

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**, RICERCATORE
IN FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO
ELISA BENETTI, RICERCATORE IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO
ROBERTO FANTOZZI, PROFESSORE ORDINARIO
DI FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

**I medicinali per la cura e la profilassi
del mal di testa sono molti
e di provata efficacia ma occorre
porre attenzione a non abusarne**

Farmaci ed

L'emicrania è una patologia cronica caratterizzata da attacchi ricorrenti di intensa cefalea (dolore pulsante, unilaterale) con nausea, vomito, foto e fonofobia. Negli adulti colpisce circa l'8 per cento degli uomini e il 12-15 per cento delle donne. In età pediatrica la prevalenza è del 2,7-10 per cento. Nel 15 per cento dei pazienti gli attacchi sono preceduti da sintomi neurologici reversibili, di solito visivi (emicrania con aura). Molti sono i fattori che scatenano l'attacco: alimentari (alcolici), ormonali (mestruazione), eventi stressogeni. La durata degli attacchi in assenza di trattamento varia da 4 a 72 ore. In età pediatrica possono essere più brevi e risolversi spontaneamente entro due ore. Le caratteristiche dell'attacco hanno variazioni intra e interindividuali. L'Oms classifica l'emicrania al 19° posto tra le malattie invalidanti, come dimostrato dalla perdita di giornate lavorative. È ritenuta una patologia neurovascolare: la vasodilatazione extracranica (meningeale) consegue a eventi neuronali, causa dolore e ulteriore attivazione neuronale. L'attivazione di nocicettori vascolari si combina con un'alterata modulazione centrale del dolore che coinvolge il sistema trigeminale e le sue connessioni vascolari. L'attivazione trigeminovascolare comporta anche la liberazione di neuropeptidi con proprietà vasodilatatrici e flogogene (Sostanza P e *Calcitonin gene related peptide*, Cgrp; un antagonista recettoriale di quest'ultimo si è dimostrato efficace per os nell'attacco acuto). Dati sperimentali e clinici evidenziano il ruolo fondamentale della serotonina nella fisiopatologia dell'emicrania; l'importanza di questo neurotrasmettitore è validata dall'efficacia terapeutica di farmaci agonisti dei suoi recettori. L'emicrania può pre-

emicrania

FARMACI INDICATI PER ATTACCHI ACUTI E PROFILASSI*	
<p>Medicinali per gli attacchi acuti</p> <p>Triptani: agonisti selettivi dei recettori 5HT1 (N02CC)</p> <ul style="list-style-type: none"> almotriptan eletriptan frovatriptan rizatriptan sumatriptan zolmitriptan <p>Alcaloidi della segale cornuta (N02CA)</p> <ul style="list-style-type: none"> diidroergotamina ergotamina ergotamina+cafeina ergotamina+cafeina+aminofenazone† <p>Altri antiemicranici (N02CX)</p> <ul style="list-style-type: none"> indometacina+cafeina+proclorperazina <p>Antipsicotici</p> <ul style="list-style-type: none"> litio <p>Fans (anche in associazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ac.acetilsalicilico† +ac.ascorbico† +ac.citrico+sodio bicarbonato† +magnesio idrossido+alluminio glicinato† 	<p>Fans (anche in associazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> acetilsalicilato di lisina+metoclopramide diclofenac† ibuprofene† +pseudoefedrina† ketoprofene† +sucralfato† naproxene† paracetamolo† +ac.acetilsalicilico† +ac.ascorbico+ propifenazone† +ac.acetilsalicilico+ cafeina† +codeina +propifenazone† +propifenazone+cafeina† +propifenazone+ cafeina+tiamina† +sodio ascorbato† propifenazone+butalbital+cafeina
<p>Medicinali per la profilassi</p> <p>Altri antiemicranici (N02CX)</p> <ul style="list-style-type: none"> pizotifene <p>Beta bloccanti</p> <ul style="list-style-type: none"> metoprololo propranololo timololo <p>Calcio antagonisti</p> <ul style="list-style-type: none"> flunarizina 	<p>Antidepressivi</p> <ul style="list-style-type: none"> amitriptilina <p>Antiepilettici</p> <ul style="list-style-type: none"> topiramato <p>Antiemetici e anti-nausea</p> <ul style="list-style-type: none"> tietilperazina <p>Procinetici</p> <ul style="list-style-type: none"> levosulpiride
<p>*medicinali in commercio in Italia con l'indicazione terapeutica: trattamento dell'emicrania e/o delle cefalee</p> <p>†anche come specialità di automedicazione</p> <p>La classificazione Atc è riportata solo per i farmaci della classe antiemicranici: N02C</p>	

TABELLA 1

sentare familiarità e ha una componente genetica con mutazioni di geni che codificano proteine di canali neuronali del calcio: è un settore di ricerca in costante sviluppo. Secondo l'Emea, i farmaci per il trattamento acuto dell'emicrania si dividono in non specifici (Fans) e specifici (alcaloidi dell'ergot-segale cornuta e triptani). Il dolore dell'emicrania è poco responsivo a potenti analgesici

