

EMICRANIA: TERAPIA SINTOMATICA DELL'ATTACCO EMICRANICO

INTRODUZIONE

L'emicrania è una cefalea primaria caratterizzata da attacchi di cefalea di intensità moderata o forte, aggravata dai movimenti, associata a nausea, fonofobia, fotofobia e più raramente a vomito. Talvolta l'emicrania assume un andamento "evolutivo", divenendo quasi quotidiana o quotidiana: in tale caso si parla di emicrania cronica. L'emicrania ha un notevole impatto sulla vita sociale e lavorativa dei pazienti, soprattutto quando gli attacchi diventano molto frequenti o addirittura quotidiani.

Esistono due forme principali di emicrania: l'emicrania con aura, in cui la cefalea è preceduta da sintomi neurologici transitori e reversibili, definiti aura emicranica, e l'emicrania senza aura, in cui tali disturbi sono assenti. Forme più rare di emicrania sono: l'emicrania emiplegica, familiare e sporadica; l'emicrania retinica; gli equivalenti emicranici. Vi sono poi alcuni quadri clinici, definiti come complicanze dell'emicrania, tra cui sono da menzionare la stessa emicrania cronica e l'infarto emicranico.

L'impatto negativo sulla qualità di vita e i costi sociali dell'emicrania rendono indispensabile un precoce e corretto inquadramento diagnostico di questa cefalea primaria, che deve coinvolgere in primis i medici di medicina generale e poi i centri specialistici dedicati allo studio delle cefalee.

Formulare una diagnosi di emicrania è fondamentale anche per consentire un adeguato approccio terapeutico che si avvale attualmente di numerosi presidi e, grazie alle più recenti acquisizioni patogenetiche, di farmaci specifici per l'attacco.

GESTIONE DELL'ATTACCO EMICRANICO

La sola terapia sintomatica è indicata quando una cefalea disabilitante sia presente per meno di 4 giorni al mese. Andrebbe invece instaurata una terapia di profilassi accanto alla terapia sintomatica, se sono presenti almeno 4 giorni al mese di cefalea disabilitante. Si può impostare una terapia di profilassi anche quando gli attacchi disabilitanti siano presenti per meno di 4 giorni al mese ma non siano responsivi alla terapia sintomatica.

L'anamnesi specifica va supportata dall'uso del diario che consente di conoscere le caratteristiche delle crisi e orientare la scelta del farmaco per l'attacco. Permette anche di verificare se il paziente soffre di più tipi di cefalea, in particolare anche di attacchi di cefalea di tipo tensivo, che possono necessitare di un trattamento sintomatico diverso.

Per la scelta terapeutica è fondamentale l'anamnesi accurata relativa ai farmaci assunti in precedenza (efficacia, inefficacia, perdita di efficacia, effetti indesiderati), che permette un trattamento più mirato. Deve essere indagata la presenza di altre patologie concomitanti che sono in grado di influenzare la scelta terapeutica: ad esempio, una cardiopatia ischemica è una controindicazione all'uso dei triptani, la presenza di ulcera gastro-duodenale è una controindicazione all'uso di FANS.

Le possibili strategie nella terapia dell'attacco emicranico sono due: un **approccio graduale (step care)** e un **approccio stratificato (stratified)**. L'approccio graduale (attualmente abbandonato) prevede l'utilizzo di farmaci non specifici come prima scelta e di farmaci specifici come seconda scelta in caso di inefficacia dei primi. L'approccio stratificato si fonda sulla preliminare valutazione dell'intensità degli attacchi in un dato paziente che consente, sin dall'inizio, la scelta terapeutica prevedibilmente più adeguata per il singolo attacco. Esso prevede la somministrazione di analgesici (FANS, paracetamolo) o loro combinazioni come prima scelta nelle crisi medio-lievi, non connesse a vomito o nausea grave, e di triptani in quelle medio-forti. Quando complicati da vomito o nausea severi, gli attacchi di emicrania gravi, possono essere trattati con farmaci specifici non somministrati per os come per esempio sumatriptan per via sottocutanea sumatriptan o zolmitriptan per via nasale, agenti antiemetici e diidroergotamina parenterale. La terapia dell'emicrania spazia quindi dall'uso di semplici analgesici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o il paracetamolo ai triptani, agli antiemetici, alla diidroergotamina (usata molto meno frequentemente).

