

EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA: TERAPIA FARMACOLOGICA

Migraine in children and adolescents: pharmacological therapy

P.A. Battistella
D. De Carlo
S. Sartori
I. Toldo

*Centro Cefalee per l'Età Evolutiva,
Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino,
Università di Padova*

RIASSUNTO

L'emicrania determina un marcato impatto sulla qualità di vita dei giovani pazienti. Un'accurata presa in carico dell'emicranico richiede una strategia adattata al singolo paziente. In generale essa si basa da una parte su misure bio-comportamentali (ad esempio modifiche dello stile di vita, evitamento dei fattori trigger) e dall'altra sull'impiego di trattamenti farmacologici e non farmacologici. Riguardo l'approccio farmacologico, i dati della letteratura sono ancora scarsi e contraddittori. La terapia dell'attacco emicranico si basa su due classi di farmaci: a) farmaci anti-infiammatori non steroidei e paracetamolo; b) triptani. L'ibuprofene e il paracetamolo sono risultati più efficaci del placebo. Tuttavia una parte di tali pazienti può essere non responsiva a tali farmaci. In questo contesto i triptani (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan e almotriptan) possono essere considerati come un'opzione per la terapia sintomatica acuta negli adolescenti, anche se il loro impiego è ancora per lo più "off-label". Tutti gli studi concordano sul buon profilo di sicurezza di tali composti.

Per la profilassi farmacologica i dati sono ancora più controversi. La profilassi va considerata se vi sono almeno tre attacchi severi al mese, oppure se la risposta alla terapia sintomatica risulta insufficiente. Le cinque classi farmacologiche utilizzabili sono: calcio-antagonisti, anti-ipertensivi, modulatori della serotonina, antidepressivi e antiepilettici. I risultati di alcune review concludono che la flunarizina e il topiramato sono per lo più efficaci. Per la ciproptadina, l'amitriptilina, il valproato di sodio e il levetiracetam i dati sono invece ancora insufficienti, mentre per il propranololo e il trazodone i risultati sono controversi. Pizotifene, nimodipina e clonidina risultano non efficaci. La mancanza di efficacia statisticamente significativa in studi clinici controllati è imputabile soprattutto alla elevata percentuale di placebo-responder nei bambini che soffrono di emicrania. Gli studi futuri dovranno considerare campioni a elevata numerosità, trial multicentrici, reclutamento di pazienti provenienti da centri primari di cura e basarsi sul rispetto preciso dei criteri ICHD-2004 per la diagnosi di emicrania. Inoltre dovranno essere considerati, oltre al miglioramento clinico, anche nuovi parametri di efficacia dei diversi provvedimenti, come la qualità della vita, le assenze scolastiche e la soddisfazione dei bambini e dei genitori.

SUMMARY

Migraine causes a great impact on quality of life in young patients. Respect to management of migraine in paediatric age, we know that an appropriate treatment requires an individually tailored strategy. In general the management of paediatric migraine is based either on bio-behavioural measures (i.e. lifestyle modification and avoidance of trigger factors), either on non pharmacological and pharmacological approaches.

As far as the pharmacologic approach is concerned, the evidences of the pertinent literature are few and contradictory. The treatment of acute migraine is based on two classes of medications: a) Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Acetaminophen; b) Triptans. Ibuprofen and Acetaminophen are more effective than placebo. However in children some migraine attacks may be refractory to these drugs. In this contest, the Triptans (such as Sumatriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan, Eletriptan and Almotriptan) should be considered as a useful therapeutic option in adolescents suffering from migraine; their use is quite limited in children because the majority of them are "off label", even if they have a good safety profile.

The efficacy of prophylactic pharmacological treatment is even more controversial. Prophylaxis is indicated when there are at least three severe migraine attacks per month, or a poor response to the acute appropriate treatment. The five classes of prophylactic drugs are: Calcium channel blockers, Anti-hypertensive agents, Antidepressants, Serotonin modulators, and Anti-epileptic drugs. The results of some reviews show that Flunarizine and Topiramate

PAROLE CHIAVE

Emicrania - Terapia farmacologica -
Bambini e adolescenti

KEY WORDS

Migraine - Pharmacological therapy -
Children and adolescents

are probably effective. With regard to Cyproheptadine, Amitriptyline, Divalproex Sodium, and Levetiracetam there is insufficient evidence in children. The results about the effectiveness of Propranolol and Trazodone in preventing migraine are contradictory. Pizotifen, Nimodipine and Clonidine are not effective. The lack of statistically significant efficacy in controlled trials is attributable mainly to the elevated

percentage of placebo-responders in migrainous children. Further studies are needed with these characteristics: larger sample, multicentre trials, recruitment of patients from primary care centres, precise respect of the ICHD-2004 criteria for diagnosis of migraine. Moreover, new parameters of efficacy of treatment should be considered, such as quality of life, school absences, and satisfaction of children and parents.

