

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La ricerca sta facendo importanti progressi per incidere sulla malattia e non solo sui sintomi: dai farmaci anti-amiloide a quelli che inibiscono gli enzimi secretasi fino al vaccino

*Claudio Mariani, Francesca Clerici
Neurologia, Università degli Studi di Milano, Ospedale Luigi Sacco*

FARMACI PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Allo stato delle attuali conoscenze per la terapia farmacologica della malattia di Alzheimer non disponiamo di un trattamento causale (cioè consistente nella rimozione della causa della malattia), ma soltanto di farmaci “sintomatici” (cioè finalizzati all’attenuazione delle manifestazioni cliniche della malattia). Si possono distinguere in farmaci per la malattia di Alzheimer e farmaci per i disturbi del comportamento.

Inibitori dell’acetilcolinesterasi

(donepezil, galantamina e rivastigmina) Tali farmaci sono indicati nella malattia di Alzheimer in fase lieve e moderata. Il presupposto teorico del loro impiego risiede nel riscontro nella malattia di Alzheimer di una carenza cerebrale della sostanza chimica acetilcolina, importante per la memoria e il pensiero. L’acetilcolina invia messaggi da una cellula all’altra e, dopo aver terminato il suo compito, viene distrutta dall’enzima acetilcolinesterasi in modo che non si accumulino tra le cellule. Gli inibitori dell’acetilcolinesterasi, sostanze che bloccano l’attività dell’acetilcolinesterasi, mantengono la disponibilità cerebrale di acetilcolina e possono compensare, ma non arrestare, la distruzione delle cellule provocata dalla malattia. Possono migliorare alcuni sintomi cognitivi (quali memoria e attenzione) e comportamentali (quali apatia, agitazione e allucinazioni), ma questa loro capacità diminuisce con la progressione della malattia. Tra i principali effetti collaterali vi sono la nausea e il rallentamento della frequenza cardiaca, motivo per cui si rendono necessari periodici controlli elettrocardiografici. Purtroppo, va ricordato che non tutti i pazienti rispondono a questa terapia e non si sa in anticipo quali siano. La pubblicazione sulla rivista scientifica “Lancet” nel giugno 2004 dello studio AD 2000, finanziato dal Servizio sanitario britannico, ha innescato un dibattito sull’utilità clinica di questi farmaci per la terapia della malattia di Alzheimer che è proseguito in varie realtà europee soprattutto per quanto riguarda il rapporto costo/beneficio. La maggioranza della letteratura pubblicata concorda sui benefici della terapia che, anche se modesti, rappresentano la prima concreta speranza per i malati.

Memantina

La memantina è indicata nella malattia di Alzheimer in fase moderatamente severa e severa. Memantina agisce compensando gli effetti tossici derivanti dall’eccessiva eccitazione delle cellule nervose causata dal glutammato: esso ha un ruolo essenziale dell’apprendimento e nella memoria, ma il suo eccesso produce una quantità abnorme di calcio nelle cellule nervose provocandone la morte. La memantina può proteggere le cellule da questo eccesso. Si ritiene che il farmaco abbia un duplice effetto: sintomatico, migliorando in alcuni casi i sintomi cognitivi e comportamentali, e neuroprotettivo. Tra i principali effetti collaterali vengono segnalati l’agitazione e la sensazione di capogiro.

Antiossidanti

(selegilina, vitamina E, ginkgo-biloba) Si ritiene che questi farmaci intervengano nei processi ossidativi che caratterizzano l’invecchiamento. Il loro impiego contribuirebbe a “rallentare” i meccanismi che portano alla perdita delle cellule cerebrali. Essi sono abitualmente ben tollerati e gli effetti collaterali sono rari. Uno studio pubblicato il 24 aprile 1997 sulla rivista scientifica “New England Journal of Medicine” ha valutato l’efficacia della selegilina e della vitamina E nella malattia di Alzheimer. Secondo lo studio entrambi questi farmaci ritarderebbero la perdita di alcune attività della vita quotidiana e di conseguenza l’istituzionalizzazione. Non migliorano la memoria e il pensiero. Questi risultati incoraggianti non sono stati confermati da altri studi. Per quanto riguarda il ginkgo-biloba sono stati pubblicati alcuni studi che suggeriscono che questo estratto vegetale abbia una efficacia, sia pur modesta, sulle funzioni cognitive e sul comportamento. Sono necessarie, però ulteriori ricerche per comprendere il suo meccanismo di funzionamento.



