

Farmaci Antiemicranici ed Antiemetici



“Il Mal Di Testa”

- Per **mal di testa** o **cefalea** si intende il disturbo doloroso provato in qualsiasi parte della zona della testa o del collo
- La cefalea è un sintomo aspecifico, può avere molte possibili cause, può essere un sintomo di diverse patologie
- Il cervello non è sensibile al dolore, manca di recettori per percepirlo. Nocicettori che possono sentire il dolore sono presenti nelle arterie extracraniche, nelle grandi vene, nei nervi cranici e spinali, nei muscoli della testa, del collo e delle meningi
- Vi sono oltre **200 tipi** di mal di testa, che vanno da quelli innocui a quelli che presentano un pericolo di vita
- La classificazione delle cefalee maggiormente utilizzata è quella definita dalla *International Headache Society* (IHS)

Classificazione IHS delle cefalee, nevralgie craniche e dolori facciali

EMICRANIA

**CEFALEA DI TIPO
TENSIVO**

**CEFALEA A GRAPPOLO ED
EMICRANIA CRONICA
PAROSSISTICA**

Cefalee Primarie

**CEFALEE VARIE NON
ASSOCIATE A LESIONI
STRUTTURALI**

**CEFALEE ASSOCIATE A
TRAUMA CRANICO**

**CEFALEE ASSOCIATE A
PATOLOGIE VASCOLARI**

Cefalee Secondarie

Emicrania:

Il mal di testa al femminile ♀



- Mal di testa unilaterale (colpisce solo una metà della testa) di natura pulsante, con durata variabile tra 2 e 72 ore
- I sintomi associati possono includere nausea, vomito, fotofobia (aumento della sensibilità alla luce), fonofobia (aumento della sensibilità al suono); il dolore generalmente si aggrava a seguito dell'attività fisica
- Un terzo delle persone sperimentano l'**aura**: visione di luci e colori lampeggianti, più o meno improvvisi e intensi; disturbo transitorio visivo, sensoriale, motorio o del linguaggio che precede di poco il verificarsi di un episodio di mal di testa, e scompare con esso

“ Ho la testa che mi scoppia!” cit.

Cefalea di Tipo Tensivo



- È la più frequente (90%) tra le cefalee
- Caratterizzata da dolore sordo, persistente, non pulsante, costrittivo della fronte fino alla nuca, collo e spalle spesso sono rigidi e doloranti
- Forte sensazione di compressione della testa, come stretta da una morsa; il dolore non pulsante è frequentemente bilaterale, lieve o moderato, o anche molto intenso
- Dura 4-6 h, ma può anche manifestarsi per minuti, un giorno intero, per diversi giorni o mesi, talora per anni; la sua comparsa o intensità è influenzata da stress emotivi, ansia e depressione.

“ Ho un cerchio alla testa!” cit.

Cefalea a Grappolo:

Il mal di testa al maschile



- Caratterizzata da un dolore lancinante e trafittivo attorno ad un occhio o a uno zigomo
- Si accompagna spesso a irritazione congiuntivale e lacrimazione
- Ha carattere periodico, con fasi attive (grappoli) alternate a fasi di remissione spontanea; ha periodicità di tipo stagionale
- Ha una durata variabile da 15-30' a 2-3 h; Le crisi, molto dolorose, possono ripetersi anche più volte al giorno
- L'inteso dolore è causato dall'eccessiva dilatazione dei vasi cranici che generano pressione sulle terminazioni sensitive del nervo trigemino

“Ho un dolore che mi trapana l'orecchio!” cit.

Cefalee: Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici di base, nonostante i numerosi progressi conseguiti recentemente, sfuggono ad una definizione precisa!

Secondo recenti teorie, le cefalee sono dovute ad una complessa serie di eventi sia neurali che vascolari



I meccanismi iniziano all'interno del cervello e quindi si diffondono ai vasi sanguigni, e le cause scatenanti sono molteplici.

1. Fase Prodromica → Vasocostrizione
2. Fase di Attacco → Vasodilatazione

Un ruolo chiave è svolto dalla Serotonina!

Cefelee: Ruolo della Serotonina

Sulla base di diverse osservazioni sperimentali è stato ipotizzato che l'improvvisa **liberazione di serotonina** sia in grado di innescare l'attacco emicranico provocando la **vasocostrizione** delle arterie cerebrali

La successiva rapida **metabolizzazione della serotonina**, e la riduzione dei suoi livelli plasmatici, comporta quindi una intensa **vasodilatazione**, correlata alla fase dolorosa dell'attacco emicranico

Cefalee: Trattamento Farmacologico

Trattamento Sintomatico



Si ricorre a farmaci a rapida azione, efficaci sul sintomo principale (dolore), di semplice impiego, con buona tollerabilità

Trattamento Preventivo



Si focalizza sul controllo delle cefalee croniche, consigliato quando il paziente accusa più di due crisi emicraniche al mese, parzialmente o totalmente disabilitanti

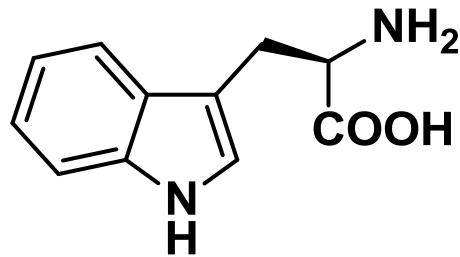
Terapia sintomatica dell'emicrania

(Linee guida SISC*)

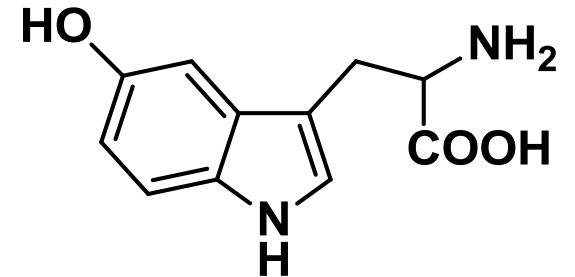
FARMACO	DOSAGGIO (mg)
Agonisti dei recettori della famiglia 5-HT₁ <i>Sumatriptan</i> <i>Naratriptan</i> <i>Zolmitriptan</i>	6 s.c.; 100 p.o.; 25 rettale 2.5 p.o. 2.5 p.o.
Derivati dell'Ergot <i>Diidroergotamina</i> <i>Ergotamina</i>	0.5-1 p.o., i.m. e.v. 1-2 p.o.; 0.25 i.m.; 0.5-2 rettale
Analgesici <i>Acido Acetilsalicilico</i> <i>Indometacina</i> <i>Naprossene sodico</i> <i>Ibuprofene</i> <i>Diclofenac</i> <i>Paracetamolo</i>	500-1000 p.o., i.m., e.v. 25-50 p.o.; 50-100 rettale 550-1100 p.o. o rettale 600-1200 p.o. o rettale 100 p.o., rettale, i.m. 1000 p.o. o rettale
Antiemetici <i>Metoclopramide</i> <i>Domperidone</i> <i>Procloperazina</i>	10 p.o. o i.m. 10 p.o.; 30 i.m. 5 p.o.; 10 rettale, i.m. e.v.

*SISC = Società Italiana per lo studio delle Cefalee

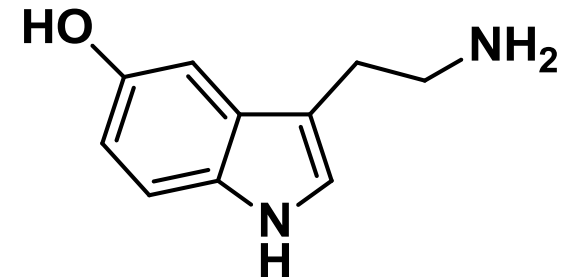
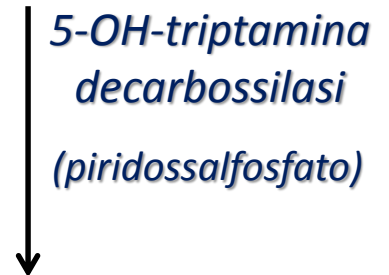
Serotonina: Biosintesi e Metabolismo



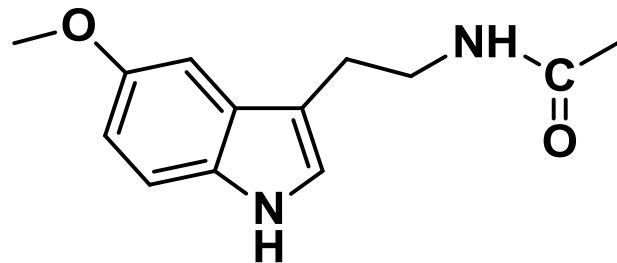
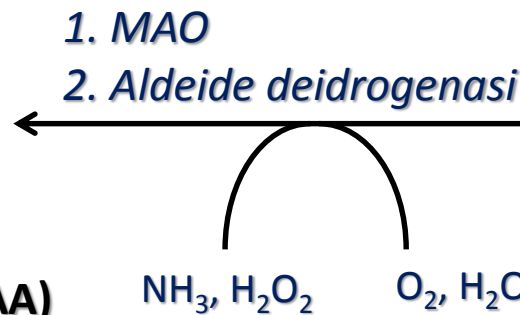
L-Triptofano



5-Idrossi-L-triptofano (5-HTTP)



Serotonina (5-HT)



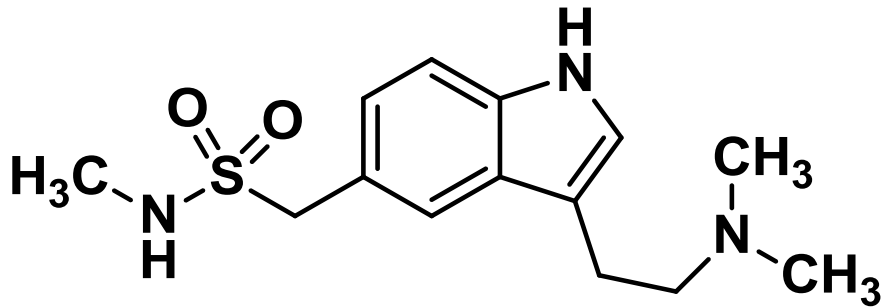
Acido 5-Idrossiindolacetico (5-HIAA)

