti parkinsoniani, permettendo loro di risolvere il problema assumendo una sola compressa.

Indicazione specifica

Il *Madopar DR* trova quindi specifica indicazione quando l'effetto delle singole dosi di *Madopar* o *Sinemet* diventa troppo breve o quando, durante il trattamento con *Madopar HBS* o *Sinemet CR*, alcune dosi «non funzionano». Esso può ovviamente essere usato con successo anche in assenza di questi problemi, ad esempio molti medici lo prediligono nel trattamento iniziale con levodopa della malattia parkinsoniana.

Problemi del trattamento con *Madopar DR*: sono comuni alle altre formulazioni a rilascio controllato: in caso di fluttuazioni motorie molto accentuate, con cambiamenti repentini tra gli stati di «on» e di «off» e forti movimenti involontari, il *Madopar DR* può a volte rendere la situazione ancor più imprevedibile. In questo caso, la soluzione migliore è spesso quella di tornare ad usare le forme «standard» di levodopa.

• *Permax e Requip*

Ho scelto di descrivere insieme questi farmaci perché presentano tra loro delle somiglianze, in quanto appartengono entrambi al gruppo dei dopamino-agonisti. Sebbene siano giunti insieme sul mercato nazionale, il *Permax* (che contiene come principio attivo la pergolide) è presente sul mercato americano già dal 1990. Si è fin dall'inizio dimostrato un farmaco molto potente e affidabile, con una efficacia di solito maggiore rispetto a quella dei farmaci dopamino-agonisti più «vecchi» come la bromocriptina (*Parlodel*) e la lisuride (*Dopergin*). A parità di potenza, molti medici hanno l'impressione che produca meno effetti collaterali dei farmaci suddetti, soprattutto a livello psichico.

Non deriva dall'ergotamina

Anche il *Requip* (ropinirolo), nonostante la sua più giovane «età», si è confermato un farmaco di notevole efficacia terapeutica, con effetti indesiderati relativamente limitati. La sua nuova struttura chimica (a differenza dei dopamino-agonisti più «vecchi» il ropinirolo non è un derivato della ergotamina) lo rende inoltre privo di un potenziale effetto collaterale, rarissimo ma molto grave: la fibrosi retroperitoneale, che in casi eccezionali può svilupparsi in seguito al trattamento con dopamino-agonisti «classici».

Permax e *Requip* sono farmaci il cui impiego è indicato in tutte le fasi di malattia. Il principale vantaggio dei dopamino-agonisti consiste tuttavia nella possibilità che – almeno in un sottogruppo di individui parkinsoniani – la loro somministrazione possa ritardare nel tempo la comparsa delle complicazioni del trattamento (fluttuazioni motorie e movimenti involontari). È opinione diffusa che questi farmaci dovrebbero essere utilizzati più spesso, soprattutto negli individui più giovani e nelle fasi precoci di malattia, e se possibile in dosi adeguatamente alte (ca. 3 mg/die per il *Permax* e ca. 15 mg/die per il *Requip*). Su una possibile azione «neuroprotettiva» (in grado cioè di rallentare la progressione naturale della malattia parkinsoniana) dei dopamino-agonisti si discute da tempo, senza però che in questi anni sia stato possibile giungere a risultati conclusivi. Problemi del trattamento con *Permax* e del *Requip*: l'uso dei dopamino-agonisti è stato finora relativamente limitato dal loro costo elevato e dal fatto che essi tendono a produrre più effetti collaterali a breve termine (che compaiono cioè nelle prime fasi del trattamento ed interessano maggiormente l'apparato digerente, il sistema circolatorio e la psiche) rispetto alla levodopa, e questo si nota soprattutto in individui anziani. Parte di questi effetti collaterali possono essere ridotti mediante

*descritti in ordine alfabetico

l'assunzione del *Motilium* (domperidone) che agisce «bloccando» l'azione di questi composti al di fuori del cervello. È inoltre essenziale a questo scopo che il dosaggio ottimale venga raggiunto molto gradualmente, nell'arco di diverse settimane: ciò rende questi dopamino-agonisti inadatti a individui che vogliono raggiungere un risultato ottimale in breve tempo.

Tre dosaggi

Per l'inizio graduale della terapia, il *Permax* dispone in tre dosaggi, di cui il più piccolo (0,05 mg) è 20 volte inferiore a quello delle compresse più grandi (1 mg). Particolarmente comoda è la disponibilità – per il *Requip* e il *Permax* – di un apposito «starter kit», in cui le dosi giornaliere iniziali sono già predisposte e pronte per l'uso nelle prime settimane di terapia.