I trattamenti sintomatici sono generalmente **più efficaci quanto più precocemente sono assunti** al manifestarsi dell'attacco di emicrania.

Sembra che un alto dosaggio iniziale di un determinato farmaco, tenda a funzionare meglio di piccole dosi ripetute.

Molti farmaci assunti per os sono inefficaci a causa dello scarso assorbimento dovuto alla stasi gastrica concomitante all'attacco di cefalea; per questo motivo nei pazienti che presentino precocemente durante l'attacco nausea o vomito andrebbe evitata la somministrazione per via orale.

FANS E PARACETAMOLO

Sono indicati per il trattamento di attacchi di intensità lieve o moderata (grado 1 e 2) e in caso di controindicazioni o inefficacia dei triptani. Per alcuni farmaci di questa classe è possibile l'automedicazione e l'utilizzo di farmaci da banco o farmaci senza obbligo di prescrizione

I dati più consistenti di efficacia sono attualmente disponibili per **acido acetilsalicilico** (da 650 a 1000 mg), **naprossene sodico** (da 750 a 1250 mg), **ibuprofene** (da 400 a 1200 mg), **diclofenac** sodico e potassico, **dexketoprofene**, **metamizolo** e ketorolac, mentre più limitati o meno significativi sono i dati relativi a altri FANS. L'associazione di alcuni FANS (acido tolfenamico, diclofenac potassico, paracetamolo) e caffeina non ne aumenta in maniera significativa l'efficacia.

Una revisione sistematica del 2013 di otto studi randomizzati ha rilevato che il **ketorolac** parenterale (30 mg per via endovenosa o 60 mg per via intramuscolare) è efficace per l'emicrania acuta quanto l'uso di farmaci specifici.

Anche se i dati sono limitati, l'**indometacina** sembra essere efficace come terapia sintomatica per l'emicrania. Si tratta di un FANS potente, disponibile anche in supposte e quindi utile in chi presenta nausea e vomito durante l'attacco.

Il **metamizolo** (dipirone monoidrato) è stato testato sia per via orale che e.v. e si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco anche se deve essere tenuto in considerazione il rischio di sviluppare agranulocitosi e ipotensione.

Per la maggior parte dei FANS gli studi che ne supportano l'efficacia non hanno indagato né la costanza di effetto nel tempo né la percentuale di recidive. Non è stata riportata l'efficacia dell'ASA e di altri FANS sull'aura emicranica.

Non esistono studi che confrontano l'efficacia di un FANS rispetto a un altro. Se un FANS dovesse risultare inefficace, può essere tentata la somministrazione di un altro agente della stessa classe.

È da notare che le percentuali di eventi avversi rilevate nei trial clinici sull'utilizzo dei FANS nell'attacco di emicrania sono di gran lunga inferiori a quelle riportate negli studi di somministrazione cronica. Tali eventi avversi, occasionali nei pazienti emicranici nel caso di assunzione saltuaria, possono avere la stessa frequenza segnalata nell'uso cronico se vi è un'assunzione frequente di analgesici e FANS. Inoltre **l'assunzione quotidiana o quasi quotidiana di analgesici semplici e FANS può portare alla cronicizzazione dell'emicrania.**

TRIPTANI

Sono farmaci di prima scelta per il trattamento degli attacchi emicranici (Livello di raccomandazione I per tutti i triptani) perché considerati farmaci 'specifici' per l'attacco emicranico acuto, in quanto agirebbero sul meccanismo fisiopatologico della cefalea. Nonostante ciò la risposta ai triptani non consente di porre diagnosi di emicrania, in quanto anche forme di cefalea secondaria possono essere responsive a tali farmaci. Sono indicati per il trattamento di crisi emicraniche di intensità forte o moderata. Tutti i triptani si sono dimostrati efficaci non solo sul dolore ma anche sui sintomi di accompagnamento (foto- e fonofobia, nausea e vomito) e sulla disabilità correlata all'attacco. L'efficacia dei triptani è stata confermata nel trattamento di più attacchi (**costanza dell'effetto**), nel trattamento a lungo termine di un numero elevato di crisi nello stesso paziente (**assenza di tachifilassi**) e nel trattamento sintomatico degli attacchi correlati al ciclo mestruale.