Serotonina: Sottotipi Recettoriali

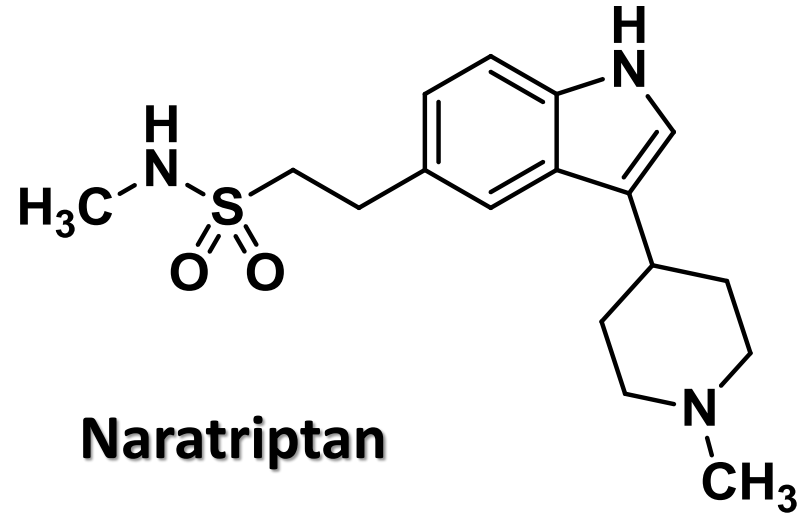
Recettore	Proteina G	Localizzazione	Effetti
5-HT _{1A-F}	G _{i/o} (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC SNC (<i>Substantia nigra</i>) Vasi Sanguigni 	<ul style="list-style-type: none"> Dipendenza, aggressività, ansia, emesi, sonno, comportamento sessuale, termoregolazione, apprendimento, memoria Locomozione Vasocostrizione
5-HT _{2A-C}	G _{q/11} (DAG/IP ₃ ↑)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Piastrine Muscolatura liscia Stomaco Vasi Sanguigni 	<ul style="list-style-type: none"> Dipendenza, ansia, appetito, cognizione, sonno, termoregolazione, locomozione Aggregazione Contrazione Motilità gastrointestinale Vasocostrizione
5-HT ₃	LIGC (Na ⁺ , K ⁺)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Tratto gastrointestinale 	<ul style="list-style-type: none"> Apprendimento, memoria, ansia Emesi, motilità gastrointestinale
5-HT ₄	G _s (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Tratto gastrointestinale 	<ul style="list-style-type: none"> Apprendimento, memoria, ansia, locomozione Vasocostrizione
5-HT _{5A}	G _{q/11} (DAG/IP ₃ ↑)	<ul style="list-style-type: none"> SNC 	<ul style="list-style-type: none"> Locomozione, sonno
5-HT ₆	G _s (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC 	<ul style="list-style-type: none"> Ansia, cognizione, apprendimento, memoria
5-HT ₇	G _s (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Vasi sanguigni 	<ul style="list-style-type: none"> Ansia, respirazione, sonno, termoregolazione Vasocostrizione

I sottotipi recettoriali 5-HT₁ e 5-HT₅ sono localizzati a livello presinaptico (autocettori)

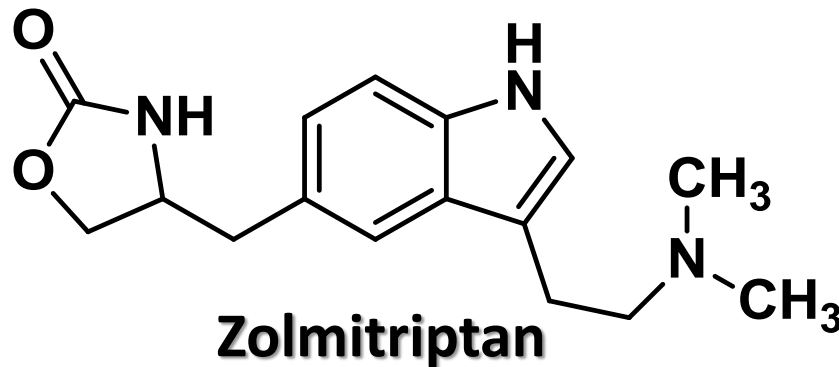
Agonisti dei recettori 5-HT₁: Triptani



Sumatriptan



Naratriptan



Zolmitriptan

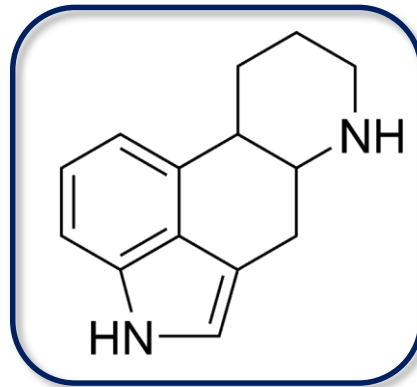
Agonisti dei recettori pre-sinaptici **5-HT_{1B}** e **5-HT_{1D}** (autocettori)

→ **Riduzione della liberazione della serotonina** ←

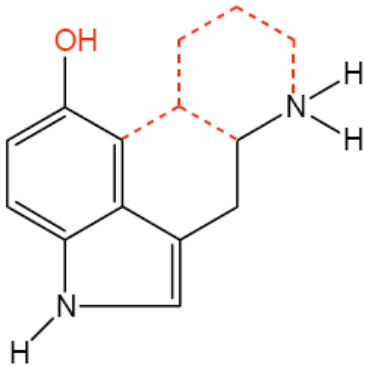
Agonisti dei recettori 5-HT₁

Derivati dell'Ergot

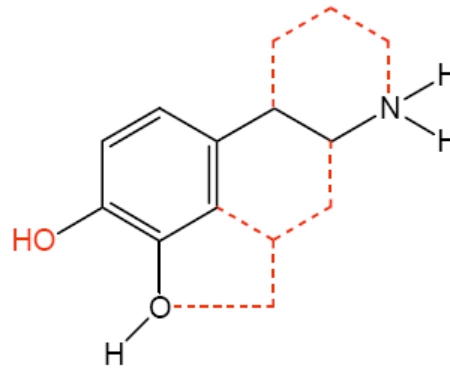
Nucleo base



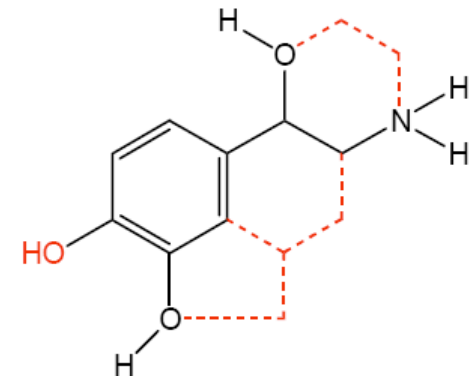
Correlazione strutturale con le ammine biogene



Serotonina

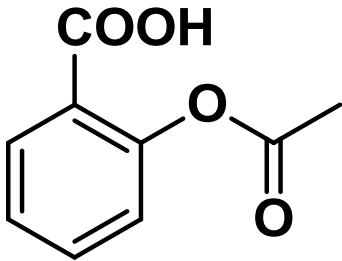


Dopamina

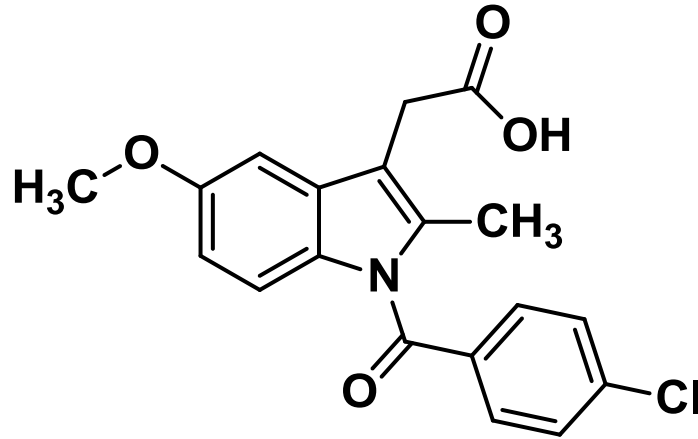


Noradrenalina

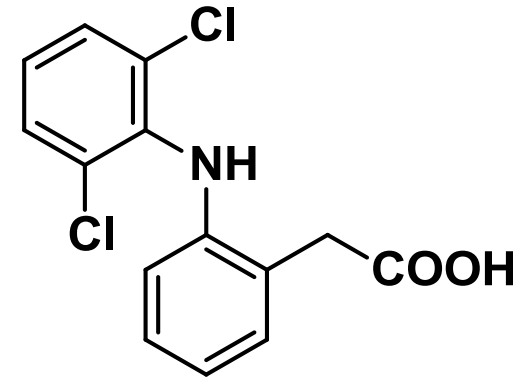
Analgesici: FANS



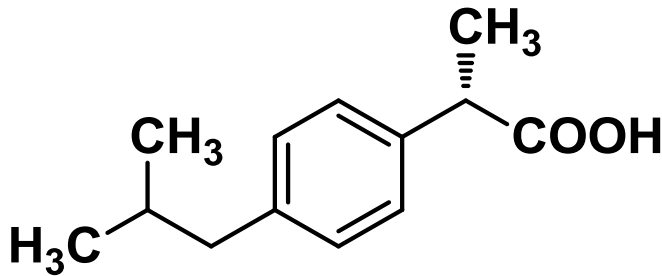
**Acido
Acetilsalicilico**



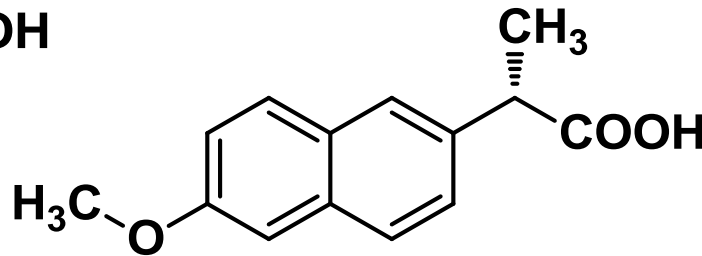
Indometacina



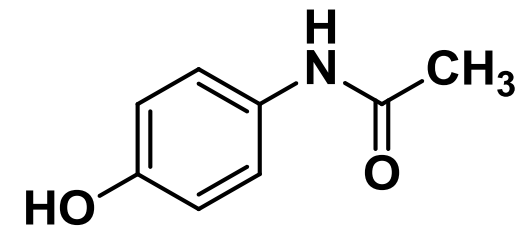
Diclofenac



Ibuprofene



Naprossene



Paracetamolo

Semplici analgesici come i FANS sono consigliati nel trattamento iniziale per coloro che soffrono di sintomi lievi/moderati

Terapia preventiva dell'emicrania

(Linee guida SISC)