• *Tasmar*

Al momento della sua introduzione, il *Tasmar* (principio attivo: tolcapone) ha rappresentato una vera e propria novità nel trattamento farmacologico della malattia parkinsoniana. Il suo meccanismo di azione infatti non veniva nel 1997 condiviso da nessun altro farmaco: si tratta del blocco di uno dei processi (l'enzima catecol-O-metiltransferasi o COMT) addetti all'eliminazione della levodopa e della dopamina. Come conseguenza pratica, il *Tasmar* potenzia l'effetto delle singole

dosi di *Madopar* o di *Sinemet* (il cui principio attivo è la levodopa) e soprattutto ne prolunga l'efficacia.

Al contrario, la sua somministrazione in assenza di levodopa non ha effetti clinici significativi. La terapia con *Tasmar* ha permesso a molti parkinsoniani di ridurre sensibilmente il numero di somministrazioni quotidiane di medicinali, migliorando di riflesso la qualità della vita. Questo era soprattutto evidente in quegli individui costretti ad assumere i farmaci ogni 90–120 minuti. La somministrazione di *Tasmar* rende inoltre possibile/necessaria una riduzione di circa il 20% delle singole dosi di levodopa.

Problemi: complicazioni

Problemi del trattamento con *Tasmar*: il principale effetto collaterale del *Tasmar* osservato nelle fasi iniziali consisteva in una fastidiosa diarrea. Purtroppo l'inaspettata comparsa di effetti collaterali molto rari ma gravissimi – un danno del fegato che in alcuni casi ha probabilmente provocato il decesso dei pazienti e forse anche un'altra grave complicazione, la «sindrome maligna da neurolettici» – ha convinto le Autorità sanitarie a sospendere cautelativamente la vendita del farmaco in molti Paesi europei. Questa giusta decisione ha provocato problemi non indifferenti a molti individui parkinsoniani, costretti ad interrompere un trattamento

efficace e a sostituirlo – in fretta e furia e non sempre con successo – con altri medicinali. In Svizzera – per fortuna – il *Tasmar* è ancora disponibile: esso può essere somministrato nell'ambito di uno specifico «programma di sorveglianza» organizzato con grande dispendio di energie umane e finanziarie dalla Casa Farmaceutica produttrice, la Roche.

Situazione attuale: gli individui inclusi nel programma di sorveglianza devono sottoporsi ad intervalli prestabiliti e frequenti ad un controllo della funzione del fegato, effettuato tramite semplici analisi del sangue. Il dosaggio massimo consigliato è di 300 mg al giorno. Scopo del programma di sorveglianza è di stabilire se un tale monitoraggio possa prevenire queste gravi e rare complicazioni: se ciò fosse confermato, molti individui parkinsoniani potrebbero beneficiare dei vantaggi di questo medicamento senza correre rischi significativi. Sebbene sia presto per trarre conclusioni, i risultati preliminari sono incoraggianti, tanto che di recente si è deciso di diradare la frequenza con la quale devono essere eseguiti i controlli obbligatori del sangue nei circa 400 parkinsoniani che in Svizzera fanno parte del programma di sorveglianza.

Farmaci «nuovi» dal 1999*

• *Comtan*

Il principio attivo del *Comtan* (entacapone) presenta un meccanismo di azione

Come facevano i romani: riposarsi, dopo aver sostato in diversi bagni, avvolti in un asciugamano caldo – attraversare i bagni del «Bogn Engiadina Scoul» dura circa 2 ore.



**Avete attacchi di sonno?
Avete fatto delle esperienze con
attacchi di sonno come effetti collaterali
provocati da medicinali antiparkinsoniani?
Scriveteci!**

Redazione PARKINSON
Gewerbestrasse 12a, 8134 Egg
Fax 01 984 03 93
E-mail:
johannes.kornacher@parkinson.ch

del tutto analogo a quello del *Tasmar*. L'effetto clinico è quindi – almeno in teoria – sovrapponibile: un potenziamento dell'effetto ed un prolungamento dell'efficacia delle singole dosi di *Madopar* o di *Sinemet*, che permette l'assunzione di un numero minore di dosi giornaliere.

In realtà le caratteristiche del *Comtan* non sono del tutto sovrapponibili a quelle del *Tasmar*, come ben sanno i diversi parkinsoniani che hanno tentato di sostituire le tre somministrazioni quotidiane di *Tasmar* con il *Comtan* con risultati spesso insoddisfacenti. Il *Comtan* infatti ha una permanenza nel sangue più breve del *Tasmar*, il che comporta la necessità di assumere una compressa insieme a ciascuna delle dosi di levodopa (*Madopar* o *Sinemet*) il cui effetto si vuole prolungare. Il *Comtan* appare inoltre un po' meno potente del *Tasmar*: questo è forse dovuto al fatto che – a differenza del *Tasmar*, che forse influenza la distruzione della levodopa e della dopamina anche a livello del cervello – il *Comtan* agisce probabilmente solo a livello del sangue.

