

Definizione e trattamento medico

Terapia della vertigine emicranica

Rudi Pecci, Paolo Vannucchi, Beatrice Giannoni, Paolo Pagnini

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oto-Neuro-Oftalmologiche, Sezione di Audiologia, Università degli Studi di Firenze

Scopo del nostro lavoro è dimostrare quale è il razionale dell'impiego dell'associazione di cinnarizina e dimenidrinato nel trattamento delle turbe vertiginoso-posturali di natura emicranica.

Iniziamo da due brevi premesse sulla vertigine emicranica come entità nosologica, con particolare riferimento all'epidemiologia e alla sintomatologia.

Per avere un'idea delle dimensioni epidemiologiche del problema, basti pensare che il gruppo di Berlino (Thomas Lempert e Hannelore Neuhauser, 2004) considera la vertigine emicranica come la forma più frequente di vertigine spontanea ricorrente.

Che la vertigine fosse più frequente nei soggetti con cefalea emicranica rispetto ai soggetti con cefalea di altro tipo lo avevano già notato Kayan e Hood nell'84 (27% vs 8%); analogamente l'emicrania incide maggiormente nei soggetti vertiginosi rispetto ai soggetti non vertiginosi, secondo un lavoro di Neuhauser del 2001 (38% vs 24%).

Lempert nel 2009 stabilisce quale è la prevalenza della vertigine emicranica come entità nosologica, evidenziando che se la vertigine e l'emicrania hanno una prevalenza nella popolazione generale rispettivamente del 7 e del 16%, già solo per effetto del caso possiamo avere un'associazione tra queste due entità nell'1,1% dei casi; ma nella realtà la probabilità di riscontrare una comorbidità è più alta (3,2%), quindi deve esserci un'altra causa che rende conto di questa associazione oltre al caso. I motivi sono i seguenti: da una parte c'è una serie di sindromi vertiginoso-posturali che più frequentemente si manifestano nei soggetti emicranici (bisogna prestare attenzione, per esempio, ai disturbi psichiatrici, soprattutto maggior ansia e depressione, che già presenti o insorti come reazione all'esperienza vertiginoso-posturale, sono motivo di insuccesso di tante terapie, cosa su cui insiste da tempo il prof. Guidetti e su cui noi siamo assolutamente d'accordo), dall'altra c'è sempre un maggiore riconoscimento della vertigine emicranica, cioè della vertigine dovuta all'emicrania, come entità nosologica a se stante. La stessa vertigine emicranica

ha una prevalenza maggiore nei soggetti vertiginosi ed emicranici rispetto ai soggetti non vertiginosi e non emicranici, sempre secondo il lavoro di Neuhauser del 2001.

Un altro aspetto importante è la sintomatologia: nel 2003 Pagnini mette ordine nel quadro eterogeneo delle manifestazioni vertiginoso-posturali di natura emicranica, identificando due grandi famiglie di vertigine emicranica, quella associata (come aura o concomitante), e quella equivalente (precoce, intercritica o tardiva); e tra le righe descrive i caratteri essenziali della vertigine dovuta all'emicrania, cioè l'esordio subacuto, la variabilità di presentazione, la lunga durata e la risoluzione senza esiti.

Sofferamoci sulla variabilità di presentazione, che è il motivo per cui si parla di turbe vertiginoso-posturali. La categoria include la vertigo, la dizziness e tutto quello che c'è nel mezzo. Anche di questo si erano già accorti Kayan e Hood, che parlano di "vertigo" e "giddy sensations", peraltro con un'incidenza pressoché equivalente nei soggetti emicranici. In un altro lavoro del gruppo di Berlino, del 2006, in un gruppo di 33 soggetti con vertigine emicranica vengono identificati almeno sette tipi di manifestazioni vertiginoso-posturali, non solo vertigo, ma anche dizziness e imbalance.

Un altro aspetto caratteristico è la lunga durata.

Sempre secondo i tedeschi, nello stesso gruppo di 33 soggetti con vertigine emicranica di cui sopra, si rileva una durata maggiore di 24 ore nel 27% dei casi; e ancora, in un gruppo di 91 soggetti selezionati da Cutrer e Baloh nel '92, la durata supera le 24 ore in una percentuale ancora più alta di pazienti, quasi la metà dei casi.