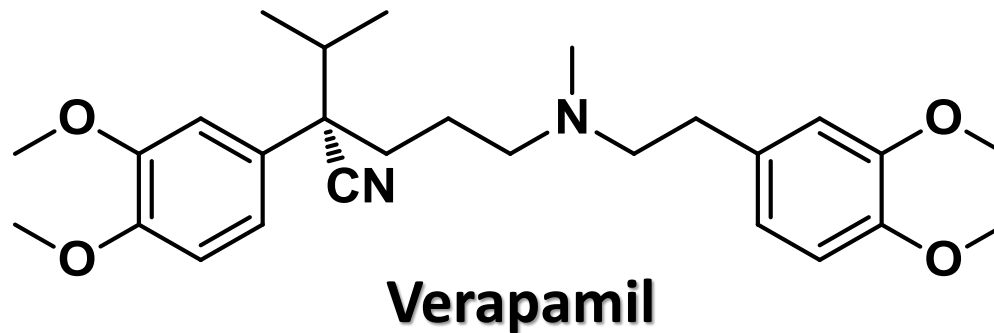
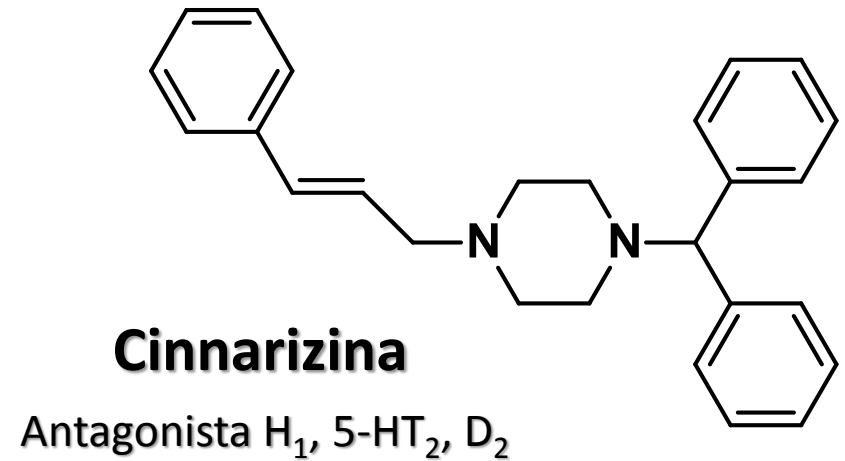
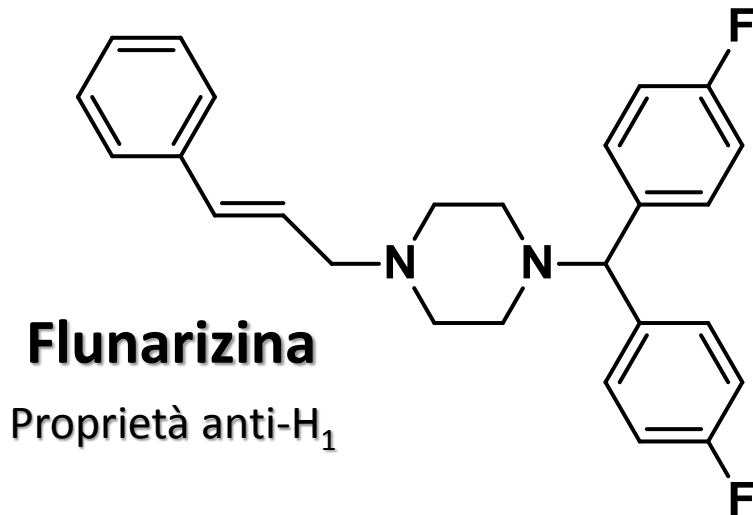
FARMACO	DOSAGGIO (mg/die)
Calcio-antagonisti	
<i>Flunarizina</i>	5-10
<i>Cinnarizina</i>	75-150
<i>Verapamil</i>	160-320
β-bloccanti	
<i>Propranololo</i>	40-240
<i>Metoprololo</i>	100-200
<i>Atenololo</i>	50-100
<i>Nadololo</i>	40-240
<i>Timololo</i>	10-20
Antidepressivi triciclici	
<i>Amitriptilina</i>	25-100

Terapia preventiva dell'emicrania

(Linee guida SISC)

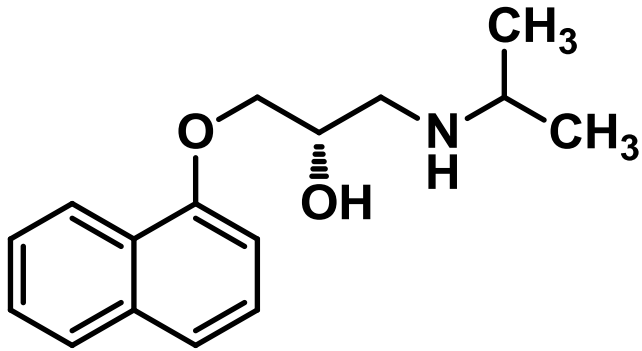
FARMACO	DOSAGGIO (mg/die)
Antagonisti 5-HT₂	
<i>Metisergide</i>	3-6
<i>Pizotifene</i>	0.5-1.5
Altri	
<i>Diidroergotamina a lento rilascio</i>	5 x 2
<i>Naprossene sodico</i>	550 x 2
<i>Lisuride</i>	0.25-0.75
<i>Diidroergotamina</i>	5-10
<i>Acido Valproico</i>	500-1500

Farmaci Calcio-Antagonisti

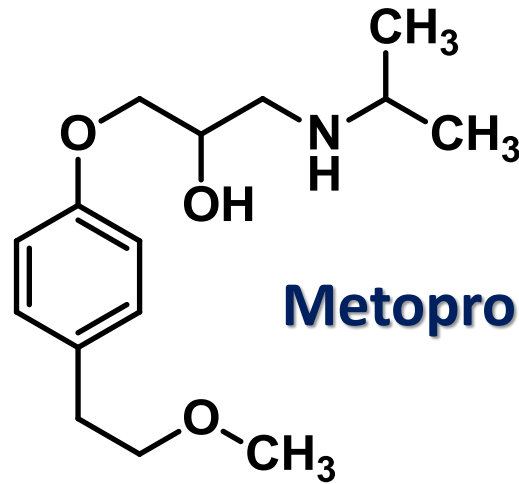


- Agiscono modulando la neurotrasmissione ed influenzando il tono vascolare
- Inducono vasodilatazione ed esercitano una azione citoprotettiva, riducendo il danno da ipossia

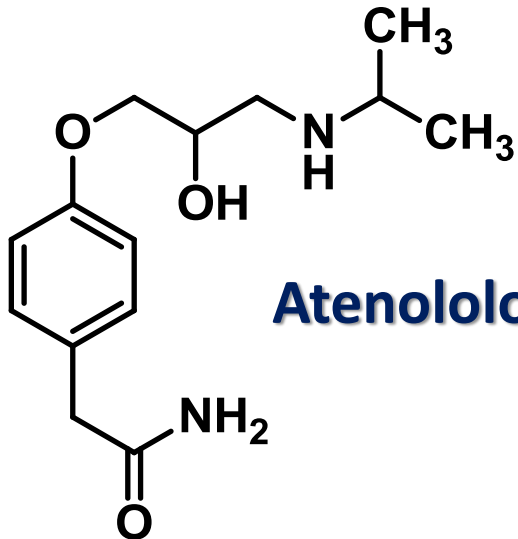
β -bloccanti



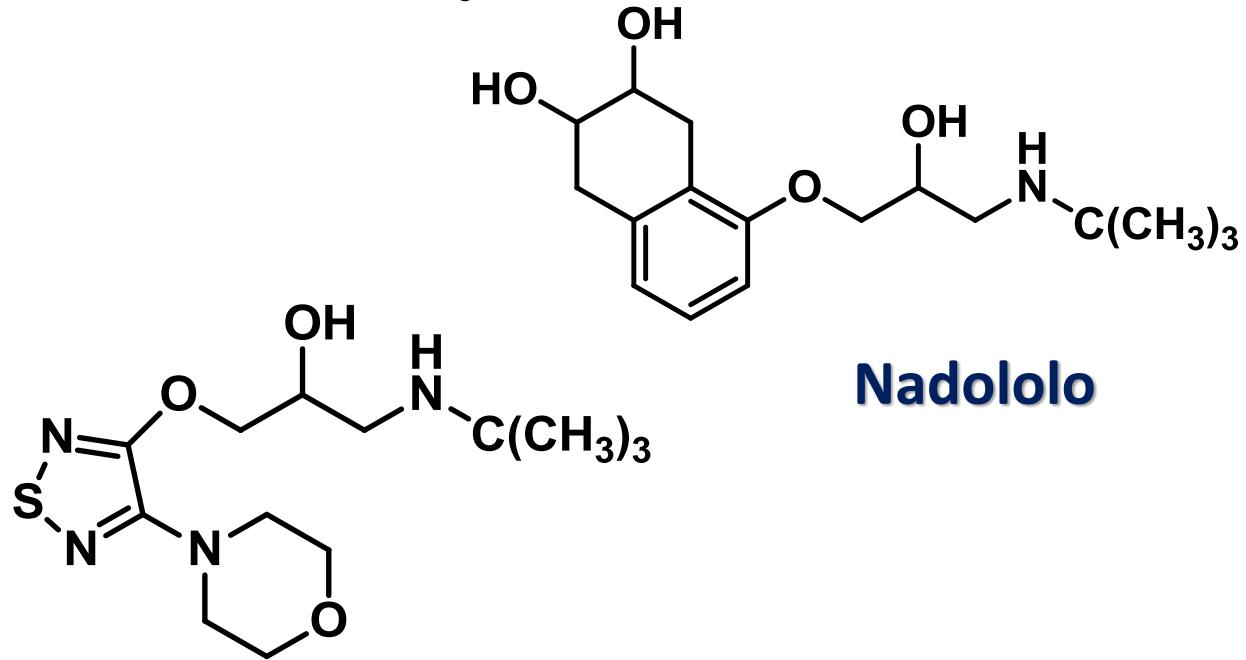
Propranololo



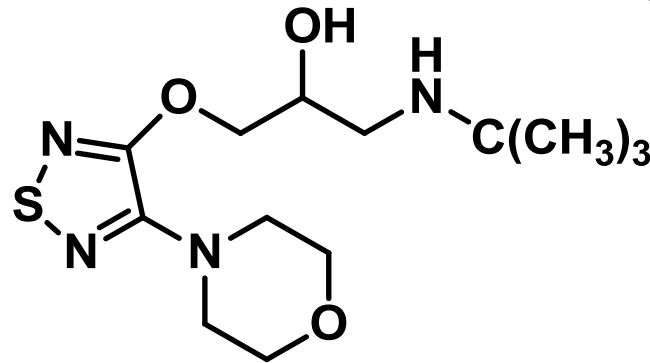
Metoprololo



Atenololo

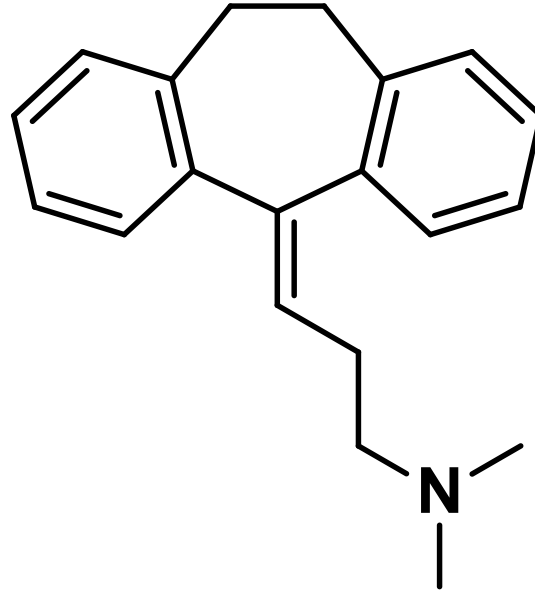


Nadololo



Timololo

Antidepressivi Triciclici



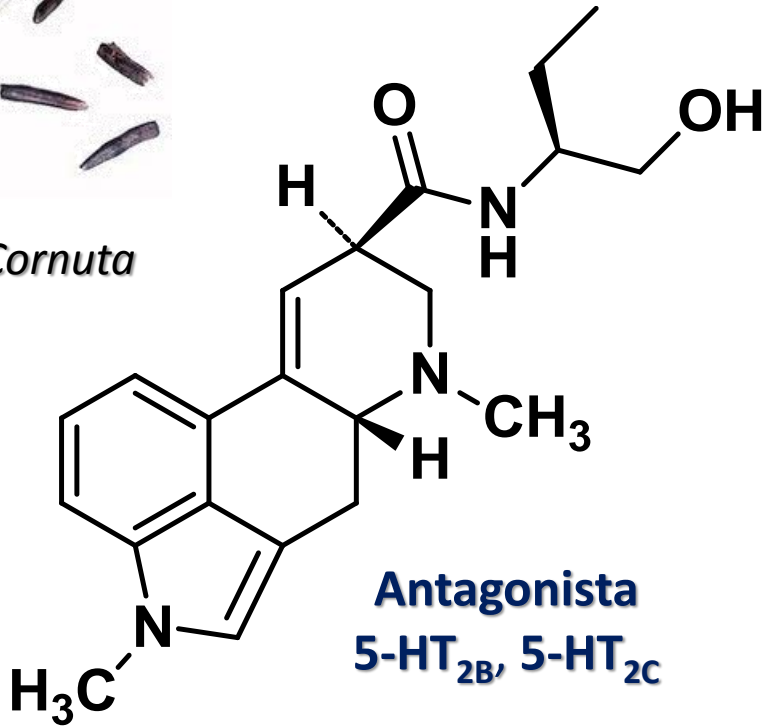
Amitriptilina

- Il meccanismo d'azione non è correlato alla sua attività antidepressiva
- Inibisce il *reuptake* di noradrenalina e serotonina, inducendo una “down regulation” dei recettori β -adrenergici e serotoninergici a livello centrale