Arma efficace

Nel breve periodo in cui questo nuovo farmaco è stato presente sul mercato non sono stati descritti effetti collaterali pericolosi: c'è da augurarsi che anche i mesi futuri non riservino sorprese, e che l'arsenale di medicinali atti a combattere i sintomi della malattia parkinsoniana si arricchisca così di una nuova ed efficace arma a disposizione di medici e pazienti.

• *Sifrol*: nuovo dopamino-agonista.

Il *Sifrol* (sostanza attiva: pramipexolo) è un dopamino-agonista di nuova generazione. Come il *Requip*, non presenta rischi di complicazioni gravi a tipo fibrosi retroperitoneale, provoca effetti collaterali a breve termine (a livello del sistema digerente, della pressione arteriosa e della psiche) con minor frequenza e gravità rispetto ai dopamino-agonisti più «vecchi», possiede un possibile (ma non dimostrato

sull'uomo!) effetto «neuroprotettivo» e probabilmente è in grado di ritardare – come gli altri farmaci di questo gruppo – la comparsa delle fluttuazioni motorie e delle discinesie.

Potenza comparabile

Presenta potenza comparabile a quella del *Permax* e del *Sifrol*, con il vantaggio – rispetto a questi ultimi – di poter essere portato a dosaggi terapeutici «pieni» (ca. 4.5 mg/die) in tempo relativamente breve, senza cioè che sia necessario attendere diverse settimane. Come per tutti i dopamino agonisti, si propone come farmaco di prima scelta per il trattamento iniziale della malattia parkinsoniana in individui di età non avanzata.

Problemi del trattamento con *Sifrol*: esiste la preoccupante possibilità che il *Sifrol* possa causare improvvisi attacchi di sonnolenza in rari casi: uno studio americano ha infatti riportato un'aumentata incidenza di incidenti stradali dovuti ad «attacchi di sonno» in individui che assumevano il *Sifrol* (e – in misura assai minore – il *Requip*). In attesa che questo sospetto venga confermato (o smentito) è opportuno che gli individui trattati con questo(i) farmaco(i) adottino particolare cautela o, meglio, si astengano dalla guida, almeno nei primi mesi di trattamento.

Situazione felice

Negli ultimi due anni il numero delle sostanze a disposizione per trattare i sintomi della malattia parkinsoniana è quasi raddoppiato. Questa felice situazione fornisce diverse possibilità di lenire – e forse addirittura di prevenire in parte – le sofferenze di molti degli individui affetti, garantendo loro una migliore qualità di vita. D'altra parte la disponibilità di un gran numero di nuove sostanze ha anche generato qualche confusione, e non sono pochi i pazienti che si sono recati dal medico richiedendo di essere trattati con il farmaco «nuovo» di turno che – nelle loro speranze – avrebbe portato novità positive anche nella loro situazione personale. Viene purtroppo spesso dimenticato che ciascuno dei diversi nuovi farmaci migliora marcatamente particolari situazioni, ma può aggravarne delle altre. In altre parole, non esiste ancora il medicamento «ideale per tutti», esistono invece molti medicinali «ideali per qualcuno».

Una approfondita discussione con il vostro Medico tesa ad analizzare globalmente la Vostra situazione individuale è il metodo migliore per decidere se uno o più dei nuovi farmaci debba (o possa) entrare a far parte della vostra terapia.

Commento

Attacchi di sonno e medicinali

Il nuovo dopamino-agonista SIFROL è in commercio soltanto da qualche mese per il trattamento della malattia di Parkinson, come risulta anche dalla relazione del Dr. Baronti. Numerosi pazienti, in questo breve lasso di tempo, hanno fatto buone esperienze con questo medicamento. Nella stampa specializzata degli Stati Uniti, sono apparsi articoli riguardanti attacchi di sonno, che possono accadere praticamente senza preavviso durante il giorno nei pazienti che prendono questo medicamento, in qualche caso raro, anche coloro che prendono il REQUIP.

Questi attacchi di sonno sarebbero stati la causa di alcuni incidenti stradali. In Svizzera, sollecitata dall'Ufficio intercantonale di controllo dei medicinali (UICM) la ditta produttrice invita ad essere prudenti, in modo particolare i pazienti automobilisti. Senza dubbio, in queste situazioni, è più che giustificata una maggior vigilanza. Non si deve però tacere che la relazione tra attacchi di sonno ed i medicinali citati fino ad ora è soltanto presunta, e non è stata confermata in alcun modo.

Vorrei segnalare che, già nella prima edizione del mio libro «La sindrome di Parkinson» apparso nel 1988, avevo parlato di questi attacchi. Allora non conoscevo né il REQUIP, né il SIFROL. Al momento ritengo giusto, riservando la massima attenzione alle misure di prudenza, aspettare gli sviluppi che si avranno nei prossimi mesi.

Prof. Hans Peter Ludin, S. Gallo
Presidente del consiglio peritale