Ma cosa c'è alla base della vertigine dovuta all'emicrania? Nel corso degli anni sono stati chiamati in causa diversi meccanismi, la cortical spreading depression, il rilascio di neurotrasmettitori, i difetti genetici, il sistema trigeminale. Ma la spiegazione più convincente, si manifesta nel lavoro di Cutrer e Baloh prima citato. In condizioni normali il firing di base

delle terminazioni afferenti che originano dalle creste ampollari e dalle macule di ciascun labirinto e raggiungono i nuclei vestibolari di ciascun emisistema è perfettamente bilanciato e l'encefalo interpreta ogni asimmetria del firing come un movimento della testa; durante l'attacco di emicrania si ha il rilascio di una serie di neurotrasmettitori che, attraverso meccanismi di vasocostrizione e/o vasodilatazione, inducono i fenomeni dell'aura e/o della cefalea; a questo punto può accadere che gli stessi neurotrasmettitori vengano liberati nel sistema vestibolare, perifericamente sui recettori labirintici o centralmente sui nuclei vestibolari, con conseguente aumento del firing di base. Se questo accade in uno degli emisistemi si avrà un'asimmetria nel firing di base. Il paziente riferisce un'illusione di movimento, cioè una vertigine: in entrambi gli emisistemi avremo un aumento del firing di base durante i movimenti della testa e il paziente riferisce un'intolleranza al movimento, ovvero il diziness. Questo spiegherebbe la variabilità di presentazione. Inoltre questi stessi neurotrasmettitori diffonderebbero nello spazio extracellulare ed agirebbero a distanza e nel tempo con un meccanismo simil-ormonale, a dimostrazione della lunga durata.

La terapia

La terapia della vertigine emicranica, così come quella dell'emicrania, si può suddividere in sintomatica, o terapia dell'attacco, e preventiva, o terapia di profilassi: la prima ha lo scopo di bloccare la crisi una volta che questa è cominciata nel più breve tempo possibile, ed è essenzialmente farmacologica; la seconda agisce direttamente o indirettamente sul "tratto" predisponente del soggetto emicranico per renderlo meno suscettibile ai diversi possibili fattori scatenanti, e si avvale, oltre che dei farmaci, anche di norme dietetico-comportamentali, di tecniche fisico-riabilitative e di trattamenti alternativi, come l'agopuntura, la chiropratica e l'omeopatia.

Per il trattamento acuto della vertigine emicranica sono disponibili numerosi farmaci, riconducibili a due categorie principali: gli antiemicranici specifici (triptani e ergot-derivati), e gli antiemicranici non specifici (antinfiammatori non steroidei o FANS e paracetamolo, e antiemetici).

Per il trattamento preventivo sono essenzialmente quattro le classi di farmaci per le quali esiste un'evidenza clinica e un'efficacia statisticamente significativa, i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti, gli antidepressivi triciclici e gli antiepilettici; a questi si aggiungono gli antagonisti serotoninergici e alcuni

FANS. La profilassi si considera efficace se riduce gli episodi di turbe vertiginoso-posturali di almeno il 50% e la si può associare ad alcuni episodi qualora se ne riconoscano i fattori scatenanti. La si può limitare ad alcuni periodi se se ne identificano le situazioni scatenanti, o la si può prolungare nel tempo se il paziente ha almeno tre attacchi al mese con una durata complessiva di 4 giorni. Se i farmaci sintomatici sono controindicati, non sono efficaci, sono abusati o non sono tollerati, o nelle forme rare, come l'emicrania basilar, per ridurre il rischio di danno neurologico.

Si evidenzia di seguito l'associazione di cinnarizina e dimenidrinato, alla dose rispettivamente di 20 e 40 mg, peraltro già in uso in Germania per il trattamento delle sindromi vertiginose da più di 25 anni.

Per quanto concerne il meccanismo d'azione la cinnarizina è un calcio-antagonista che agisce soprattutto sul sistema vestibolare periferico, bloccando le correnti del calcio nelle cellule ciliate dei recettori labirintici e riducendo l'attività delle vie vestibolari afferenti. La cinnarizina ha anche un'azione microvasodilatatoria, non solo sul circolo labirintico ma anche sui vasi cerebrali, per cui le si riconosce anche un'azione centrale. Nel complesso ne risulta un'azione antivertiginosa. Il dimenidrinato è un antistaminico con proprietà anticolinergiche, la cui attività è soprattutto centrale e interessa i nuclei vestibolari, dove blocca gli impulsi eccitatori provenienti dai recettori labirintici per azione sui recettori H1 e colinergici riducendo l'attività anche dei nuclei oculomotori e del centro del vomito che sono connessi con i nuclei vestibolari. Il dimenidrinato agisce anche direttamente sul centro del vomito bloccando l'attività della formazione reticolare parvicellulare. Nel complesso ne risulta un'azione antivertiginosa e antiemetica.