DUE AGONISTI RECETTORIALI A CONFRONTO		
Recettori	diidroergotamina	sumatriptan
Serotoninergici		
5HT1A	+++	+
5HT1B	+++	++
5HT1D	+++	++
5HT1E	++	-
5HT1F	+	++
5HT2A/2C	+	-
Adrenergici		
α1a/1b	++	-
α2a/2b/2c	++	-
Dopaminergici		
D2, D3, D4	++	-
+ o - esprimono l'affinità per il recettore		

TABELLA 2



PRECAUZIONI D'USO		
	Effetti avversi	Controindicazioni/avvertenze
Triptani	Ben tollerati, con effetti avversi per lo più modesti e transitori: formicolio, parestesie e sensazione di calore nella testa, nel collo, nel torace e negli arti; meno frequenti: vertigini, vampate e dolore o rigidità del collo. Effetti costrittori per la presenza di recettori 5HT1B nelle coronarie: sintomi che mimano l'angina pectoris, in rari casi infarto del miocardio. Cefalea da abuso.	Cardiopatía ischemica, ipertensione non controllata, patologie cerebrovascolari, insufficienza epatica; uso di Imao o di alcaloidi dell'ergot; gravidanza e allattamento. Interferiscono con la capacità di guida.
Alcaloidi dell'ergot	Nausea e vomito che possono esacerbare la sintomatologia; occasionalmente dolori muscolari agli arti; vasocostrizione periferica con ipertensione; coronarocostrizione di più lunga durata di quella da triptani. Raramente ergotismo. Cefalea da abuso.	Patologie cerebro e cardiovascolari, ipertensione, insufficienza epatica o renale, ipertiroidismo; gravidanza e allattamento.
Pizotifene	Sonnolenza, aumento ponderale per aumento dell'appetito. Effetti antimuscarinici: secchezza delle fauci e raramente glaucoma.	Glaucoma, ipertrofia prostatica, epilessia; gravidanza e allattamento; bambini < due anni. Interferisce con la capacità di guida.

TABELLA 3



come gli oppioidi e fortemente responsivo a farmaci come i triptani e i derivati dell'ergot, che hanno effetti analgesici specifici per la malattia. Per la profilassi si usano farmaci funzionalmente eterogenei, per esempio: beta bloccanti, calcio antagonisti, antiepilettici (*tabella 1*). La scelta del trattamento, per l'attacco acuto e la prevenzione, si basa sulle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche dei singoli medicinali e sul profilo clinico del paziente.

LA SCELTA DEL FARMACO

Non esiste uniformità di risposta ai singoli trattamenti tra i pazienti, e lo stesso paziente può rispondere in maniera differente durante attacchi diversi. Comorbidità (per esempio cardiopatie e ipertensione) e gravidanza limitano la scelta. Un parametro utile per la scelta del farmaco durante l'attacco acuto e per valutarne l'efficacia è la ricomparsa del dolore entro le 24 ore dopo che la prima

somministrazione lo aveva risolto o attenuato. Differenti forme farmaceutiche possono interfacciare necessità cliniche diverse, variando la cinetica dell'effetto e la compatibilità della via di somministrazione con lo stato del paziente (la via non orale è utile quando nausea e vomito sono una componente preponderante della sintomatologia). Molti medicinali indicati nell'attacco acuto richiedono ricetta medica, ma l'uso è al bisogno; si realizza così una situazione di autosomministrazione da parte del paziente, il quale deve saper riconoscere la sintomatologia ed essere capace di valutare la risposta al farmaco così da dare al medico informazioni valide per proseguire, integrare o sostituire il trattamento. I medicinali disponibili come automedicazione rendono più stringente il rapporto del paziente con il farmacista, rapporto basato sulla professionalità di quest'ultimo, che deve conoscere i profili d'azione dei farmaci antiemicranici per una corretta informazione. L'interazione con alcuni recettori della serotonina, principalmente 5HT1B/1D, è l'elemento chiave dell'attività farmacodinamica e dell'efficacia terapeutica dei triptani e degli alcaloidi dell'ergot nell'attacco acuto. La misura delle affinità recettoriali dimostra una maggiore selettività dei triptani per questi recettori; il dato è da correlare al loro miglior profilo terapeutico. Dal confronto tra due prototipi, risulta che la diidroergotamina agisce anche su recettori adrenergici e dopaminergici (*tabella 2*). Il legame con altri recettori, oltre quelli serotoninergici, non migliora il risultato terapeutico, ma può aumentare gli effetti collaterali (*tabella 3*). Studi clinici comparativi hanno dimostrato che l'ergotamina è meno efficace del sumatriptan. Gli studi di confronto tra antiemicranici sono i più informativi, ma non bisogna trascurare che nella risposta analgesica esiste una componente placebo che sembra essere superiore nei bambini rispetto agli adulti. La maggiore efficacia dei triptani non esclude che in alcuni pazienti, per esempio quelli con attacchi di lunga durata e con recidive molto