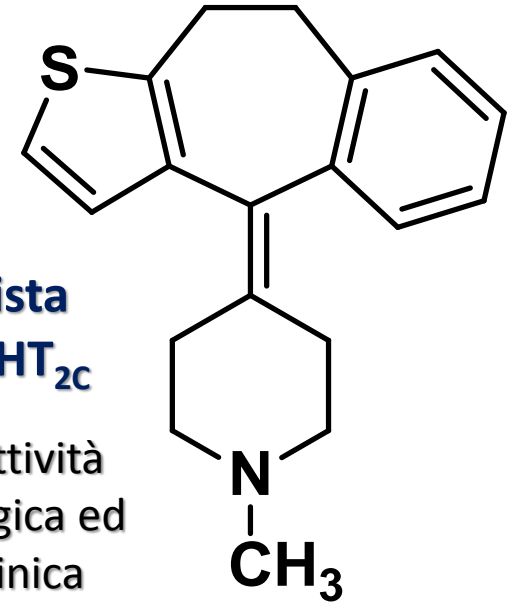
Antagonisti dei Recettori 5-HT₂



Segale Cornuta



Metisergide



Pizotifene

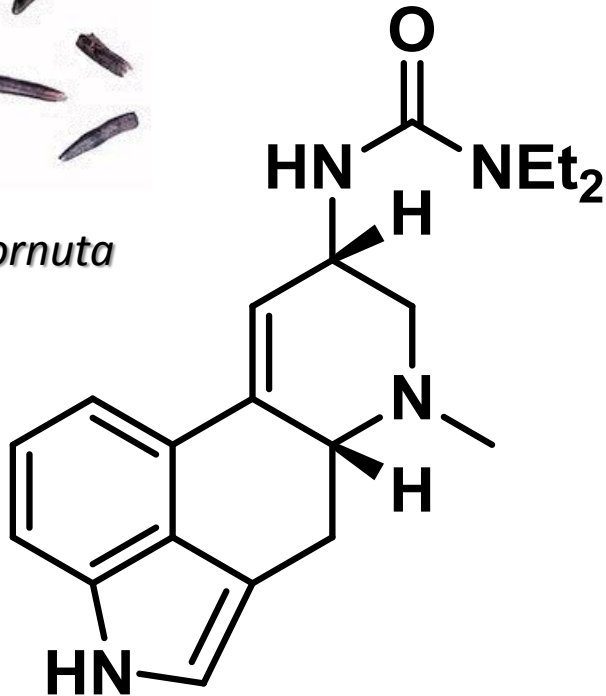
Agiscono nel SNC, inibendo la contrazione della muscolatura liscia vasale

Terapia Preventiva dell'Emicrania

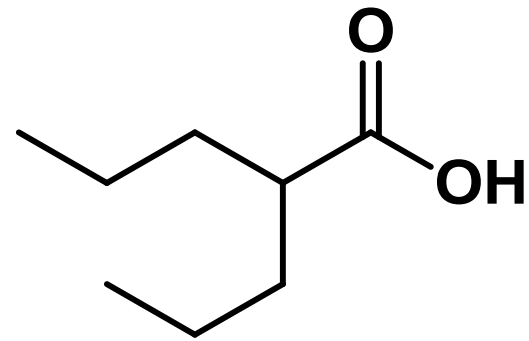
Altri Farmaci



Segale Cornuta



Lisuride



Acido Valproico

Terapia botulinica: nuova arma contro l'emicrania cronica



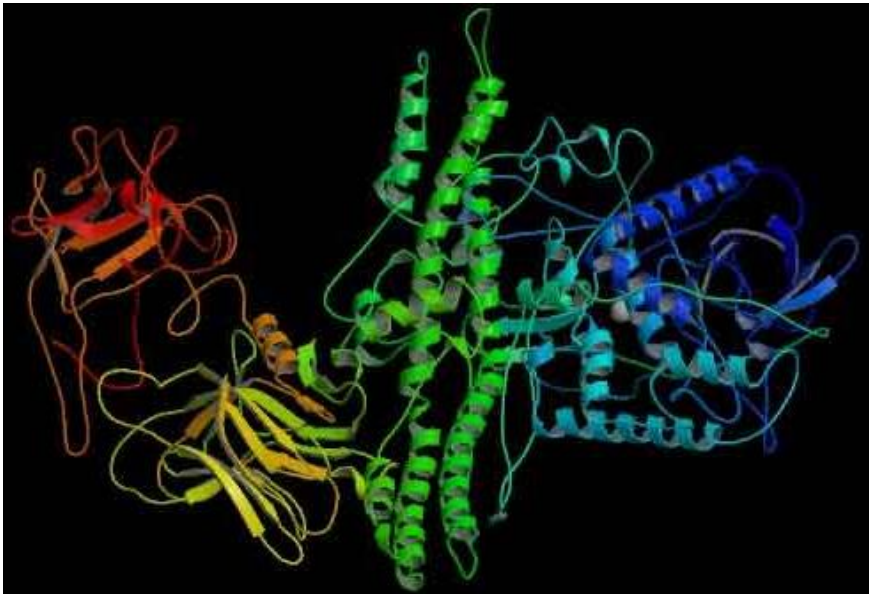
Botox®

tossina botulinica purificata di tipo A, **BoNT-A**, riceve l'autorizzazione dall'*AIFA* per il trattamento profilattico dell'emicrania cronica

BoNT-A

- Blocca la giunzione neuromuscolare e quindi previene la contrattura muscolare, fattore scatenante dell'attacco
- Inibisce il rilascio di **peptide CGRP**, un vasodilatatore fondamentale nei meccanismi dell'emicrania
- Inibisce la sensibilizzazione periferica delle fibre trigeminali, che a loro volta potrebbero ridurre la sensibilizzazione centrale a livello del nucleo trigeminale caudale

Terapia botulinica: nuova arma contro l'emicrania cronica

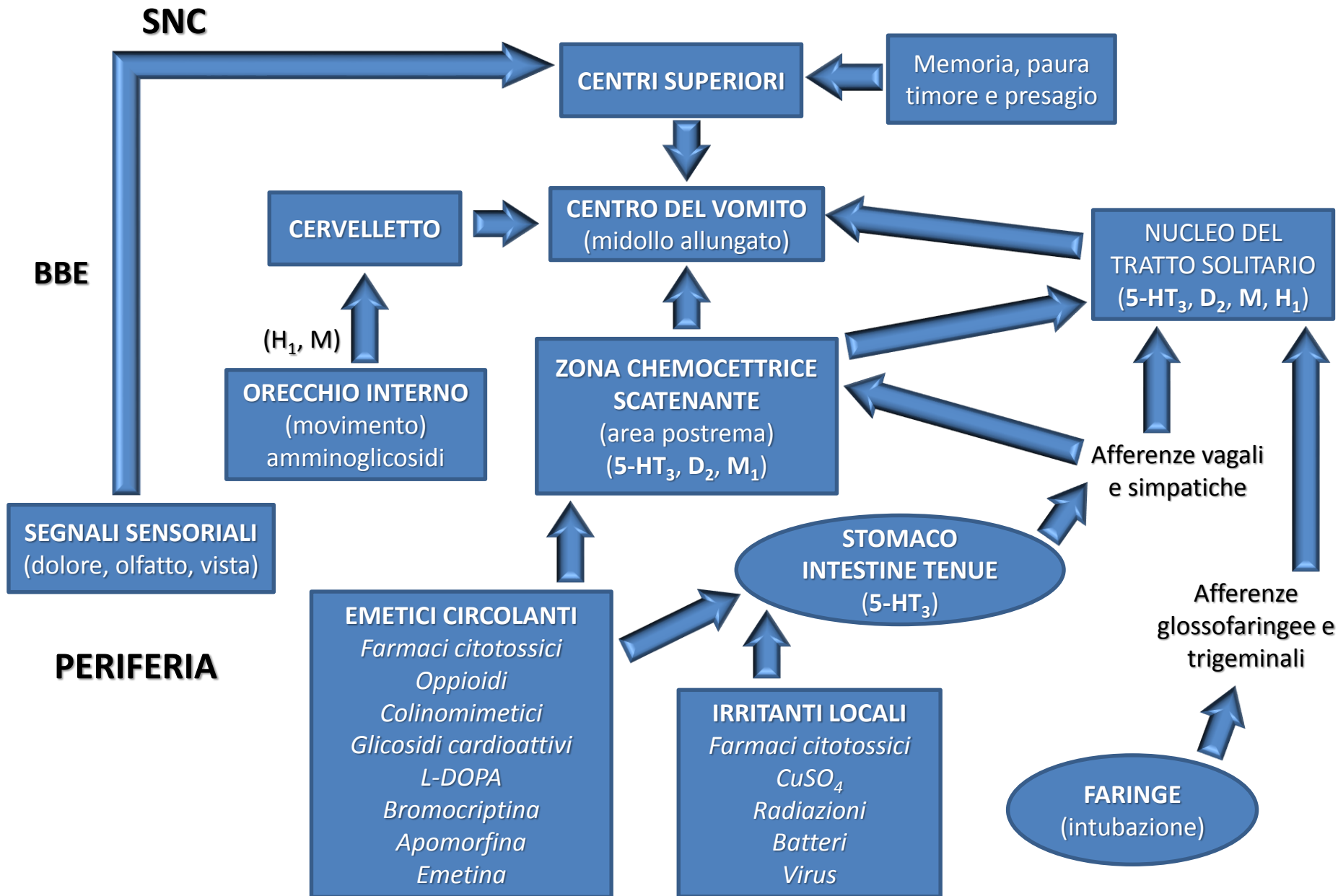


Una volta iniettato nella sede prescritta (testa o collo), il farmaco produce un effetto farmacologico che dura fino a 3 mesi