Nonostante la disponibilità di studi di confronto tra le formulazioni orali dei vari triptani non è possibile al momento identificare un parametro globale di efficacia che permetta di stabilire con certezza la superiorità di un triptano rispetto all'altro nella pratica clinica. Sembra che rizatriptan (10 mg), eletriptan (80 mg), e almotriptan (12,5 mg) mostrino la più alta probabilità di successo. I dati e l'esperienza clinica suggeriscono che sumatriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan e zolmitriptan siano molto simili per via orale, mentre naratriptan e frovatriptan abbiano una minore efficacia e una maggiore latenza d'azione; sembrano tuttavia mostrare anche una minore incidenza di effetti collaterali. Al di fuori delle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche, i dati di preferenza suggeriscono che non esiste un triptano ideale, ma che la terapia deve essere adattata a ogni singolo attacco e a ogni singolo paziente.

I triptani disponibili includono sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan, e frovatriptan. Sumatriptan, farmaco capostipite della classe, offre la maggiore versatilità per l'ampia gamma delle formulazioni disponibili (s.c., compresse, spray nasale, supposte). Le percentuali di risposta più elevate sono state ottenute con la formulazione sottocutanea. Zolmitriptan è disponibile sia per nasale e uso orale. Gli altri sono disponibili solo per uso orale. Sono disponibili formulazioni a rapida dissoluzione orale per rizatriptan e zolmitriptan. Esse hanno un'efficacia analoga a quella delle formulazioni in compresse dello stesso dosaggio e i dati di farmacocinetica non suggeriscono il raggiungimento di livelli ematici più elevati in tempi più brevi. Tali formulazioni possono tuttavia rivelarsi utili per la facilità di assunzione, che non necessita di acqua.

La percentuale di recidiva della cefalea varia dal 25% al 40% (valori lievemente superiori sono stati rilevati per il sumatriptan s.c.). In caso di recidiva una seconda dose di triptano è efficace nella maggioranza dei casi.

Nel caso di una risposta insoddisfacente a un triptano o di una recidiva del dolore, può essere usato un FANS. Alcune evidenze cliniche suggeriscono che l'assunzione contemporanea di un triptano e di un analgesico (rizatriptan e paracetamolo) o FANS (in particolare sumatriptan e naprossene, ma anche rizatriptan e acido tolfenamico) ha una maggiore efficacia rispetto all'assunzione del solo triptano e permette un ritorno più rapido al normale funzionamento del paziente

Controindicazioni all'uso di triptani sono: anamnesi positiva per cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico, patologia cerebrovascolare, patologie vascolari periferiche, ipertensione non controllata, emicrania di tipo basilare o emiplegica.

La normativa ministeriale vieta l'uso dei triptani al di sopra dei 65 anni. Essi possono essere usati solo con un piano terapeutico approvato dal Comitato Etico e con Consenso Informato. L'uso dei triptani è vietato al di sotto dei 18 anni ad eccezione del sumatriptan spray nasale 10 mg, per il quale una normativa ministeriale consente l'utilizzo al di sopra dei 12 anni.

Eventi avversi sono riportati con percentuali variabili nei trial clinici e negli studi post-marketing; le percentuali più elevate sono state rilevate per il sumatriptan nella formulazione sottocute. I più frequenti eventi avversi di lieve entità, di scarsa rilevanza clinica e di breve durata (in genere 10 – 15 min.) sono: reazioni locali in relazione alla via di somministrazione (via sottocutanea, rettale, spray nasale), sensazione di pressione o costrizione cervicale, toracica o alla gola (4-5% dei pazienti trattati con sumatriptan per via sottocutanea e 2-4% dei pazienti trattati con le altre formulazioni, vampate di calore al volto e in regione toracica, astenia, mialgie, sonnolenza, sensazione di caldo o di freddo alla testa e agli arti, parestesie, vertigini, instabilità posturale. Eventi avversi gravi, rari e senza un sicuro rapporto di causalità con la somministrazione di un triptano sono: casi di angina instabile, infarto del miocardio, arresto cardiaco e ictus ischemico. Altri rari eventi avversi registrati sono acatisia, crisi distoniche, euforia. Raramente sono state segnalate modificazioni dell'ECG.