© Tipsimages/Marc Chapeaux

FARMACI PER I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO

I disturbi del comportamento, dell'umore e i sintomi psicotici, che maggiormente generano stress nella famiglia e aumentano il peso dell'assistenza, non sono unicamente causati dalla degenerazione cerebrale ma anche dal modo in cui il malato si adatta alle sue progressive incapacità. Quando questi disturbi appaiono è essenziale effettuare un'accurata valutazione medica per determinarne le possibili cause. Nel caso non sia sufficiente la terapia non farmacologica ma sia necessario ricorrere ai farmaci, questi devono essere usati con la massima cautela per i numerosi effetti collaterali.

Antidepressivi

Questi farmaci sono indicati nel trattamento della depressione e spesso aiutano a distinguere la depressione "vera" (che risponde al trattamento) da quella che prelude alla successiva evoluzione in demenza (la cui risposta è assai più dubbia).

Ansiolitici e ipnotici

Sono farmaci comunemente impiegati nella terapia dell'ansia e dell'insonnia, il cui uso non è raccomandabile nell'anziano per gli effetti potenzialmente dannosi sulla memoria e sull'equilibrio.

Antipsicotici

Si è soliti distinguere gli antipsicotici in quelli di vecchia generazione (il cui uso dovrebbe essere limitato a condizioni particolari di "emergenza" e comunque non protratto nel tempo) e quelli cosiddetti atipici, di nuova generazione. Questi ultimi (aripiprazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidone) vengono impiegati nel trattamento dei disturbi comportamentali delle demenze, quali i deliri, le allucinazioni, l'aggressività, l'agitazione, l'insonnia. Rispetto ai farmaci antipsicotici di vecchia generazione, quelli atipici sono gravati da minori effetti collaterali, quali sedazione e rallentamento motorio. Il Ministero della Salute ha recentemente avviato un piano di sorveglianza di tali farmaci, nel sospetto che essi possano aumentare il rischio di eventi cerebrovascolari.

E' opportuno, inoltre, sottolineare che la ricerca scientifica sta compiendo importanti progressi e che sono in fase di sperimentazione nuove molecole nella prospettiva di sviluppare una terapia "causale" della malattia di Alzheimer. In particolare, sono in avanzata fase di sperimentazione

i farmaci "anti-amiloide", il cui presupposto teorico risiede nella dimostrazione che nel cervello dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer si deposita (sottoforma di "placche") una proteina anomala, denominata beta-amiloide. Poiché quest'ultima si forma per l'azione delle "secretasi", alcune aziende farmaceutiche stanno sviluppando farmaci in grado di impedire l'azione di tali enzimi, nella speranza di prevenire la formazione di beta-amiloide. Infine, un approccio terapeutico molto promettente è basato sullo sviluppo dei vaccini, che si sono dimostrati in grado di prevenire la deposizione di beta-amiloide e la cui sperimentazione sui soggetti sani, inizialmente interrotta per il verificarsi di alcuni gravi casi di meningo-encefalite, è attualmente in fase di ripresa. Una considerazione conclusiva concerne, infine, la presunta natura multifattoriale della malattia di Alzheimer. E' verosimile, infatti, che essa non sia il risultato dell'intervento di un singolo elemento, ma che, piuttosto, scaturisca dalla complessa interazione di molteplici fattori endogeni ed esogeni. E' pertanto ragionevole presumere che un approccio terapeutico multilaterale costituisca la scelta vincente.

Bibliografia

- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.*
- Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003154.pub4. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.*
- Gareri P, Cotroneo A, Lacava R, et al. Comparison of the efficacy of new and conventional antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Arch Gerontol Geriatr. 2004 (suppl 9): 207-215.*
- Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. AD2000 Collaborative Group. Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial.