

Notiziario sui farmaci neurologici
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica della Clinica Neurologica
dell'Università di Bologna

Bollettino informativo al personale della Clinica Neurologica

IN QUESTO NUMERO:

1. LEVODOPA o AGONISTI DOPAMINERGICI nella TERAPIA INIZIALE della MALATTIA di PARKINSON ?
PRO e CONTRO
2. FITOTERAPICI e RISCHIO di INTERAZIONI con FARMACI
3. ENADA NADH®: INTEGRATORE ALIMENTARE a BASE di NADH
4. REVOCATA la COMMERCIALIZZAZIONE del MELLERETTE®

1. LEVODOPA o AGONISTI DOPAMINERGICI nella
TERAPIA INIZIALE della MALATTIA di PARKINSON ?
PRO e CONTRO

La scelta della terapia nel trattamento della malattia di Parkinson in fase iniziale è oggetto di discussione ormai da diverso tempo sulle riviste specializzate. A distanza di più di trenta anni dalla sua scoperta la **levodopa**, in associazione con gli inibitori delle dopa decarbossilasi periferiche (carbidopa nel Sinemet®, benserazide nel Madopar®) rimane il farmaco più efficace. La terapia cronica con levodopa è però complicata dalla comparsa di effetti collaterali (quali fluttuazioni delle prestazioni motorie in relazione all'orario di assunzione delle dosi, movimenti indesiderati) il cui meccanismo d'insorgenza non è ancora completamente chiarito e che sono molto invalidanti per i pazienti (vedi *neuro...PILLOLE* n° 5). Negli anni passati studi non controllati avevano suggerito che il trattamento iniziale con agonisti dopaminergici, come la **bromocriptina** (Parlodel®), anche in associazione con basse dosi di levodopa potesse ritardare significativamente l'insorgenza di queste complicazioni (*Neurology* 1985;35:1196). In uno studio prospettico controllato della durata di 2 anni, pubblicato di recente (*JAMA* 2000;284:1931), la levodopa è stata messa a confronto con il **pramipexolo** (Mirapexin®) nel trattamento di pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. Seguendo un disegno sperimentale randomizzato, in doppio cieco, a 151 pazienti è stato assegnato il trattamento con pramipexolo, associato al placebo di levodopa e a 150 pazienti è stata somministrata levodopa, associata al placebo di pramipexolo. Nell'arco di 10 settimane il dosaggio dei due farmaci poteva essere incrementato fino ad un massimo di 4,5 mg/die per il pramipexolo e 600 mg/die per la levodopa. Successivamente, ai pazienti che non avevano raggiunto un controllo soddisfacente dei sintomi poteva essere somministrata levodopa in aperto. Al termine dello studio, i pazienti in terapia con pramipexolo, ad una dose media di 2,8 mg/die (associato nel 53% dei casi a levodopa, ad una dose di 264 mg/die) hanno mostrato discinesie e fluttuazioni motorie nel 28% dei casi, una

percentuale significativamente inferiore in confronto ai pazienti trattati con levodopa (51% dei casi), ad una dose media di 500 mg/die. Tuttavia, il miglioramento della sintomatologia nel gruppo di pazienti trattati con pramipexolo è risultato nettamente inferiore e più alta è stata l'incidenza di allucinazioni e sonnolenza. Questi dati confermano in parte i risultati di uno studio analogo condotto in pazienti "de novo", di confronto fra levodopa e **ropinirolo** (Requip®), un altro dopaminergico della nuova generazione (*New Engl J Med* 2000;342:1484). Come sottolineato dagli stessi autori, è impossibile suggerire il trattamento iniziale ottimale valido per tutti i pazienti. La terapia deve essere individualizzata, sulla base anche dell'età e delle esigenze del paziente nello svolgere le proprie attività quotidiane, tenendo presente che gli agenti dopaminergici sembrano avere un profilo più favorevole in termini di complicanze motorie rispetto alla levodopa, ma mostrano un'efficacia minore e possono comportare un rischio maggiore di effetti collaterali neurologici e psichiatrici.

