

Trattamento dell'emicrania: presente e futuro

La disponibilità dei triptani ha profondamente mutato le possibilità di gestione dell'attacco acuto, mentre meno soddisfacente appare l'armamentario terapeutico utilizzabile per la prevenzione di nuove crisi

L'emicrania è una malattia cronica, disabilitante, che in occidente colpisce circa il 12% della popolazione adulta. La fisiopatologia non è stata ancora completamente chiarita, ma sembra ormai dimostrata una base genetica che in diversi casi sembra riguardare mutazioni a carico di geni codificanti per canali ionici. Secondo la più recente definizione si tratta di una cefalea di tipo neurovascolare, in cui gli eventi cerebrali si risolvono in una dilatazione dei vasi meningei e in un'infiammazione neurogenica a livello delle meningi, provocando dolore, un'ulteriore attivazione cerebrale e un aumento dell'infiammazione (*N Engl J Med* 2002; 346: 257-70. *Neurol Sci* 2007; 28: S166-S178). L'infiammazione neurogenica è associata a un rilascio di peptidi dalle branche terminali della divisione oftalmica del nervo trigemino, tra cui il CGRP (calcitonin gene-related peptide) sembra svolgere un ruolo cruciale nell'infiammazione.

■ L'era dei triptani

Il trattamento dell'emicrania ha sostanzialmente due obiettivi: la gestione dell'attacco acuto e la prevenzione di nuovi attacchi. Per quanto riguarda il trattamento dell'emicrania acuta, negli ultimi 15 anni si è assistito a un importante progresso grazie alla disponibilità dei triptani, agonisti selettivi dei recettori serotoninergici 5-HT_{1B/1D}, considerati il maggiore passo avanti nel trattamento dell'emicrania degli ultimi decenni (*Br Med J* 2006; 332: 25-29). Tali farmaci possono essere somministrati per varie vie: orale, sottocute, spray nasale, rettale. Tutti i triptani sono più efficaci del

placebo e la mancata risposta al trattamento è relativamente rara: il 79-89% dei pazienti dichiara di avere avuto beneficio in almeno uno su tre attacchi trattati con triptani (*Lancet* 2001; 358: 1668-75). Le differenze fra i farmaci di questa classe sono piccole, ma possono essere clinicamente rilevanti per i singoli pazienti. Alcuni triptani risultano infatti più efficaci di altri per la rapidità d'azione, l'efficacia sostenuta nel tempo, la bassa incidenza di recidive e la tollerabilità: la scelta del triptano dovrebbe essere quindi fatta sulla base anche delle esigenze e preferenze del paziente.

Ultimo arrivato in Italia fra i triptani, il frovatriptan si differenzia dagli altri farmaci della stessa classe per la lunga emivita (26 ore), che sembra poter avere benefici nelle emicranie di lunga durata, come per esempio gli attacchi associati al ciclo mestruale.

Per quanto riguarda la prevenzione di nuovi attacchi sono attualmente a disposizione numerosi farmaci, comunemente usati: pizotifene, alcuni betabloccanti (propranololo), antidepressivi triciclici, anticonvulsivanti (valproato, topiramato, gabapentina, metisergide, flunarizina). La loro efficacia non è tuttavia pienamente soddisfacente: circa i due terzi dei pazienti trattati con questi composti raggiungono una riduzione della frequenza degli attacchi del 50% (*N Engl J Med* 2002; 346: 257-70).

■ Nuove frontiere

Le nuove frontiere del trattamento dell'emicrania si stanno sviluppando essenzialmente in tre direzioni:

■ inibire i meccanismi di elaborazione del dolore centrale;

■ ridurre l'ipereccitabilità neuronale centrale e inibire la cortical spreading depression (CSD);

■ inibire i meccanismi di elaborazione del dolore periferico.

L'inibizione dei meccanismi del dolore centrale può essere ottenuta riducendo l'eccitabilità (con agonisti serotoninergici 5-HT_{1B/1D/1F} o con inibitori dell'NO-sintetasi) o aumentando gli effetti inibitori, con farmaci stabilizzanti la membrana (valproato, gabapentina, topiramato, zonisamide, lamotrigina).

Un'altra strategia che sembra essere efficace soprattutto nella prevenzione dell'emicrania è il blocco della CSD (una riduzione circoscritta dell'attività della corteccia cerebrale che sembra essere il substrato dell'aura e che può presentarsi in tutti i sofferenti di emicrania come evento precoce). A questo scopo sono in fase di studio stimolatori di canali del cloro, modulatori dei recettori del glutammato AMPA/KA, agonisti dei recettori oppioidi delta e modulatori della corrente del potassio.

I principali target della modulazione del dolore periferico sono attualmente considerati i recettori glutamatergici NMDA e AMPA/KA, i recettori vanilloidi, i recettori del CGRP e quelli dell'angiotensina II (tra cui alcuni ACE-inibitori e sartani utilizzati ampiamente in prevenzione cardiovascolare).

Nell'attesa che da queste numerose suggestioni emergano nuovi farmaci da inserire nella pratica clinica, un razionale utilizzo delle risorse finora dimostrate efficaci rappresenta una strategia in grado di fornire risultati soddisfacenti in molti pazienti.