Va prestata particolare attenzione alle possibili interazioni farmacologiche, in special modo con:

- Derivati dell'ergot: si consiglia di attendere almeno 24 ore dall'assunzione di ergotaminici prima di assumere un triptano. Nel caso di assunzione di un triptano è necessario invece attendere almeno 6 ore per l'assunzione di un farmaco ergotaminico.
- Antidepressivi della classe degli SSRI: è stata osservata la possibile comparsa di una sindrome serotoninergica caratterizzata da incoordinazione motoria, astenia marcata e iperreflessia.
- Inibitori delle MAO-A: dovrebbero essere sospesi almeno due settimane prima dell'inizio dell'assunzione di un triptano.
- Propranololo: aumenta la concentrazione plasmatica di rizatriptan. Nel caso di contemporaneo utilizzo di propranololo, si consiglia la somministrazione di 5 mg di rizatriptan come dose di attacco

e 10 mg come dose massima nelle 24 ore. Rizatriptan deve essere assunto almeno due ore dopo l'assunzione del propranololo.

- Farmaci che utilizzano la via metabolica del CYP 450. Per eletriptan, rizatriptan e zolmitriptan è stata suggerita la possibile interazione con farmaci che utilizzano tale via come anticoncezionali orali e antimicotici.

DERIVATI DELL'ERGOT

Fino all'avvento dei triptani gli ergotaminici e, in particolare, la diidroergotamina per via parenterale (ora non più disponibile in Italia), sono stati il trattamento di elezione dell'attacco emicranico. Attualmente l'uso degli ergotaminici è indicato per il trattamento di attacchi invalidanti che non rispondono a altri farmaci sintomatici e a bassa frequenza (1-2 mese) per il potenziale rischio di abuso.

L'ergotamina tartrato in associazione o meno con la caffeina e la diidroergotamina si sono rivelate significativamente più efficaci versus placebo o principio attivo, nel ridurre il dolore in corso di attacco emicranico.

Possono, a causa della loro interazione con i recettori dopaminergici, accentuare la nausea e il vomito associati all'attacco e andrebbero quindi somministrati in associazione a un antiemetico.

I principali eventi avversi conseguenti all'uso di ergotamina tartrato sono nausea e vomito. Sono stati registrati anche dolori addominali, diarrea, crampi muscolari e raramente parestesie distali. La somministrazione cronica di ergotaminici può indurre ergotismo. In tal caso possono manifestarsi acrocianosi, necrosi ulcerose distali, neuropatie ischemiche, fibrosi pericardica, pleurica o retroperitoneale

FARMACI ANTIEMETICI

Sono indicati come adiuvanti della terapia antiemicranica dell'attacco, quando siano prevalenti la nausea e il vomito.

Per il domperidone per via orale, vi sono dati, non recenti, condotti su un numero limitato di pazienti a favore di una possibile efficacia nel prevenire e nel ridurre l'intensità degli attacchi.

La metoclopramide e la proclorperazina per via rettale hanno dimostrato anche un blando effetto antiemicranico, oltre al chiaro effetto antiemetico. Un modesto effetto antiemicranico è stato evidenziato anche per la metoclopramide per via IM o EV. Vi sono dati che supportano l'efficacia antiemicranica della proclorperazina e clorpromazina per via IM o EV soprattutto in studi che ne hanno riguardato l'utilizzo per il trattamento dell'emicrania in Pronto Soccorso.

Le formulazioni di antiemetici per via orale e rettale sono da considerarsi adiuvanti della terapia sintomatica dell'emicrania. Le formulazioni i.m. e soprattutto e.v. possono essere utilizzate per il trattamento di

attacchi di intensità grave, in cui la nausea e il vomito siano prevalenti o quando siano controindicati altri farmaci sintomatici o sia necessaria una sedazione. Possono essere inoltre considerate in monoterapia per il trattamento del dolore cefalico soprattutto in determinati ambiti clinici (Dipartimenti di Emergenza, Pronto Soccorso).

