FARMACOLOGIA SPECIALE

1° SEMESTRE

Prof Danesi

Prof Fogli

Prof Scarselli

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Sbobinature IV AK 2017/18

Revisionate da I. Cocciaro

Indice

Trattamento della malattia di Alzheimer.....3
Trattamento della malattia di Parkinson.....13
Farmaci antidepressivi.....27
Farmaci antiepilettici[1].....36
Trattamento del disturbo bipolare.....52
Benzodiazepine.....65
Antipsicotici.....71
Oppioidi.....92
Trattamento della sclerosi multipla.....109
Farmaci antinfiammatori steroidei.....126
Farmaci immunosoppressori.....132

master COPY COPISTERIA
MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745
050/8312126

[1] I farmaci antidepressivi sono stati trattati in modo superficiale, questo argomento è meglio farlo dalle sbobinature 2016/17

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

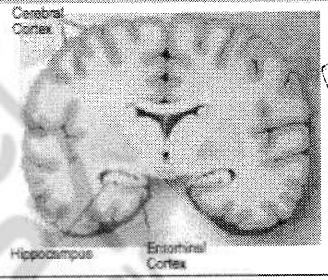
Introduzione

L'area terapeutica in cui sono stati sviluppati farmaci per il trattamento della demenza di Alzheimer riguarda, ad oggi, gli inibitori della acetilcolinesterasi; purtroppo non ci sono grosse novità terapeutiche per la malattia di Alzheimer. L'inibizione della acetilcolinesterasi, fa aumentare i livelli sinaptici di acetilcolina, ma non ha nulla a che fare con il meccanismo patogenetico della malattia, quindi non si influenza la malattia in quanto patogenesi e cause che non si conoscono ancora.

Fisiopatologia della Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è caratterizzata da una neuro-degenerazione progressiva che si manifesta, dal punto di vista dell'aspetto dell'encefalo in fase avanzata - in risonanza -, con ispessimento ridotto della corteccia, allargamento dei solchi tra le circonvoluzioni, atrofia contestuale della sostanza bianca che porta alle tipiche immagini di ventricoli fortemente dilatati, a dimostrazione del fatto che c'è riduzione della massa encefalica con atrofia cerebrale, complessivamente. Ci sono aree di encefalo che subiscono manifestazioni involutive-atrofiche spiccate, come l'ippocampo, ma la diffusione dell'atrofia corticale è tipicamente distribuita a livello temporale e frontale, poi in fasi avanzate anche al resto dell'encefalo; le più colpite sono le cortecce frontale, parietale e temporale, particolarmente sofferenti.

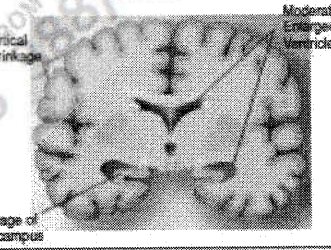
Figure 2. Brain Changes in Preclinical Alzheimer's Disease



Reprinted with permission from Alzheimer's Disease Education and Referral Center Web site. Available at: http://www.alzheimers.org/unraveling/04.htm. Accessed June 17, 2005.

MASTER COPY
Tel. 050 831126
Cell. 388 9837745

Figure 3. Brain Changes in Mild to Moderate Alzheimer's Disease

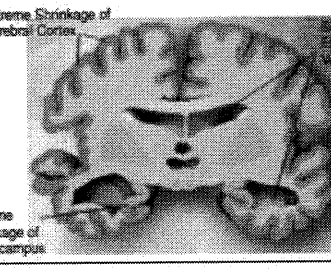


Reprinted with permission from Alzheimer's Disease Education and Referral Center Web site. Available at: http://www.alzheimers.org/unraveling/04.htm. Accessed June 17, 2005.

È una atrofia progressiva in relazione alla morte dei neuroni corticali che si manifesta per cause ancora sconosciute.

La prima manifestazione è la perdita di memoria, in particolar modo quella a breve termine, che è l'unico marker di malattia in fase iniziale; è una malattia quindi ad esordio subdolo, ma l'evoluzione è fatale e irreversibile; a questo si aggiungono manifestazioni psicotiche, allucinatorie, disorientamento, inversione del ritmo sonno-veglia, quindi sintomi neuropsichiatrici che giustificano l'uso diffuso di farmaci antidepressivi o antipsicotici ansiolitici per il trattamento del paziente con malattia di Alzheimer. La malattia colpisce quindi la parte mnemonica, ideativa e cognitiva del paziente (riduzione della memoria e impoverimento delle capacità cognitive del soggetto), e si caratterizza per una serie di sintomi di ordine psichiatrico come ansia, depressione, inversione sonno-veglia e manifestazioni allucinatorie di tipo psicotico, per questo motivo insieme alla terapia, il paziente con malattia di

