

EFFICACIA E TOLLERABILTA' DEGLI ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI NELLA PROFILASSI DELL'EMICRANIA

A cura del dott. Raffaele Gaetano

L'emicrania è un disturbo neurologico cronico caratterizzato dalla presenza di cefalea ricorrente che si manifesta per almeno 15 giorni al mese in un periodo continuativo di almeno 3 mesi (1). La prevalenza nella popolazione occidentale si attesta tra il 10-12% (2) con una frequenza tre volte maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile (3). Rappresenta inoltre la 19° causa di disabilità in termini di qualità della vita (4). L'eziopatogenesi sembrerebbe multifattoriale e complessa. In alcuni pazienti ci sarebbe infatti una maggiore predisposizione e suscettibilità non solo in termini fisiologici ma anche psicosociali, in altri la componente genetica risulterebbe predominante (5). L'ipotesi supportata da maggiori evidenze vede l'emicrania come un stato di ipereccitabilità neuronale stress-correlata (6), ed una conseguente cascata di processi neurovascolari, alterata modulazione del sistema nocicettivo alla base della quale ci sarebbe la comparsa della sintomatologia algica, la progressione della condizione in termini di frequenza e gravità degli attacchi, la tendenza alla cronicizzazione del disturbo e la refrattarietà alle terapie convenzionali (7). È evidente pertanto che lo scopo della ricerca è maggiormente rivolto all'impiego di farmaci che abbiano un impatto positivo in termini di efficacia e tollerabilità sulla prevenzione degli attacchi ed una conseguente ricaduta sulla qualità della vita del paziente sia in termini di funzionamento sociale ed interpersonale che sulla progressione e cronicizzazione del disturbo. Numerosi farmaci appartenenti a classi differenti trovano oggi indicazione nella profilassi dell'emicrania: α_2 agonisti (Clonidina), β bloccanti (Propranololo), calcio antagonisti, modulatori dell'angiotensina (Lisinopril, Condesartan), antidepressivi (Amitriptilina, Imipramina, Venlafaxina), antiepilettici (Topiramato, Valproato sodico, Gabapentina, Pregabalin), farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e altri (magnesio, coenzima Q, tossina botulinica) (8).

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEGLI ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati i primi farmaci con prove di efficacia nella profilassi della cefalea sin dal 1964 (9) e tra i più comuni nella profilassi dell'emicrania (10). L'amitriptilina rappresenta il prototipo della classe di TCA con proprietà miste di inibizione del reuptake sia serotoninergico che noradrenergico (11). Poiché sia la serotonina che la noradrenalina sono coinvolti nella patogenesi dell'emicrania, questi farmaci sono stati considerati come una valida opzione di trattamento nella profilassi. Oltre ad avere una buona efficacia nella prevenzione della sintomatologia algica, la risposta è tipicamente più rapida (entro 4 settimane) rispetto ad altre classi di farmaci impiegati come i β bloccanti (12). Tuttavia, l'associazione di amitriptilina con farmaci comunemente impiegati nel trattamento dell'emicrania come triptani e alcaloidi dell'ergot, è controindicata in maniera assoluta. Sebbene con meccanismi differenti, infatti, tutti questi