TRIPTANI						
	Formulazione	Dose massima/die raccomandata (mg)	Tmax (h)	Emivita (h)	Biodisponibilità (%)	Enzimi del metabolismo
Almotriptan	Orale (cpr riv)	25	2,5	3,6	70	MAOA, CYP3A4/ 2D6
Eletriptan	Orale (cpr riv)	80	1-1,25	4-7	50	CYP3A4
Frovatriptan	Orale (cpr riv)	5	2-4	25	24-30	CYP1A2
Rizatriptan	Orale (cpr, liof in cpr, polv)	20	1	2-2,5	47	MAOA
Sumatriptan	Orale (cpr riv)	300	1,5-2	2	14	MAOA
	Sottocutanea	12	0,25	2	96	
	Inalatoria	40	1,5	1,8	15,5	
	Rettale	50	1,5	1,8	19,2	
Zolmitriptan	Orale (cpr riv, cpr orod)	10	2	3	40	CYP1A2, MAOA

Tmax=tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica
 CYP=citocromo P450; MAO=monoaminoossidasi

TABELLA 4

frequenti, gli alcaloidi dell'ergot possono avere qualche vantaggio. I triptani sono agonisti selettivi dei recettori 5HT_{1B/1D} pre e post sinaptici. Questa interazione sottende gli effetti vasoconstrictori (5HT_{1B}), l'inibizione della liberazione di neuropeptidi nelle afferenze trigeminovascolari e l'inibizione della trasmissione centrale del dolore a livello del nucleo trigeminale caudale (5HT_{1D}). La selettività recettoriale è evidente alle dosi terapeutiche. I vari triptani interagiscono in maniera diversa anche con altri sottotipi recettoriali della serotonina, per esempio 5HT_{1F} nelle terminazioni trigeminali. I triptani possono agire in qualsiasi momento dell'attacco di emicrania, ma l'efficacia migliora tanto più l'assunzione è precoce. Se ricompare cefalea dopo una prima somministrazione, una seconda dose è efficace nella maggior parte dei casi. L'insuccesso con un triptano non esclude l'efficacia di un altro. Elementi che differenziano i singoli triptani sono i parametri farmacocinetici: la biodisponibilità, un T max relativamente breve e la lipofilia condizionano un rapido inizio d'azione (*tabella 4*). L'eletriptan è il più lipofilo, il frovatriptan ha una più lunga emivita e un più

lento inizio d'azione; l'almotriptan ha la più elevata biodisponibilità.

I Fans sono efficaci in attacchi emicranici di entità lieve/moderata. In gravidanza il farmaco di scelta è il paracetamolo. I Fans sono usati da soli o in combinazione. L'impiego di una terapia di combinazione, in alcuni casi più efficace della monoterapia, è coerente con la complessità fisiopatologica e le tipologie del quadro clinico. L'associazione indometacina/cafeina/proclorperazina integra l'inibizione delle cicloossigenasi da parte dell'indometacina, alla quale sono attribuite proprietà vasoconstrictrici, con l'attività antiemetica della proclorperazina e l'effetto adjuvante analgesico della cafeina, la quale è stata combinata anche con l'ergotamina.

A conferma della validità della terapia di combinazione, l'FDA ha approvato nel 2008 una specialità a base di sumatriptan/naproxene.

L'abuso di farmaci antiemicranici può determinare la comparsa di una sindrome cefalalgica persistente (cefalea da abuso). È stato studiato l'intervallo di tempo in anni necessario per la sua comparsa: più breve per i triptani, più lungo per i Fans, intermedio per i derivati dell'ergot. L'uso prolungato e/o di alte dosi di cafeina può causare cefa-

Bibliografia

Goadsby P. J. et al., *NEJM* 2002; 346 257-270.
 Evers S. et al., *Eur J Pharmacol* 2006; 13 560-570.
 Mett A. & Tsfet-Hansen P. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 331-337.

lea da abuso. La sua sospensione in consumatori abituali può causare una sindrome con un quadro clinico di tipo emicranico.

Diversi farmaci sono usati nella profilassi dell'emicrania (*tabella 1*). Il pizotifene è l'unico con classificazione ATC antiemicranica. Antagonista dei recettori 5HT₂, possiede proprietà anticolinergiche che ne condizionano gli effetti collaterali (*tabella 3*). La scelta della profilassi segue criteri di frequenza, durata e gravità degli attacchi e deve essere presa in esame quando la qualità di vita risulta notevolmente compromessa. È considerata vincente se la frequenza degli attacchi mensili si riduce del 50 per cento entro tre mesi. Altri obiettivi sono migliorare la responsività al trattamento acuto e prevenire l'emicrania cronica.