Figure 4. Brain Changes in Severe Alzheimer's Disease

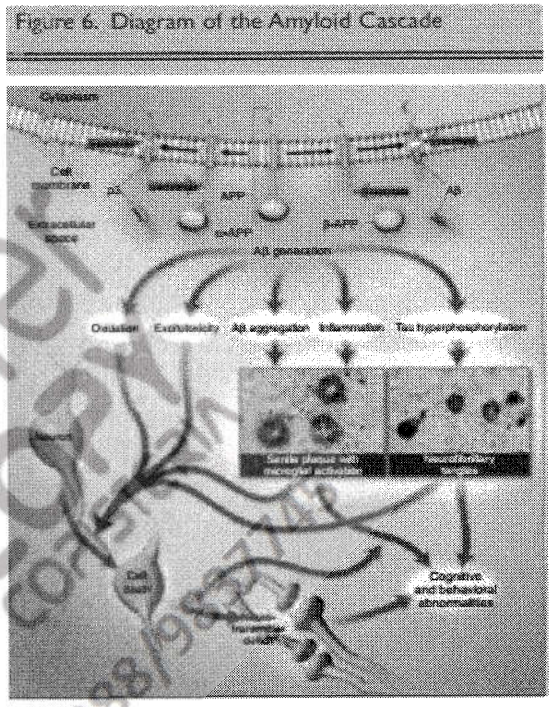


Reprinted with permission from Alzheimer's Disease Education and Referral Center Web site. Available at: http://www.alzheimers.org/unraveling/04.htm. Accessed June 17, 2005.

Alzheimer riceve molti trattamenti per la cura dell'aspetto psichiatrico, non solo neurologico: si parla quindi di *politerapia* di fondo costituita non solo da farmaci mirati contro l'evoluzione della malattia di Alzheimer, ma anche altri per trattare i sintomi neuropsichiatrici che il paziente presenta.

Caratteristiche patologiche

A livello microscopico, la malattia di Alzheimer si caratterizza per tre alterazioni fondamentali:

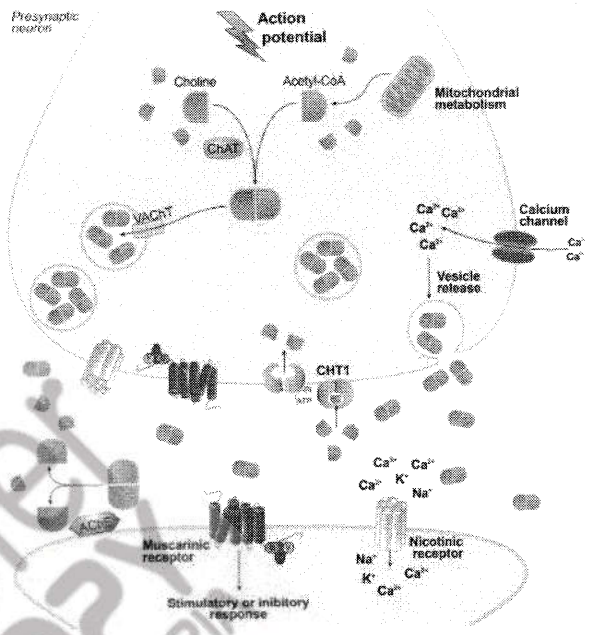


- deposizione di materiale proteico amorfo detto ***beta-amiloide***, che si accumula in placche nel cervello; questa proteina beta-amiloide forma depositi che determinano sofferenza neuronale, perché sono corpi estranei, ma determina anche reazione infiammatoria che a sua volta ha costituito uno spunto per usare farmaci antiinfiammatori, ma senza successo, perché anche l'infiammazione è causa di danno neuronale. Le placche son visibili con risonanza magnetica ad alta definizione;
- seconda caratteristica microscopica sono le ***tangles*** o matasse (aggregati): si vedono matasse di microtubuli a livello intracellulare nel neurone, strutture molto importanti per il traffico assonale del neurone stesso per il trasporto di nutrienti, vescicole e neuromediatori e questa matassa di microtubuli insolubile forma un corpo estraneo intracellulare; dalla sommatoria dei primi due aspetti microscopici, deriva la degenerazione neuronale complessiva;
- degenerazione neuronale, determinata quindi dalla deposizione di placche di beta-amiloide e dalla formazione di matasse di microtubuli intracellulari.

