

SIMPOSIO: VALPROATO

P. Calabresi • C. Rossi • F. Coppola • P. Sarchielli

Il valproato nella terapia del dolore e dell'emicrania

Riassunto Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia degli antiepilettici nel dolore neuropatico, nella nevralgia trigeminale e nell'emicrania. Nel dolore neuropatico, dovuto al danno cronico dei neuroni sensitivi, gli antiepilettici, in particolare il valproato, agiscono riducendo il *firing* dei potenziali d'azione ad alta frequenza, mediante il blocco dei canali del Na^+ e del Ca^{2+} . Questi, a causa del danno neuronale, risultano espressi in modo anomalo, determinando un abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori con conseguente comparsa di parestesie, allodinia ed iperalgesia. Nella profilassi dell'emicrania il valproato si è dimostrato efficace nel ridurre intensità e frequenza degli attacchi mediante multipli meccanismi d'azione, quali: inibizione dell'anomala conduttanza al Na^+ indotta dall'infiammazione neurogenica a livello del sistema trigemino-vascolare, blocco dei canali del Ca^{2+} nelle terminazioni trigeminali favorenti il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e la riduzione dell'iperexcitabilità neuronale corticale alla base della *spreading depression* mediante il potenziamento dell'attività GABAergica.

Parole chiave Valproato • Emicrania • Dolore neuropatico • Profilassi

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei farmaci antiepilettici nel trattamento del dolore neuropatico, di condizioni parossistiche di dolore nevralgico quali la nevralgia trigeminale e dell'emicrania. Il dolore neuropatico è il risultato di un danno cronico dei neuroni sensitivi responsabile di *sprouting* assonale. Come conseguenza del danno a carico dei neuroni sensitivi, si ha una modificazione dell'espressione genica dei canali del Na^+ e del Ca^{2+} che porta ad una modificazione della loro distribuzione e composizione. In particolare, i cambiamenti dell'espressione dei canali del Na^+ inducono un'alterazione delle loro proprietà biofisiche e ad un anormale accumulo degli stessi a livello dei nocicettori e dei nervi sensitivi. Queste modificazioni plastiche nell'espressione dei canali del Na^+ sono accompagnate da alterazioni elettrofisiologiche, responsabili del *firing* spontaneo e ad alta frequenza, spesso in siti ectopici, causa dell'abbassamento della soglia all'attivazione recettoriale meccanica, ritenute alla base delle parestesie, iperalgesia e allodinia del dolore neuropatico. L'elettrogenesi spontanea che caratterizza il dolore neuropatico presenta analogie con l'iperexcitabilità neurale dell'epilessia, per la quale vi sono evidenze di un'alterazione dei canali del Na^+ . Tuttavia, poiché i sottotipi di canali del Na^+ a livello cerebrale differiscono da quelli presenti nei neuroni sensitivi, e data l'impossibilità di valutare la loro ridistribuzione a livello dei neuroni centrali, il coinvolgimento dei canali del Na^+ nell'epilessia è stata stabilita con minore chiarezza rispetto al dolore neuropatico. Nonostante queste premesse i farmaci antiepilettici che bloccano i canali del Na^+ , tra i quali il valproato, risultano efficaci nel dolore neuropatico grazie alla loro azione di blocco selettivo del *firing* dei potenziali di azione ad alta frequenza, meccanismo che è alla base della loro azione protettiva anche nei confronti delle crisi epilettiche. Oltre ad un effetto periferico sulla ridistribuzione ed espressione dei canali del Na^+ , evidenze crescenti suggeriscono l'intervento dei farmaci antiepilettici sull'incrementata responsività delle fibre C dovuta alla reiterata attivazione, nota come *wind-up*. Tale

fenomeno è considerato sottendere il fenomeno della sensibilizzazione centrale, cioè l'ipereccitabilità dei neuroni nocicettivi spinali conseguente al danno periferico. È noto che nel midollo spinale potenziali *plateau* dipendenti dal Ca^{2+} sono coinvolti nella generazione del fenomeno del *wind-up*. Alcuni dei farmaci antiepilettici che hanno come *target* i canali del Ca^{2+} ad alta soglia d'attivazione, attraverso una soppressione dei potenziali *plateau* generati dall'attivazione di tali canali, potrebbero esplicare la loro azione antineuropatica influenzando il fenomeno del *wind-up* e quindi antagonizzando la sensibilizzazione centrale.