Farmaci Antiemetici

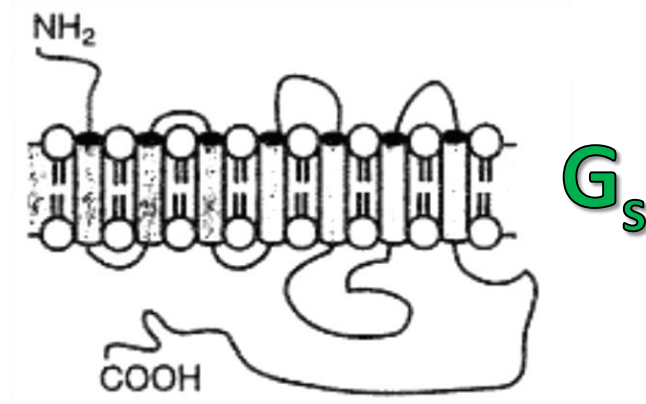


Emesi: Fisiologia



Recettori Dopaminergici

Famiglia recettoriale D1

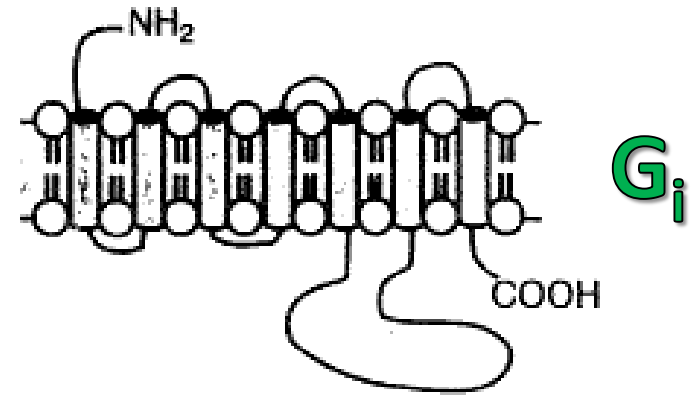


↑ cAMP

↑ Idrolisi di PIP_2 :

- Mobilizzazione di Ca^{2+}
- Attivazione di PKC

Famiglia recettoriale D2



↓ cAMP

↑ Correnti di K^+

↓ Correnti di Ca^{2+}
voltage-dipendenti

Distribuzione

D1

- Striato
- Neocorteccia

D5

- Ippocampo
- Ipotalamo

D2

- Striato
- SNpc
- Ipofisi

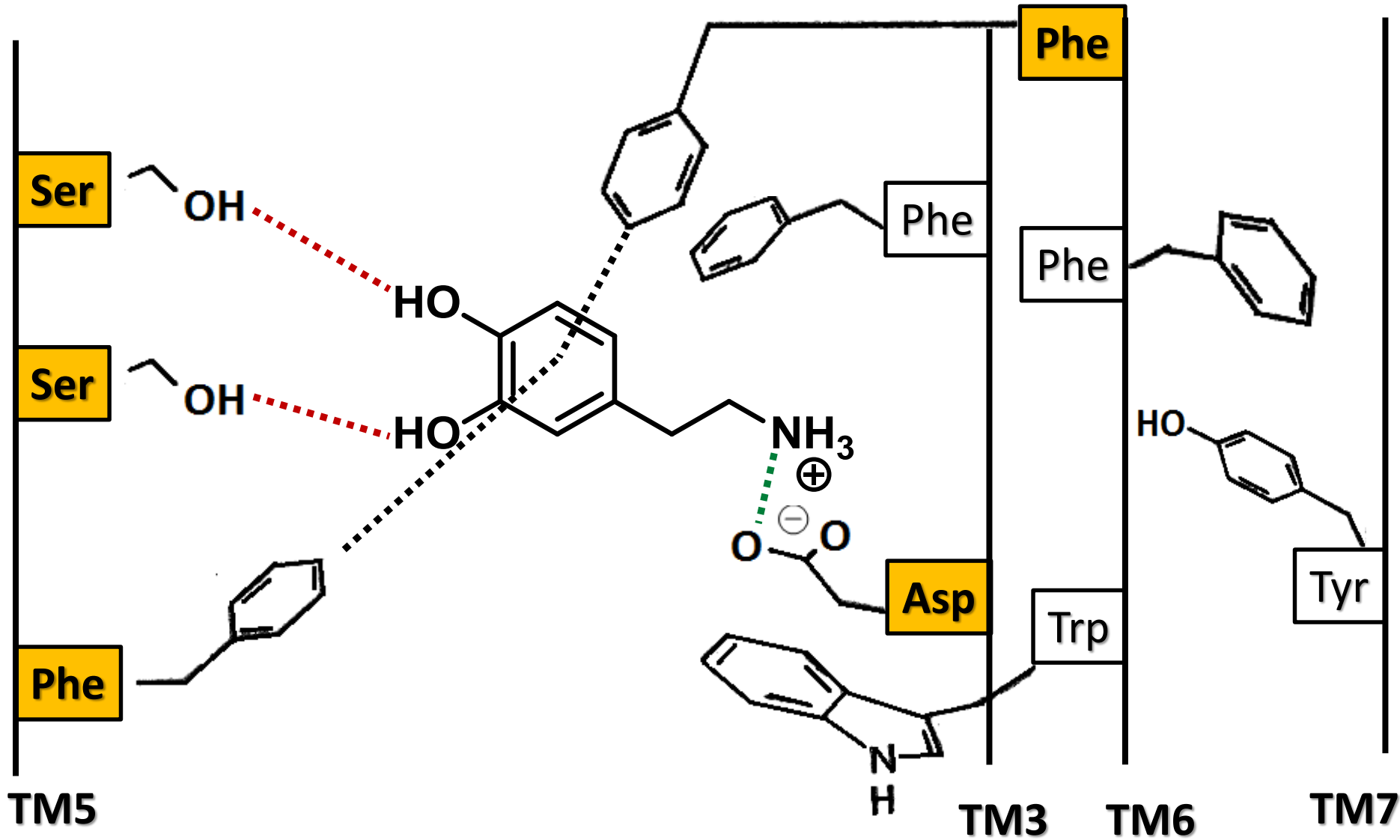
D3

- Tubercolo olf.
- Nuc. Accumbens
- Ipotalamo

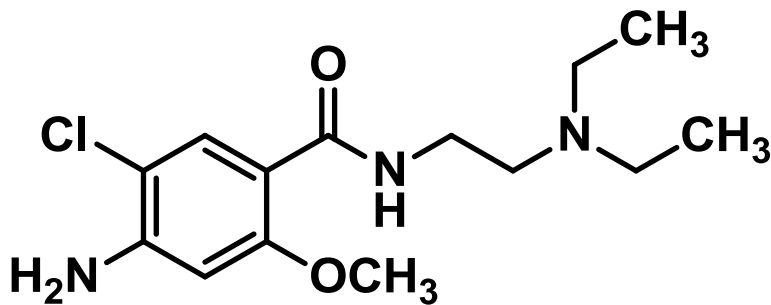
D4

- Corteccia front.
- Midollo
- Mesencefalo

Dopamina/Recettore D₂

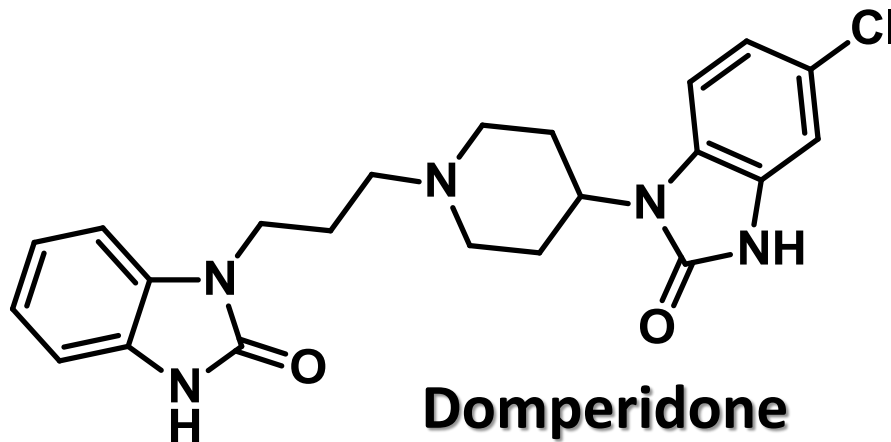


Antiemetici Dopaminergici

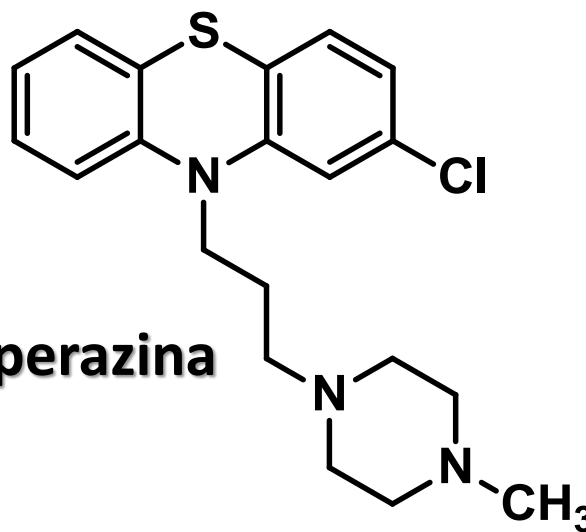


Metoclopramide

(agisce anche come antagonista sui recettori 5-HT₃ e come agonista sui 5-HT₄)



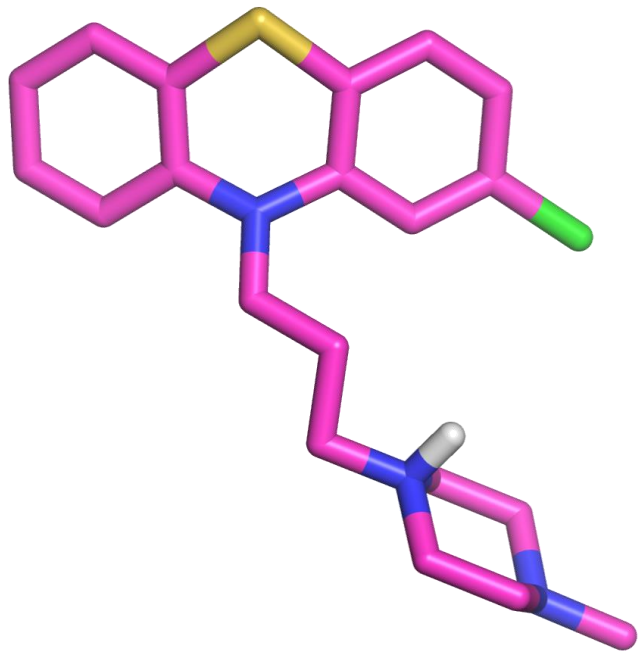
Domperidone



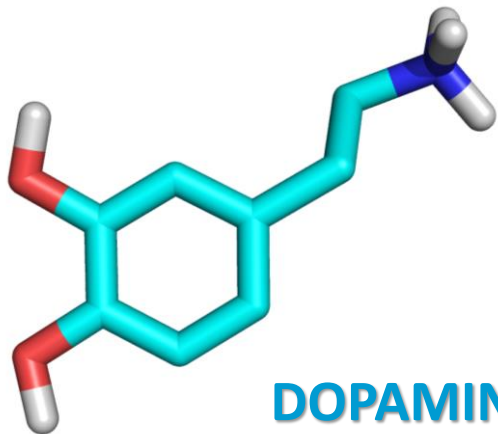
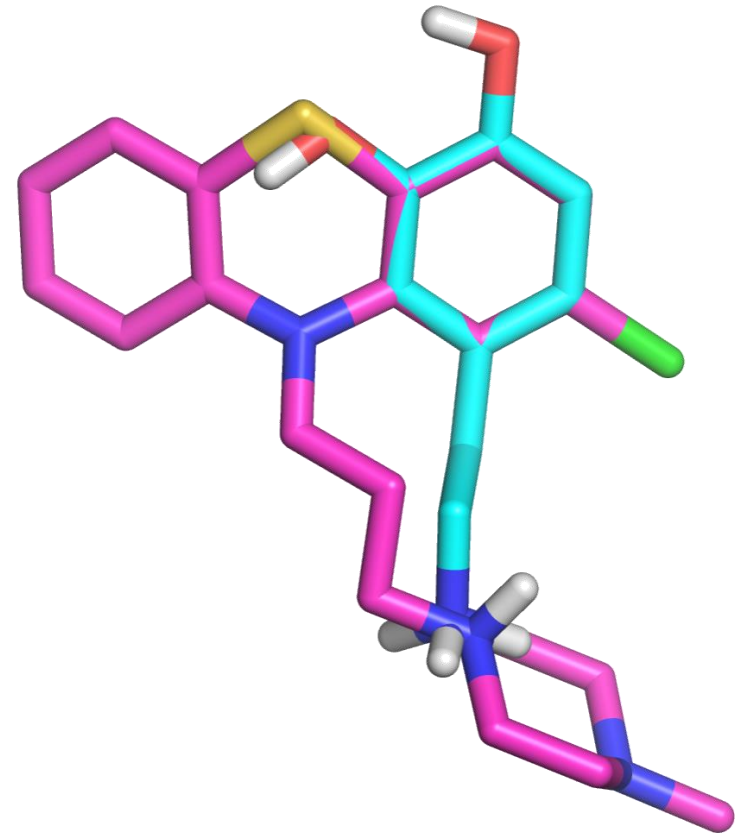
Prochlorperazina