L'associazione di cinnarizina e dimenidrinato dunque, riduce l'attività dei recettori labirintici e delle vie afferenti a livello periferico e riduce l'attività dei nuclei vestibolari e del centro del vomito a livello centrale. Se è vero tutto questo, è lecito chiedersi quale è il razionale dell'impiego di questo tipo di associazione nel trattamento delle turbe vertiginoso-posturali di natura emicranica.

In generale, con l'associazione delle due molecole abbiamo la possibilità di agire sia a livello periferico che a livello centrale e di sfruttare sia l'effetto antivertiginoso che l'effetto antiemetico guadagnando in efficacia. Le due molecole hanno un'azione sinergica, per cui la loro combinazione è più efficace dei rispettivi principi attivi utilizzati da soli, e questo consente di ridurre il dosaggio di entrambe le mole-

cole rispetto alla somministrazione in monoterapia guadagnando in tollerabilità. La farmacocinetica delle due molecole somministrate in associazione non è molto diversa da quella delle due molecole somministrate da sole, il che esclude la possibilità di interazioni farmacologiche.

Nel caso della vertigine emicranica, in particolare, è già un'indicazione il fatto che la cinnarizina fa parte di una delle quattro classi di farmaci utilizzati nella terapia di profilassi e il dimenidrinato fa parte di una delle due classi di farmaci utilizzati nella terapia dell'attacco. Entrando nello specifico delle due molecole, la cinnarizina come calcio-antagonista previene l'ipossia dei neuroni cerebrali, riduce la contrazione della muscolatura liscia della parete dei vasi, blocca gli enzimi calcio-dipendenti coinvolti nella sintesi delle prostaglandine e interferisce con l'infiammazione neurovascolare indotta dalle sostanze liberate durante l'attacco di emicrania; il dimenidrinato come antiemetico riduce la sintomatologia gastroenterica che spesso accompagna l'attacco di emicrania ed è invalidante quanto la sintomatologia vertiginoso-posturale.

L'efficacia e la tollerabilità dell'associazione di cinnarizina (20 mg) e dimenidrinato (40 mg) sono state ampiamente valutate in studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, verso le singole componenti dell'associazione e verso la betaistina, in pazienti con:

- vertigini di origine vestibolare periferica, centrale o mista,
- vertigini e acufeni di origine periferica o centrale,
- malattia di Menière,
- deficit vestibolare acuto monolaterale,
- insufficienza vertebro-basilar, e
- vertigini acute di origine vestibolare.

L'associazione dei due farmaci è risultata più efficace nel ridurre la sintomatologia vertiginoso-posturale in tutti gli studi, tranne che nei pazienti con malattia di Menière, in cui si rileva un'efficacia comunque sovrapponibile a quella della betaistina.

L'associazione dei due farmaci inoltre ha mostrato una tollerabilità in termini di effetti collaterali non significativamente diversa da quella delle altre molecole, se non addirittura superiore.

A questi si aggiungono altri due studi condotti su volontari sani per valutare gli effetti dell'associazione di cinnarizina (20 mg) e dimenidrinato (40 mg) sulla vigilanza e sulle risposte psicomotorie.

L'associazione dei due farmaci ha solo un modesto effetto sullo stato di vigilanza, non significativamente diverso rispetto a quello della betaistina, co-

munemente considerata un farmaco antiveriginoso non sedativo. L'associazione dei due farmaci inoltre non influisce sulle risposte psicomotorie, non in modo significativamente diverso dal placebo.

Riguardo alla nostra esperienza, noi abbiamo voluto verificare come si comporta l'associazione di cinnarizina e dimenidrinato, utilizzata come terapia di profilassi nel trattamento della vertigine emicranica, e confrontare la sua efficacia con quella di un altro farmaco abitualmente utilizzato nella terapia delle vertigini.

A partire da settembre 2010, si stanno selezionando i pazienti che giungono alla nostra osservazione per la comparsa di disturbi vertiginoso-posturali di natura verosimilmente emicranica, dividendoli in due gruppi, uno trattato con l'associazione di cinnarizina (20 mg) e dimenidrinato (40 mg) e l'altro trattato con betaistina (24 mg). In entrambi i casi il trattamento consiste nella somministrazione dell'uno o dell'altro farmaco alla dose di 2 cpr/die per un mese e mezzo e 1 cpr/die per un altro mese e mezzo. La scelta tra i due farmaci avviene in maniera casuale.

Prima di iniziare il trattamento, ciascun paziente è sottoposto ad una valutazione iniziale, che prevede:

- un grading della severità dei disturbi compilato secondo parametri prestabiliti
- un esame otoneurologico per lo studio dei ni-stagmi e dell'oculomotricità
- una stabilometria statica
- la compilazione del Dizziness Handicap Inventory (DHI)
- la compilazione di un diario sull'andamento dei disturbi vertiginoso-posturali, conforme ai parametri utilizzati nel grading, da consegnare al paziente.