farmaci aumentano il tono serotoninergico e possono essere responsabili di una condizione nota come "Sindrome Serotoninergica" le cui manifestazioni cognitive, autonome e somatiche possono condurre anche a morte (13). Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia dell'amitriptilina rispetto al placebo nella profilassi dell'emicrania (14, 15, 16,17), efficacia meno netta se confrontata con il propranololo (18). Inoltre è stata dimostrata una sostanziale superiorità rispetto agli antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) (19,20). L'amitriptilina è l'unico antidepressivo che ha un livello di evidenza IA (Livello A: due o più trials clinici randomizzati controllati contro placebo o contro farmaci di comprovata efficacia, o un vantaggio clinico notevole per il paziente e senza importanti eventi avversi) (21,22). Inoltre l'efficacia sembra avere una relazione con la durata del trattamento, infatti pazienti in trattamento continuativo con TCA per 6 mesi presentano un miglioramento clinico superiore rispetto a pazienti trattati per un solo mese. Pochi studi hanno valutato invece l'efficacia di altri TCA nella prevenzione dell'emicrania. Livelli di evidenza bassi, basati prevalentemente su esperienza clinica o su studi condotti su campioni poco rappresentativi, sono segnalati per protriptilina (23), doxepina (24), e imipramina (25). Nonostante il dato non sia supportato da prove di efficacia, la nortriptilina, metabolita della amitriptilina, presentando un migliore profilo di tollerabilità rispetto al suo precursore in termini di minore sedazione e minore aumento ponderale, potrebbe trovare largo impiego. La clomipramina, risulta invece controindicata, sia per la scarsa efficacia che per la bassa tollerabilità (26,27).

Tuttavia l'uso di TCA è frequentemente legato alla comparsa di reazioni avverse quali xerostomia, sedazione, aumento ponderale, sintomi gastroenterici (nausea e stipsi). La possibile gestione degli eventi avversi e l'efficacia dimostrata specie per amitriptilina, a dosaggi compresi tra i 50-75 mg, ne fanno un farmaco di prima scelta della profilassi dell'emicrania (28).

KEY POINTS

- Gli obiettivi del trattamento profilattico dell'emicrania sono la riduzione di almeno il 50% delle crisi, della gravità delle manifestazioni cliniche ed il miglioramento della qualità di vita
- L'efficacia di amitriptilina a bassi dosaggi è supportata da un buon livello di evidenza nella profilassi dell'emicrania
- Dati insufficienti sconsigliano l'impiego di altri TCA nella profilassi dell'emicrania
- Buona tollerabilità di amitriptilina a bassi dosaggi nella profilassi dell'emicrania, con la dovuta attenzione ad eventuali condizioni medico-generalì (recente infarto, ipertrofia prostatica benigna, glaucoma ad angolo chiuso) che ne controindicano l'uso in maniera assoluta.

Bibliografia

1. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6:115-23.
2. Ramadan NM. Epidemiology and impact of migraine. *Continuum* 2003; 9:9–24
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-349.
4. Headache Classification Committee for the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. 2004; 24:9-160.
5. Kors EE, Vanmolkot KR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol*. 17, 283-288 (2004).
6. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003;61: S2–S8
7. Buchanan TM, Ramadan NM. *Semin Neurol*. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. 2006 Apr;26(2):188-98.
8. Ramadan NM. Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8:91–95
9. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1:1236–9.
10. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:51–4.
11. Smitherman TA, Walters AB, Maizels M, Penzien DB. The use of antidepressants for headache prophylaxis. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17:462-9.
12. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015; 10: e0130733.
13. Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010; 50:264-72.
14. Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression: Effect of amitriptyline prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc* 1976; 101:234–237.
15. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36:695–699.
16. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36:684–690.
17. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein, RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis: A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44:486–489.
18. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache: A randomized controlled study. *Headache* 1981; 21:105–109.
19. Moja L, Cusi C, Sterzi R, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002919.
20. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology* 2004; 50:322–328.
21. Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55:754–762.

22. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012;13 Suppl 2: S31-70.
23. Cohen GL. Protriptyline, chronic tension-type headaches, and weight loss in women. *Headache* 1997; 37:433–436.
24. Morland TJ, Storli OV, Mogstad TE. Doxepin in the prophylactic treatment of mixed “vascular” and tension headache. *Headache* 1979; 19:382–383.
25. Elser JM, Woody RC. Migraine headache in the infant and young-child. *Headache* 1990; 30:366–368.
26. Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, Mayer K, Schroth G. Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis: A double-blind crossover study. *Headache* 1985; 25:107–113.
27. Noone JF. Clomipramine in the prevention of migraine. *J Int Med Res* 1980; 8:49–52.
28. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96:e6989.