La metoclopramide è controindicata nei pazienti affetti da feocromocitoma, epilessia e nei pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente in grado di determinare reazioni extrapiramidali (anti-MAO, neurolettici come fenotiazine e butirrofenoni). Metoclopramide, clorpromazina e proclorperazina sono sconsigliati in pazienti con prolattinoma.

La comparsa di eventi avversi in seguito a somministrazione di metoclopramide sono rari e sono rappresentati da sintomi a carico del sistema extrapiramidale (in particolare distonia, discinesia tardiva e acatisia). Tale evenienza non si verifica per il domperidone che non attraversa la barriera ematoencefalica.

I principali eventi avversi dopo somministrazione di clorpromazina e proclorperazina sono sonnolenza e sedazione. Raramente sono state riscontrate crisi distoniche acute e acatisia. Un evento avverso, riscontrato raramente con la clorpromazina, è l'ipotensione posturale, in particolare se il farmaco è utilizzato contemporaneamente a terapia antiipertensiva. La comparsa di eventi avversi dovuti ai fenotiazinici viene facilitata dall'assunzione di alcol o di propranololo che ne innalza i livelli plasmatici. La metoclopramide, la proclorperazina e la clorpromazina non devono essere assunte contemporaneamente a farmaci analgesici narcotici, sedativi, ipnotici e tranquillanti per l'effetto sinergico sul sistema nervoso centrale. La proclorperazina e la clorpromazina possono abbassare la soglia anticonvulsivante. Sono pertanto da usare con cautela nei pazienti epilettici.

ANALGESICI OPIOIDI SEMPLICI E DI COMBINAZIONE

Diversi studi controllati hanno dimostrato l'efficacia del paracetamolo in associazione con codeina o con doxilamina e buclizina sul dolore cefalico. Tale associazione si è dimostrata tuttavia non significativamente superiore al paracetamolo da solo. In uno studio più recente il paracetamolo associato alla codeina non si è dimostrato più efficace dell'aspirina nel ridurre il dolore cefalico. Uno studio non ha dimostrato la superiorità dell'associazione dell'aspirina con destropropoxifene e fenazone rispetto all'ergotamina. Più recentemente il tramadolo per via e.v., da solo o in combinazione con il paracetamolo, si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco emicranico.

L'Ad Hoc Committee ha unanimamente stabilito, sulla base dell'assenza di una maggiore e più significativa risposta della cefalea rispetto a quella rilevata per altri farmaci sintomatici e per il potenziale rischio di cronicizzazione della cefalea, che tale classe di farmaci non rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento delle crisi emicraniche.

BARBITURICI

Non sono disponibili dati a supporto dell'efficacia di tale classe di farmaci nel trattamento della crisi emicranica. Il loro uso dovrebbe essere evitato per il potenziale verificarsi di abuso, cefalea da rebound e cronicizzazione della cefalea.

CORTISONICI

Sono stati condotti diversi studi che hanno fornito risultati contrastanti e che non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia dei cortisonici nel trattamento della crisi emicranica soprattutto nelle forme di cefalee resistenti al trattamento e nell'intento di ridurre le recidive. Il consenso degli Esperti raccomanda 50-100 mg di prednisone per os (gli studi disponibili riportano dosaggi di 40 mg/die per 2 giorni) nel trattamento delle recidive sebbene non emergano dati concordi dai trial controllati con placebo. Il desametasone è una delle opzioni terapeutiche per il trattamento dello stato di male emicranico. Gli studi disponibili hanno utilizzato i dosaggi da 10 a 20 mg per EV e il dosaggio di 20 mg IM. I dati disponibili per l'utilizzo del metilprednisolone sono limitati.

ACIDO VALPROICO

L'acido valproico per via ev al dosaggio di 300-800 mg si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco emicranico ma i riscontri promettenti a riguardo devono essere confermati da studi in doppio cieco versus placebo coinvolgenti campioni più numerosi di pazienti.