Antagonisti del recettore D₂, sia a livello della parete gastrica, sia nella zona chemiocettrice di innesco del vomito (CTZ)

Proclorperazina vs. Dopamina



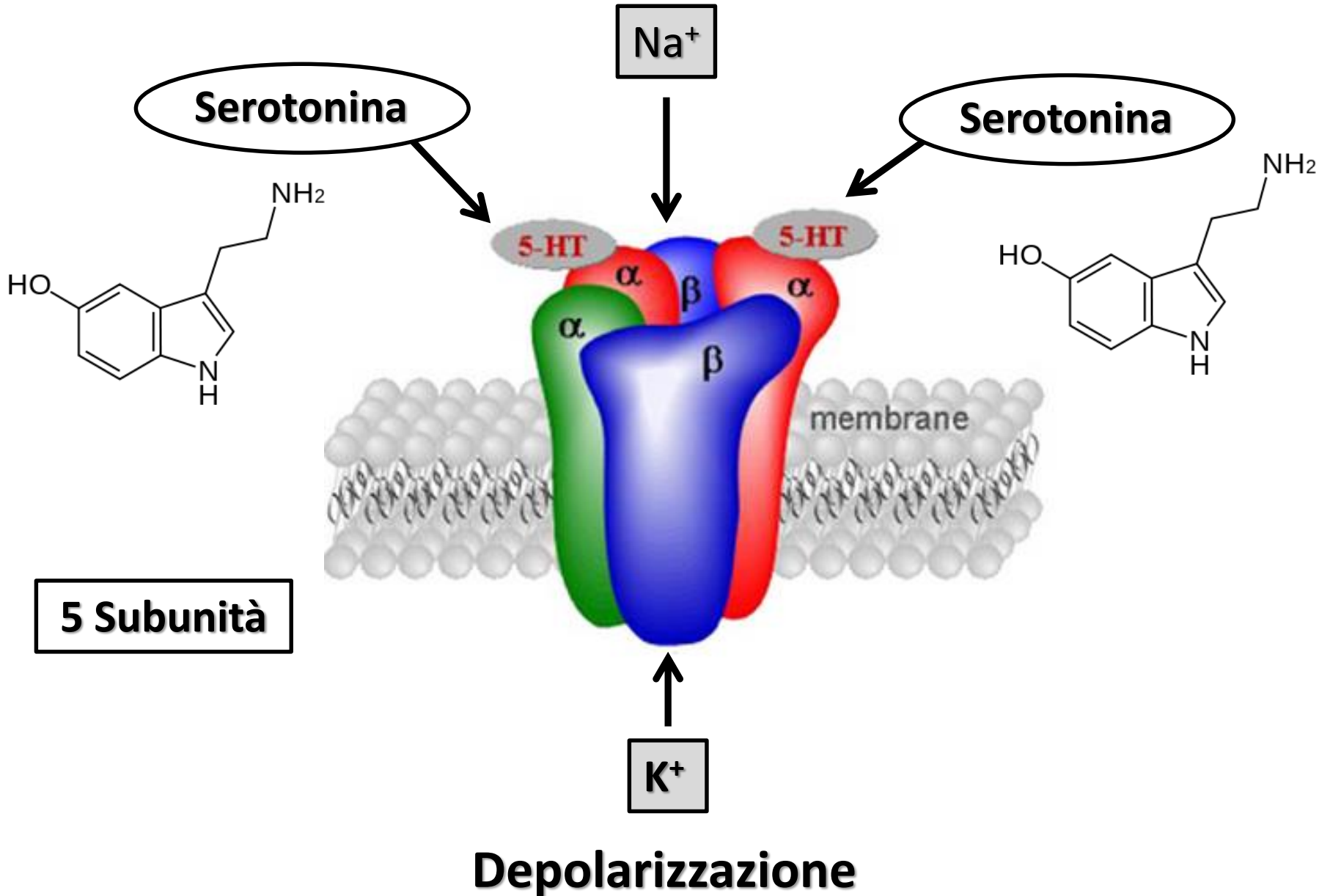
PROCLORPERAZINA



DOPAMINA



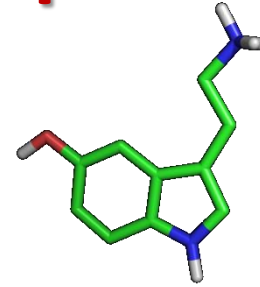
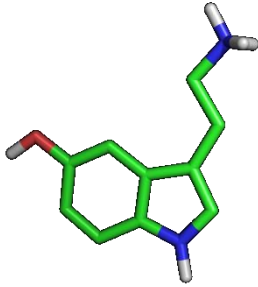
Recettore Serotoninergerico 5-HT₃