L'utilizzo dei farmaci antiepilettici è indicato a scopo profilattico in un'altra condizione dolorosa, l'emicrania, che per la sua natura parossistica presenta analogie con l'epilessia. Il dolore emicranico è il risultato dell'attivazione delle vie afferenti trigemino-vascolari dalle meningi, le quali risultano sensibilizzate similmente a quanto si verifica nelle condizioni di dolore neuropatico. La sensibilizzazione dei neuroni sensitivi, in seguito all'azione di mediatori infiammatori, è associata ad un aumento della conduttanza al Na^+ che predispone i neuroni del sistema trigeminale alla scarica spontanea e ad alta frequenza. L'inibizione dell'anomala conduttanza al Na^+ , sia per quanto concerne le correnti di Na^+ veloci sia quelle persistenti indotte dall'infiammazione neurogenica a livello del sistema trigeminovascolare, è uno dei principali meccanismi d'azione sottostanti l'azione terapeutica del valproato. Evidenze crescenti indicano che il sistema trigeminovascolare è attivato nell'emicrania dalla *cortical spreading depression* responsabile dell'ipereccitabilità dei neuroni corticali. Il valproato esplica la sua azione di riduzione dell'ipereccitabilità neuronale, oltre che mediante la modulazione dei canali del Na^+ , anche attraverso il potenziamento dell'attività GABAergica. L'inibizione della GABA-transaminasi e l'attivazione della decarbossilasi dell'acido glutammico determinano un incremento dell'attività inibitoria GABAergica in grado di ridurre l'infiammazione neurogenica trigeminale. Il valproato è inoltre in grado di ridurre l'espressione del proto-oncogene *c-fos* indotta dall'attivazione del nucleo caudale trigeminale e di modulare i livelli encefalici di serotonina, dopamina ed encefaline. Tale effetto si esplica con meccanismi GABA-mediati, riducendo il *firing* neuronale a livello del nucleo dorsale del *rafe*. D'altra parte vi sono rilievi elettrofisiologici nell'uomo di un effetto di tale farmaco a livello della corteccia occipitale dopo trattamento prolungato a supporto di un'inibizione dell'ipereccitabilità corticale.

Un ulteriore meccanismo implicato nell'ipereccitabilità corticale durante l'attacco emicranico è l'eccessivo rilascio di aminoacidi eccitatori risultante dall'alterata funzione dei canali del Ca^{2+} , come è stato chiaramente dimostrato in una rara forma di emicrania con aura a trasmissione autosomica dominante, l'emicrania emiplegica familiare, in cui è stata dimostrata una mutazione della subunità 1A dei canali del Ca^{2+} . La presenza di canali Ca^{2+} è stata dimo-

strata a livello presinaptico nei neuroni trigeminovascolari: il loro blocco da parte del valproato determina l'inibizione del rilascio di CGRP ed una normalizzazione del calibro dei vasi durali. A livello del grigio periacqueductale (PAG), sistema discendente di modulazione del dolore, sono presenti canali del Ca^{2+} e recettori del glutammato che possono essere indirettamente modulati dal valproato.

Sulla base dei risultati di studi clinici controllati, il valproato è stato approvato dalla FDA per l'utilizzo nella profilassi dell'emicrania sia nella forma episodica sia cronica, per il suo effetto significativo sia sulla frequenza che sull'intensità degli attacchi. Gli studi clinici, controllati con placebo, sono stati condotti utilizzando dosaggi variabili da 800 a 1500 mg/die, ed hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza, dell'intensità e della durata degli attacchi, della disabilità e dell'assunzione di farmaci sintomatici, a fronte di una buona tollerabilità del farmaco. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati: nausea e dispepsia, astenia, aumento dell'appetito, incremento ponderale, tutti d'intensità lieve/moderata.

Vi sono, inoltre, dei riscontri positivi ottenuti nel trattamento acuto dell'attacco emicranico utilizzando valproato di sodio somministrato per via endovenosa, e nel ridurre la frequenza degli attacchi e nel controllo del dolore sia nella cefalea a grappolo episodica sia cronica.

Lecture consigliate

- Backornja MM (2002) Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 10:S14-S17
- Chronicle E, Mulleners W (2004) Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003226
- Cutrer FM, Limmroth V, Moskovitz MA (1997) Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalgia* 17:93-100
- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA et al; Migraine Study Group (2002) A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 58:1652-1659
- Jensen R, Brink T, Olesen J (1994) Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 44:647-651
- Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium Prophylaxis Study Group (1997) Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalgia* 17:103-108
- Mathew N, Saper J, Silberstein S et al (1995) Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 52:281-286
- Rogawski MA, Loscher W (2004) The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 10:685-692
- Spina E, Perugi G (2004) Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 6:57-75
- Wiffen P, Collins S, McQuay H et al (2005) Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD001133