LIDOCAINA

Vi sono dati molto limitati che supportano l'efficacia della lidocaina e.v. nel trattamento dell'attacco emicranico e la possibile utilità nelle forme croniche e refrattarie a altri trattamenti con e senza abuso di farmaci sintomatici. I risultati degli studi randomizzati in doppio cieco indicano una modesta ma significativa efficacia, sebbene essa sia accompagnata da recidive frequenti e precoci.

GEPANTI

Partendo dai dati pre-clinici e clinici che suggeriscono un ruolo per il peptide correlato al gene della calcitonina (calcitonin gene-related peptide-CGRP) nel determinismo degli attacchi emicranici, nel corso degli ultimi anni sono stati sviluppati antagonisti selettivi di tale sostanza. Uno di questi, il BIBN 4096, noto anche come olcegepant, ha mostrato una efficacia antiemicrania in uno studio proof-of-concept che ne valutava l'effetto in acuto, con la limitazione che il farmaco andava somministrato per via endovenosa. L'utilità di sviluppare molecole biodisponibili in seguito all'assunzione per os ha portato all'identificazione di altri antagonisti del CGRP: il telcagepant, MK-0974, efficace dopo somministrazione orale a dosaggi variabili

da 50 a 300 mg (642-644), e l'MK-3207, che in un studio condotto su oltre 500 soggetti ha evidenziato un'efficacia superiore al placebo, associata a una buona tollerabilità. Anche il BI-44370, alla dose di 400 mg, ha mostrato efficacia superiore al placebo nel trattamento acuto dell'emicrania in uno studio di fase II e è attualmente in corso di valutazione in studi clinici controllati di fase III. Sono attualmente in fase di sviluppo altre varianti molecolari di antagonisti del CGRP, per cui appare prevedibile una notevole espansione in questo specifico settore terapeutico. Al momento nessuno di questi farmaci è disponibile e non è ancora prevedibile l'immissione in commercio per l'utilizzo in ambito clinico.

TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA IN PS

I pazienti che ricorrono al PS hanno generalmente attacchi insolitamente gravi e in molti casi il consueto trattamento dell'emicrania acuta non ha sortito effetto. Il trattamento degli attacchi di emicrania nel reparto di emergenza segue gli stessi principi di gestione trattati in precedenza, con l'ovvia differenza che i farmaci utilizzati per via parenterale sono più rapidamente efficaci. Le possibili opzioni, tutte supportate da prove di efficacia in studi randomizzati sono:

- Sumatriptan 6 mg iniezione sottocutanea
- Antiemetici /antagonisti del recettore della dopamina
 - Metoclopramide 10 mg per via endovenosa
 - Prochlorperazine 10 mg ev o per via intramuscolare
 - Chlorpromazine tra 0,1 e 1 mg / kg per via endovenosa
- Dihydroergotamina (1 mg ev) in combinazione con metoclopramide (10 mg ev)
- Ketorolac 30 mg ev o 60 mg per via intramuscolare.

Per i pazienti che si presentano al pronto soccorso con un attacco severo, in particolare se accompagnato da nausea o vomito grave, si consiglia il trattamento iniziale con sumatriptan per via sottocutanea o con un antiemetico parenterale (cioè, metoclopramide, prochlorperazine, o clorpromazina) alle dosi elencate sopra. Durante la somministrazione di antiemetici per via parenterale, alcuni studi suggeriscono l'uso concomitante di difenidramina (da 12.5 a 25 mg ev ogni ora fino a due dosi) per evitare la comparsa di acatisia e altre reazioni distoniche.

Anche l'associazione Dihydroergotamina (DHE 45) 1 mg ev e metoclopramide 10 mg ev può essere una valida alternativa per la gestione dell'emicrania grave intrattabile

Il trattamento aggiuntivo con desametasone (da 10 a 25 mg EV o IM) riduce il rischio di recidiva precoce della cefalea.

BIBLIOGRAFIA

1. Granella F, Prudenzeno M.P, Sarchielli P. (a cura di), *Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie*. Roberto Calzetti Editore 2011. 18-109.
2. Zahid H Bajwa, Jonathan H Smith. *Acute treatment of migraine in adults*. Uptodate 2016.
3. Zahid H Bajwa, Jonathan H Smith. *Preventive treatment of migraine in adults*. Uptodate 2016.