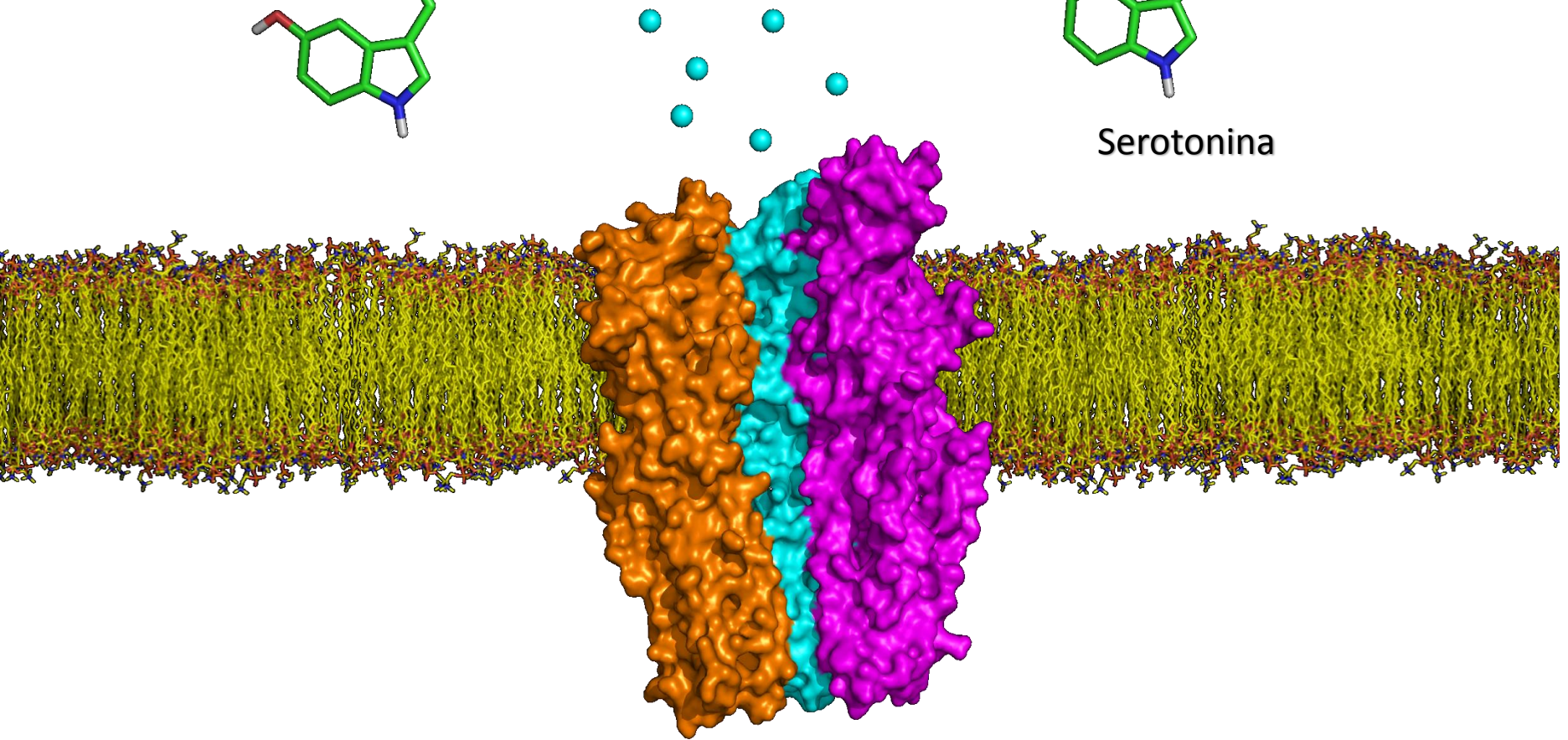
Canali ROC : ligando dipendenti

Recettori Ionotropici

Serotonina



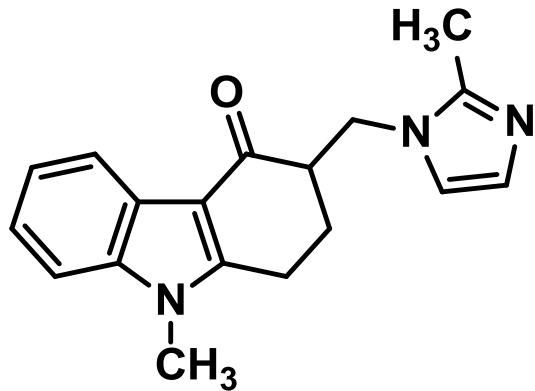
Serotonina



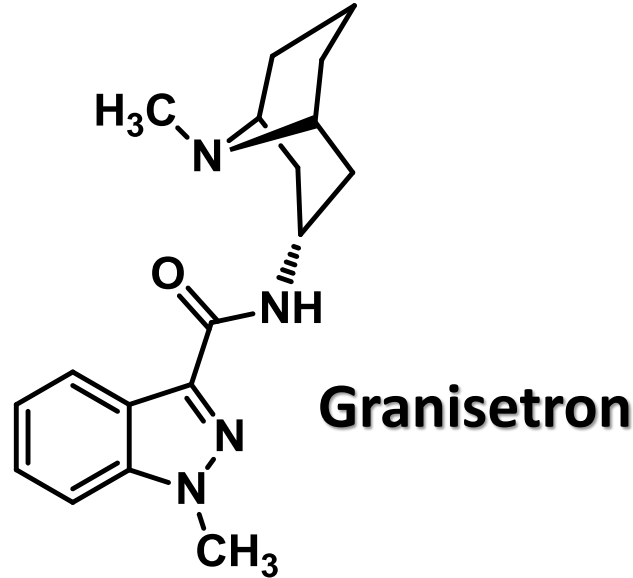
NAUSEA ED EMESI

Antiemetici Serotoninergici

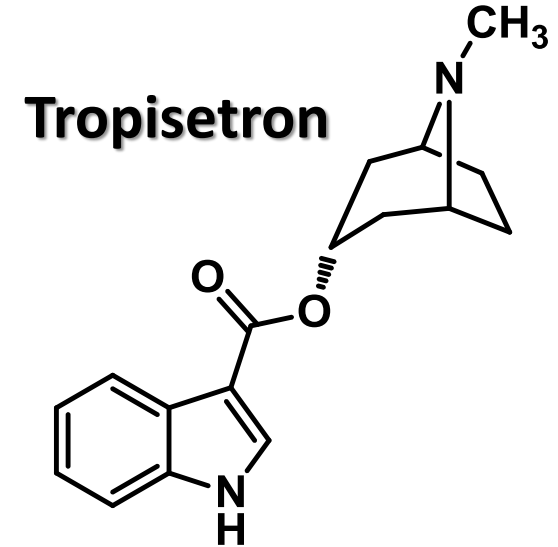
Potenti antagonisti del recettore 5-HT₃



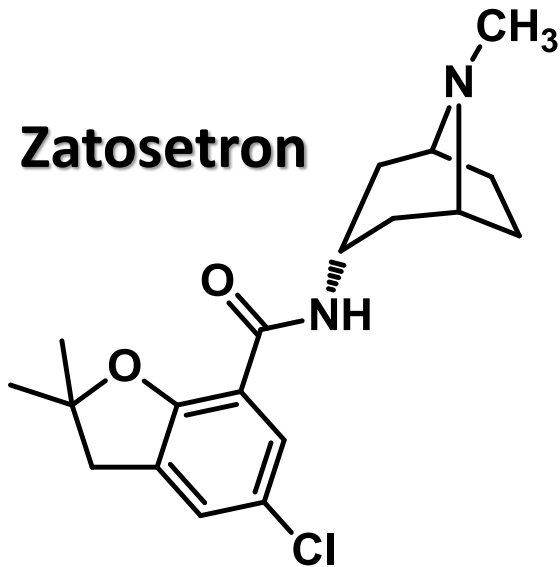
Ondansetron



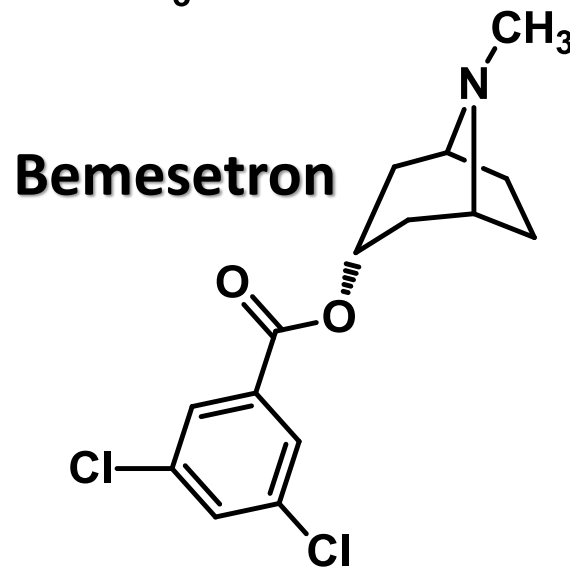
Granisetron



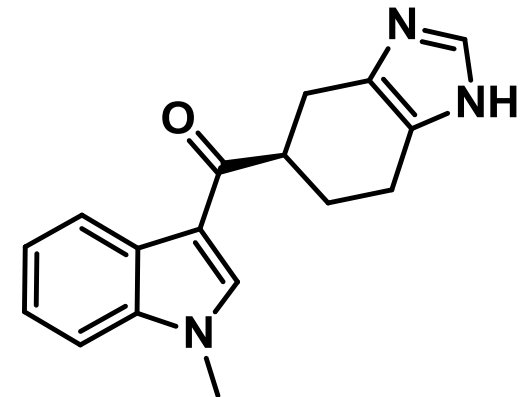
Tropisetron



Zatosetron



Bemesetron

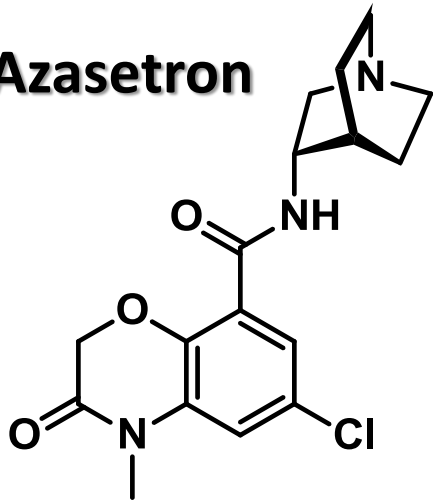


Ramosetron

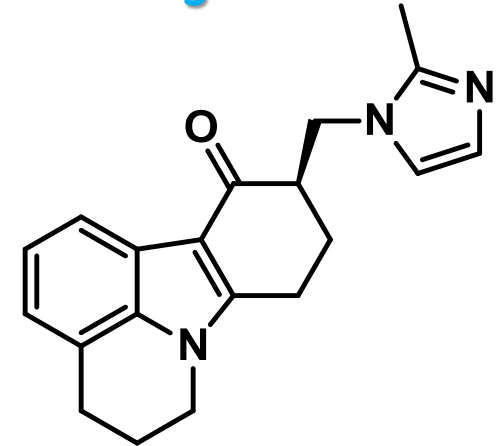
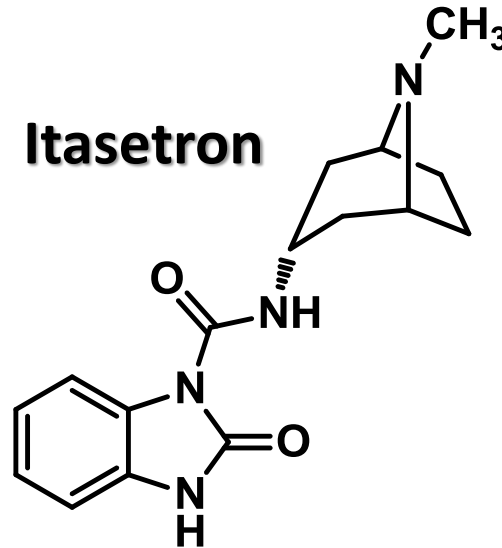
Antiemetici Serotoninergici

Potenti antagonisti del recettore 5-HT₃

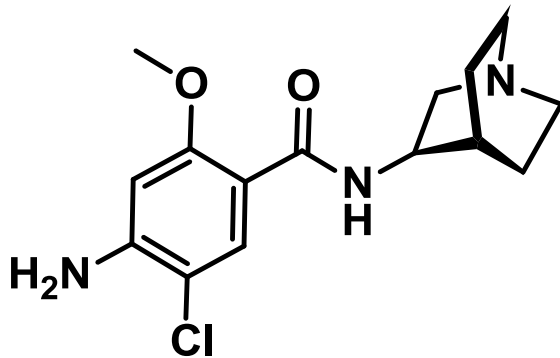
Azasetron



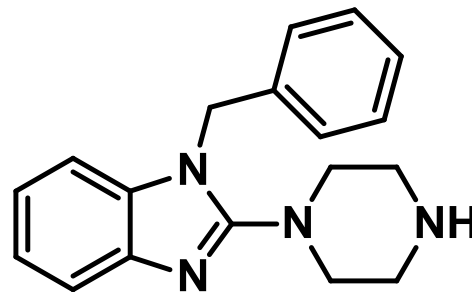
Itasetron



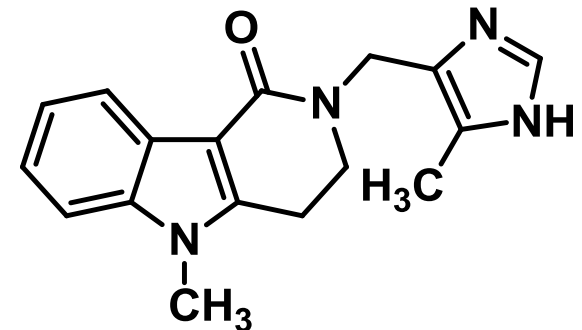
Cilansetron



Zacopride



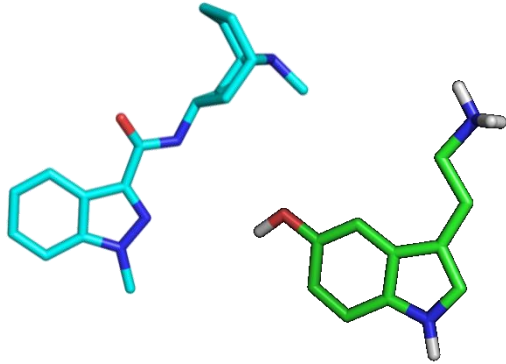
Lerisetron



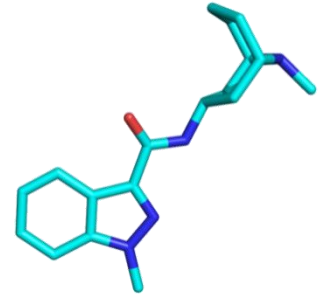
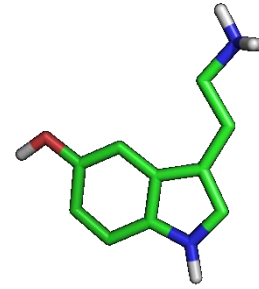
Alosetron