Gli inibitori della acetilcolinesterasi non influenzano nessuno di questi aspetti; di fatto l'ipotesi colinergica è molto vecchia e si basa su una circostanza, cioè che nel cervello del paziente con malattia di Alzheimer, a causa della degenerazione neuronale che colpisce i neuroni colinergici, si ha riduzione della neurotrasmissione colinergica, cioè si hanno manifestazioni patologiche, e una conseguenza della degenerazione a livello dei neuroni colinergici è proprio una riduzione della neurotrasmissione colinergica. Non avendo farmaci che possano modificare le alterazioni microscopiche, quindi la deposizione di beta-amiloide o la formazione di matasse di microtubuli, si agisce farmacologicamente sull'ultimo punto del percorso, cioè il deficit della trasmissione colinergica; in fase di studio ci sono farmaci che hanno lo scopo di agire sulla beta-amiloide o sui tangles, ma purtroppo gli studi sono molto indietro e da ormai quindici anni l'unica terapia disponibile è quella inibitoria sull'acetilcolinesterasi, che punta ad aumentare l'aceticolina cerebrale in modo da compensare la neurotrasmissione colinergica ridotta dovuta alla degenerazione dei neuroni frontali e temporali soprattutto in fase iniziale. Quindi sono farmaci che non influenzano il decorso della malattia, ma migliorano i sintomi, benché per un periodo limitato.

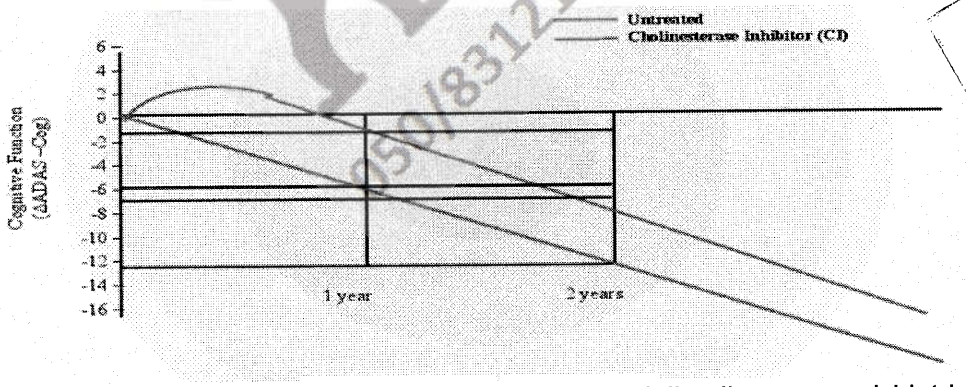
Ipotesi colinergica

L'acetilcolina è un neurotrasmettitore che ha ruolo importante nei processi neuronali coinvolti nella memoria; i neuroni della corteccia frontale partecipano agli aspetti evoluti cognitivi e della memoria acquisita. Se si ha riduzione di acetilcolina si ha peggioramento della memoria, correlazione osservabile anche nei modelli sperimentali: se si somministra un anticolinergico nell'animale, quest'ultimo ha riduzione delle capacità di apprendimento e di memoria. Quindi l'acetilcolina è un neurotrasmettitore fondamentale nelle regioni del cervello coinvolte nella memoria. È noto inoltre che l'atrofia colpisce i neuroni frontali e temporali che sono colinergici: quindi se si riduce la quantità di acetilcolina liberata, bisogna compensare questa riduzione farmacologicamente e la si compensa bloccando il meccanismo che degrada l'acetilcolina. Se si interferisce nella degradazione dell'acetilcolina attraverso un blocco enzimatico, si aumenta il livello della acetilcolina sinaptica e in ultima analisi migliorano le funzioni cognitive e si stabilizza la memoria, aspetto che si riflette nel comportamento del paziente e nelle funzioni quotidiane.



Ricapitolando:

- La perdita di aceticolina nella malattia di Alzheimer correla con l'impoverimento della memoria;
- quindi l'approccio terapeutico mira al potenziamento della funzione colinergica in modo da stabilizzare o migliorare la funzione cognitiva e influenzare il comportamento e le azioni quotidiane del paziente.



La malattia di Alzheimer è caratterizzata da una serie di sintomi di ordine neuropsichiatrico e il deficit colinergico in apparenza contribuisce al declino cognitivo dei pazienti, che è associato ad altre manifestazioni di tipo psicotico, disinibitorio, che sfociano in un comportamento motorio aberrante e apatia-indifferenza: questo insieme di manifestazioni fa sì che la condotta sociale del paziente sia fortemente disturbata, anche se il sintomo principale che più colpisce in fase iniziale è la perdita della memoria a breve termine. Con la terapia dobbiamo cercare di correggere tutti questi sintomi, cosa molto difficile, non conoscendo la causa della malattia, non si riesce a fare con una sola categoria di farmaci, quindi bisogna somministrare altri farmaci per coprire tutti i sintomi.

MASTER COPY
Tel. 050 831212
Cell. 388 9837745