Ciascun paziente torna al controllo dopo un mese e dopo tre mesi: in occasione del primo controllo ripetiamo l'esame otoneurologico che viene ripetuto anche al secondo controllo insieme alla stabilometria statica, alla compilazione del DHI e alla consegna del diario da parte del paziente.

Stiamo arruolando pazienti di tutte le età, senza altre patologie vestibolari note e senza controindicazioni né per l'associazione di cinnarizina e dimenidrinato né per la betaistina. Il trattamento viene avviato subito e nel frattempo vengono richiesti gli accertamenti del caso (in particolare una risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto).

L'obiettivo è quello di verificare se, sulla base dei risultati, le indicazioni dell'associazione di cinnarizina e dimenidrinato possono essere estese anche alla vertigine emicranica. Se così fosse, questo tipo

di associazione troverebbe impiego essenzialmente in due gruppi di soggetti: 1) quelli che arrivano in regime di urgenza, che sono alla prima manifestazione di turba vertiginoso-posturale, in assenza di segni di disfunzione vestibolare e in cui si pone subito il sospetto che alla base del disturbo ci sia l'emicrania; 2) quelli che arrivano in visita programmata, che già da tempo soffrono di episodi ricorrenti di turbe vertiginoso-posturali, hanno un esame otoneurologico negativo e hanno un habitus emicranico. In entrambi i casi, potremmo avviare il trattamento prima di richiedere una risonanza magnetica (se richiesta in precedenza o se abbiamo rilevato segni di disfunzione vestibolare centrale in pazienti in fase intercristica), e prima di impostare una terapia di profilassi antiemicranica classica (con beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antidepressivi triciclici o antiepilettici, per 3-6 mesi). Se dopo un periodo di terapia da 1 a 3 mesi con l'associazione di cinnarizina e dimenidrinato il quadro si risolve, non facciamo altro, rimandando il tutto ad una eventuale recidiva.

I risultati dello studio sono stati presentati in occasione dell'8ª Edizione del convegno "Aggiornamenti in Vestibologia", che si è tenuto a Modena il 28-29 Ottobre, a cura del prof. Guidetti.

TAKE CARE - Trimestrale di informazione medico-scientifica - Anno I - n. 1/2011

Direttore Responsabile
Andrea Salvati

Segretaria di Redazione
Antonella Onori, onori@grupppocic.it

Area Pubblicità
Patrizia Arcangioli, responsabile
arcangioli@grupppocic.it

Area Marketing e Sviluppo
Carlo Bianchini, bianchini@grupppocic.it
Antonietta Garzonio, garzonio@grupppocic.it

Grafica e impaginazione
Daniela Manunza

**Autorizzazione del Trib. di Roma n. 251
del 27/07/2011**

CIC Edizioni Internazionali s.r.l.
C.so Trieste, 42 - 00198 Roma
Tel. 06 8412673 - Fax 06 8412688
E-mail: info@grupppocic.it www.grupppocic.com

Area Nord Italia
Via Matteotti, 52/a - 21012 Cassano Magnago (VA)
Tel. 0331282359 - Fax 0331287489

*Stampa: LITOGRAFTODI srl - Todi (Perugia)
Finito di stampare nel mese di ottobre 2011*

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte.

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dal Ministero della Salute.

Il periodico viene anche inviato ad un indirizzario di specialisti predisposto dall'Editore. Ai sensi del Decreto Legislativo 30/06/03 n. 196 (Art. 13), informiamo che l'Editore è il Titolare del trattamento e che i dati in nostro possesso sono oggetto di trattamenti informatici e manuali; sono altresì adottate, ai sensi dell'Art. 31, le misure di sicurezza previste dalla legge per garantirne la riservatezza. I dati sono gestiti internamente e non vengono mai ceduti a terzi, possono esclusivamente essere comunicati ai propri fornitori, ove impiegati per l'adempimento di obblighi contrattuali (ad es. le Poste Italiane).

Informiamo inoltre che in qualsiasi momento, ai sensi dell'Art. 7, si può richiedere la conferma dell'esistenza dei dati trattati e richiederne la cancellazione, la trasformazione, l'aggiornamento ed opporsi al trattamento per finalità commerciali o di ricerca di mercato con comunicazione scritta.

La pubblicazione dei testi e delle immagini pubblicitarie è subordinata all'approvazione della direzione del giornale ed in ogni caso non coinvolge la responsabilità dell'Editore. Il contenuto degli articoli rispecchia esclusivamente l'esperienza degli autori.

© Copyright 2011



CIC Edizioni Internazionali