Canali ROC : ligando dipendenti

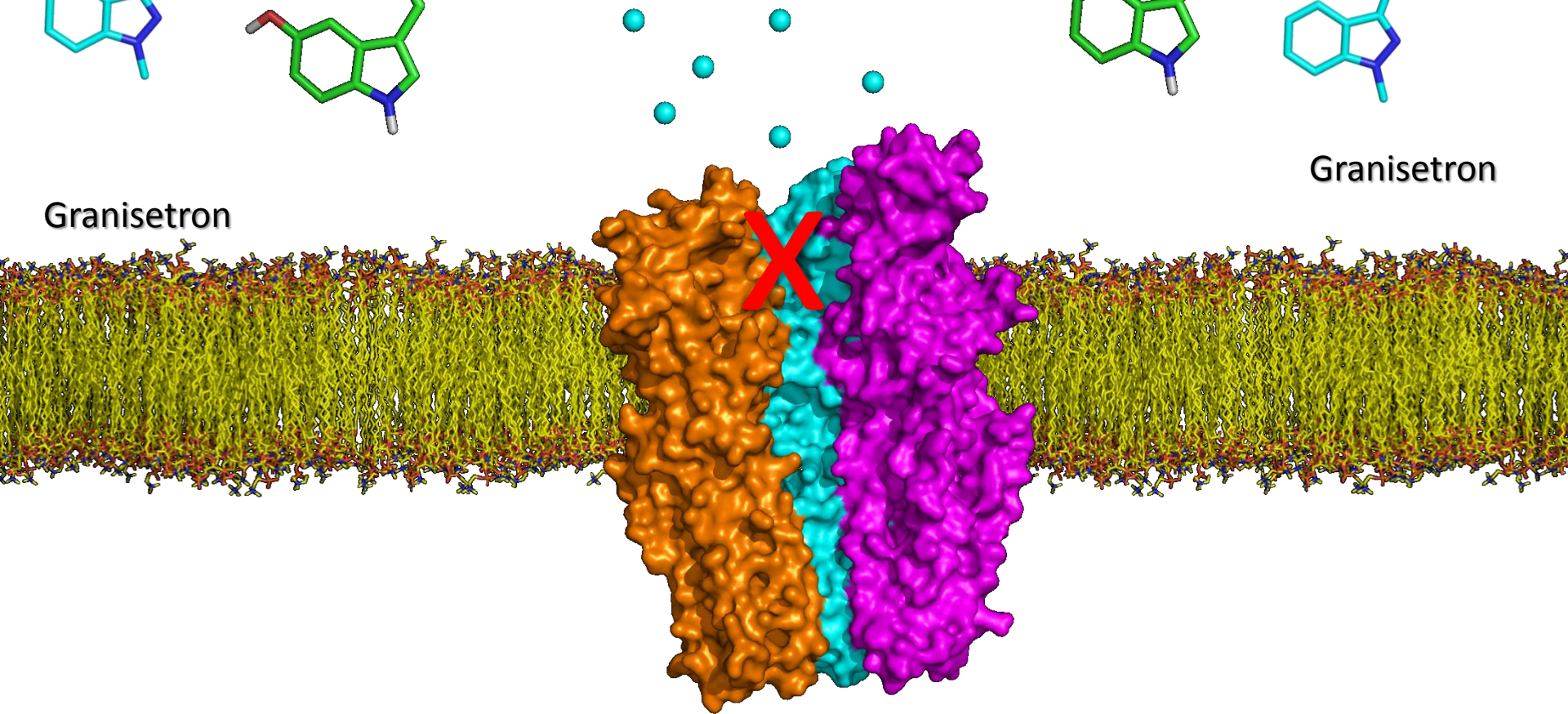
Antagonisti 5-HT₃: Meccanismo d'Azione



Granisetron

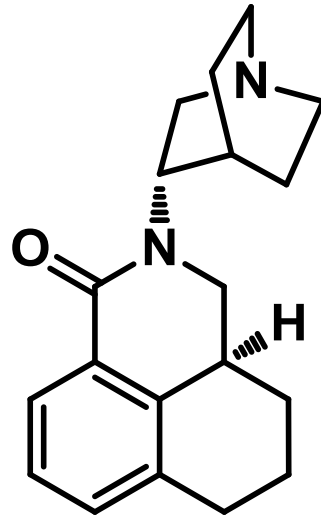


Granisetron



NAUSEA ~~X~~ EMESI

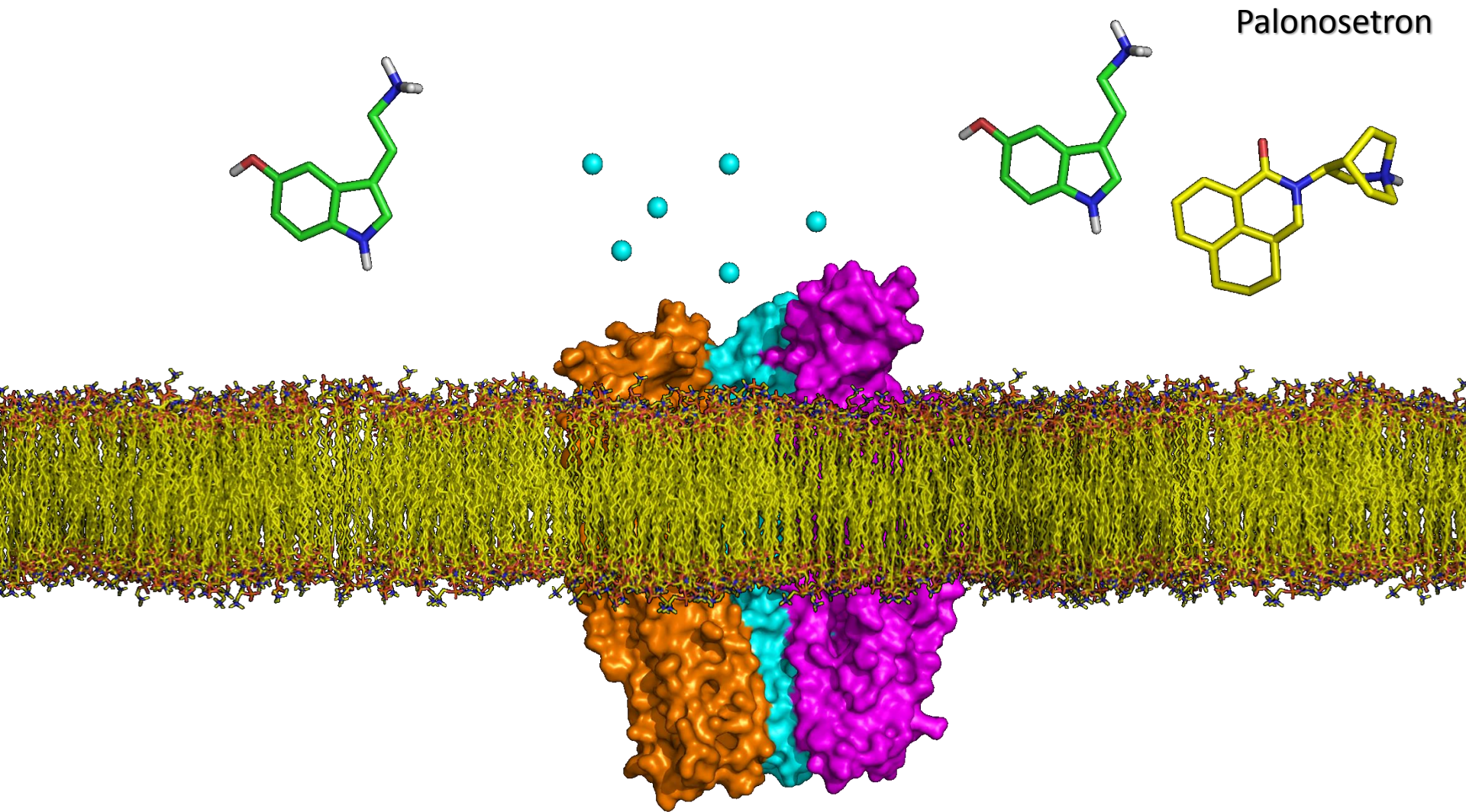
Palonosetron: antiemetico a lunga durata



PALONOSETRON

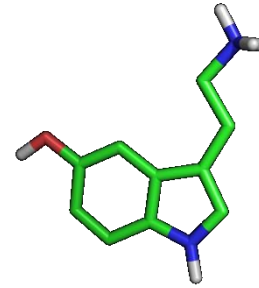
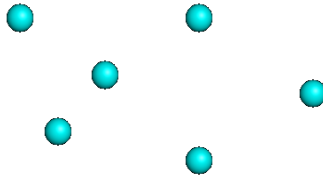
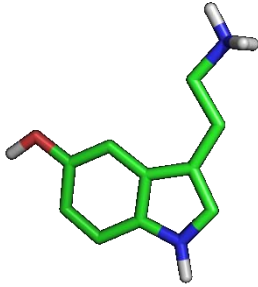
- Antagonista Allosterico Potente e Selettivo del recettore 5-HT₃
- La lunghissima durata d'azione **non** può essere solo spiegata con una maggiore affinità per il sito di legame
- È stato dimostrato che Palonosetron induce una transizione conformazionale del recettore
- In seguito a tale transizione il recettore è internalizzato all'interno della membrana cellulare
- Utilizzato come antiemetico in chemioterapia

Antagonisti 5-HT₃: Meccanismo d'Azione

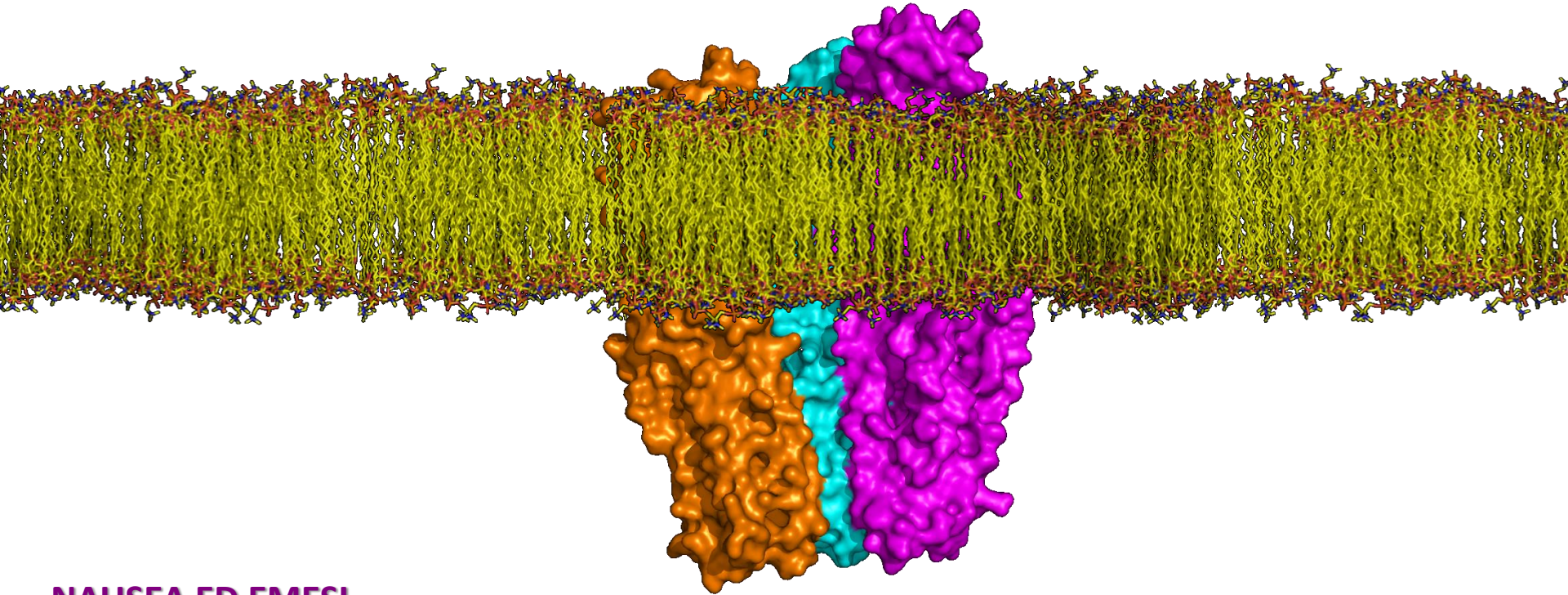
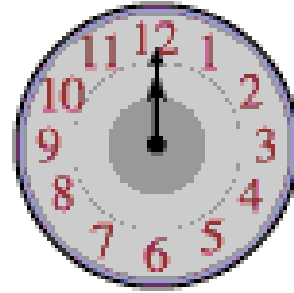


Antagonisti 5-HT₃: Meccanismo d'Azione

Serotonina



Serotonina



NAUSEA ED EMESI