2. FITOTERAPICI e RISCHIO di INTERAZIONI con
FARMACI

L'uso di estratti vegetali, venduti come prodotti d'erboristeria o farmaci da banco (spesso come automedicazione) può talvolta comportare il rischio di interazioni anche serie con terapie farmacologiche concomitanti. Significativo a questo proposito è il caso degli estratti d'**iperico**, una pianta utilizzata in erboristeria fin dall'antichità, nota con il nome di "**Erba di San Giovanni**", cui vengono riconosciute proprietà antidepressive, attribuibili in parte, secondo studi recenti, all'inibizione della ricaptazione di serotonina da parte di uno dei componenti degli estratti, l'iperforina (*J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:1363). L'iperico è attualmente in Germania più venduto della fluoxetina (Diesan®, Fluoxeren®, Floxetina Doc®, Floxetina Eg®, Prozac®) nel trattamento della depressione ed è disponibile anche in Italia sotto varie denominazioni come integratore alimentare e quindi non soggetto agli usuali controlli regolatori applicati ai farmaci. L'estratto d'iperico è un induttore degli enzimi epatici del

citocromo P450 (specie dell'isoenzima CYP3A4, di cui raddoppia l'attività metabolica). La somministrazione dell'iperico con farmaci metabolizzati da questo sistema enzimatico può determinare una riduzione dei livelli plasmatici (e possibilmente dell'attività terapeutica) di questi farmaci. Farmaci che hanno dimostrato interazioni clinicamente rilevanti con l'iperico includono teofillina, ciclosporina, contraccettivi orali, digossina, indinavir e warfarina (*Curr Ther Clin Exp* 2000;61:389). Inoltre, interazioni farmacodinamiche di tipo additivo, che risultano in un potenziamento del sistema serotoninergico cerebrale possono verificarsi quando l'iperico è associato ad altri farmaci psicotropi, soprattutto antidepressivi. A questo proposito, sintomi di una lieve sindrome serotoninergica, che comprende alterazioni dello stato mentale (agitazione, confusione, disorientamento), dello stato vegetativo (sudorazione, instabilità pressoria, tachicardia) e alterazioni neuromuscolari (tremore, mioclonie, rigidità) sono stati segnalati in pazienti anziani già trattati con paroxetina (Sereupin®, Seroxat®), sertralina (Serad®, Tatig®, Zolof®), nefazodone (Reseril®) e trazodone (Trittico®). Per l'iperico, così come per altri fitoterapici, si tratta d'interazioni non sempre facili da ricostruire, poiché spesso i pazienti considerano l'assunzione di questi prodotti "naturali" esente da rischi e può capitare che il loro utilizzo non venga riferito al medico curante. Bisognerebbe quindi sensibilizzare il paziente circa l'importanza d'informare il proprio medico dell'assunzione di estratti vegetali; il medico curante d'altro canto dovrebbe registrare sulla cartella clinica del paziente i preparati assunti, riportando specificatamente il nome commerciale, data la grande variabilità della composizione di prodotti aventi lo stesso componente principale.

3. ENADA NADH®: INTEGRATORE ALIMENTARE a BASE di NADH

Alcuni medici hanno richiesto informazioni sulle preparazioni a base di NADH. Come ampiamente pubblicizzato sulle riviste di divulgazione medica, è disponibile da qualche mese anche in Italia un integratore alimentare, già diffuso negli Stati Uniti, a base di nicotinamide adenin dinucleotide ridotto, o NADH. Il NADH deve la sua fama alle sue proprietà antiossidanti e al suo ruolo nel meccanismo di produzione di energia cellulare. Esso è infatti la forma ridotta (idrogenata) del NAD che è il cofattore di un gran numero di enzimi preposti a reazioni di ossidoriduzione. Inoltre nel processo di respirazione cellulare (ciclo di Krebs), che ha lo scopo di ottenere energia dal catabolismo di zuccheri, lipidi, aminoacidi, il NADH induce la produzione di adenosintrifosfato (ATP) che è la sostanza in cui è immagazzinata l'energia e che viene utilizzato dalle cellule per tutte le reazioni che richiedono energia. Il NAD può essere sia sintetizzato dalle cellule viventi (con dispendio di ATP), sia introdotto con l'alimentazione: esso è infatti presente nella carne e nel pesce e in misura minore nelle verdure. È stato suggerito che l'integrazione della dieta con un prodotto a base di NADH possa ottimizzare la produzione di energia da parte dell'organismo in toto. Il prodotto in commercio (ENADA NADH®, Sirc S.p.A.), compresse gastroprotette, contiene 5 mg di NADH, oltre a vitamina E ed octacosanolo, un polialcool contenuto nel germe di grano ritenuto efficace nell'aumentare l'energia e la resistenza allo sforzo. Ne viene consigliata

l'assunzione di una compressa al mattino a digiuno, eventualmente ripetuta nel pomeriggio, lontano dai pasti. Si sottolinea peraltro che gli integratori alimentari non sono soggetti ai controlli regolatori applicati ai farmaci, e quindi mancano dati sulla biodisponibilità del NADH dopo somministrazione orale, e non vi sono studi clinici che dimostrino eventuali effetti terapeutici. Alcuni ricercatori ne hanno proposto in passato l'utilizzo nella terapia della Malattia di Parkinson, ipotizzando un improbabile aumento della produzione di dopamina endogena attraverso la stimolazione dell'enzima tirosina idrossilasi che catalizza la biosintesi della levodopa, il precursore della dopamina (*Ann Clin Lab Sci* 1989;19:38). Successivamente, studi clinici controllati non hanno confermato un'efficacia clinica significativa dell'utilizzo parenterale a breve termine di NADH in pazienti parkinsoniani (*Drugs & Aging* 1998;13:263). Uno studio recente sembrerebbe suggerire un'efficacia dell'ENADA NADH® (10 mg/die) superiore al placebo nel trattamento di pazienti affetti da sindrome della fatica cronica (*Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:185).

4. REVOCATA la COMMERCIALIZZAZIONE del MELLERETTE®

È stata recentemente revocata (Gazzetta Ufficiale del 1 Marzo 2001), su richiesta della ditta produttrice (Novartis Pharma), la commercializzazione della specialità farmaceutica Mellerette® (gocce, 10 ml 3% e confetti, 10 mg) a base di **tioridazina**. La tioridazina è un neurolettico del gruppo delle fenotiazine che a basse dosi (20-60 mg/die) è indicato nel trattamento dei disturbi comportamentali gravi in età pediatrica e dei disturbi d'ansia, se resistenti alla terapia con ansiolitici tipici. Ad alte dosi è utilizzato nel trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e maniacali. Rimane in commercio in fascia A la specialità farmaceutica Melleril®, sempre a base di tioridazina, in confetti da 25 e 50 mg e in compresse a rilascio controllato da 200 mg.

II SITO WEB

La segnalazione di questo mese non riguarda un sito medico ma è di interesse generale. A seguito di un accordo tra Ministeri, il Poligrafico e Zecca dello Stato mette gratuitamente a disposizione le Gazzette Ufficiali (complete) degli ultimi 60 giorni.

<http://www.gazzettaufficiale.ipzs.it/homegu1.htm>

La Redazione:

Manuela Contin
Fiorenzo Albani
Roberto Riva

Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica
Clinica Neurologica
Via Foscolo 7-40123 Bologna- Italy
Tel: 051-6442197
Fax: 051-6442190
E-mail: pillole@neuro.unibo.it
<http://www.neuro.unibo.it/farm/pillole.htm>