INTRODUZIONE

L'emicrania in età evolutiva ha un'elevata prevalenza, con un trend crescente dall'età prescolare (3%) all'età scolare (4-11%) e che subisce un netto incremento all'età pubero-adolescenziale (8-23%); se in età infantile non presenta una predilezione di sesso, con la fase puberale assume una maggiore prevalenza nel sesso femminile¹. Nonostante essa rappresenti, quindi, un quadro morboso rilevante nei giovani pazienti, rimane spesso sotto-diagnosticata e mal riconosciuta, causando una notevole disabilità e una compromissione della qualità di vita, con elevati costi diretti e indiretti.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico all'emicrania, sono state introdotte alcune linee guida sia in Italia² che in altri stati Europei³ e negli Stati Uniti⁴. Un ruolo chiave è universalmente riconosciuto al *counseling*, attraverso il quale la famiglia e il paziente vengono informati e rassicurati sulla natura del sintomo. Da un'approfondita anamnesi si ha così modo di individuare e poter eliminare, caso per caso, eventuali fattori triggers, ad esempio correggendo eventuali abitudini errate relative all'alimentazione, al sonno e all'eccessiva sedentarietà. Relativamente al ruolo della dieta, sono state ridimensionate, invece, le indicazioni a eliminare alcuni cibi ritenuti "triggers" (quali cioccolato, agrumi, additivi, ecc).

Il trattamento dell'emicrania in età evolutiva si deve basare, quindi, su un approccio integrato bio-comportamentale e un approccio farmacologico con l'utilizzo di farmaci sintomatici e di profilassi.

a) Terapia farmacologica dell'attacco emicranico

Obiettivi comuni di qualsiasi trattamento sono: a) abolire il dolore e i sintomi associati; b) restituire al paziente una buona funzionalità; c) aiutarlo a migliorare la gestione della cefalea; d) minimizzare gli effetti collaterali; e) evitare la recidiva dolorosa; f) migliorare la qualità di vita; g) evitare l'abuso di analgesici (evenienza molto più rara in età evolutiva

rispetto all'età adulta); h) ridurre lo stress correlato alla cefalea ricorrente.

La prescrizione farmacologica deve tenere conto delle caratteristiche sia farmacocinetiche che farmacodinamiche dei diversi prodotti nel corso dell'età evolutiva. Generalmente è preferibile una monoterapia, con posologia adattata al peso corporeo, che tenga conto delle controindicazioni e degli effetti collaterali del farmaco stesso, e anche del rapporto costo-beneficio della terapia stessa.

La terapia sintomatica rimane l'unica proposta nei pazienti con attacchi limitati per frequenza (≤ 4 /mese) o con controindicazioni o scarsa compliance a intraprendere una terapia profilattica⁵⁻⁷. Non va infine dimenticato che la quota di "placebo-responders" alla terapia sintomatica è più elevata nei giovani emicranici (20-60%) rispetto agli adulti (6-44%) e ciò rende più difficile ottenere risultati significativi nei trial controllati⁸. Vi è a tutt'oggi una notevole carenza di dati scientifici in età evolutiva e le conclusioni dei trial controllati sono riportate in recenti metanalisi^{4,9,10-12}. Nella strategia dell'attacco emicranico in età evolutiva si deve tenere conto di due classi di farmaci, da una parte gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), il paracetamolo e/o gli antiemetici e dall'altra i triptani¹³.

a.1) Analgesici e farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

Tale classe di farmaci è stata oggetto di numerosi studi nei giovani cefalalgici^{4,9,10-12,14-17}. In letteratura e nelle Linee guida italiane vi è consenso unanime all'uso per via orale sia del paracetamolo (15 mg/kg) che dell'ibuprofene (7,5-10 mg/kg) fin dai primi anni di vita. Nei pochi studi controllati, entrambi tali farmaci sono risultati significativamente più efficaci del placebo, sia per il miglioramento dell'intensità del dolore, già dopo la prima ora dall'assunzione, che per la condizione di "pain free" dopo la seconda ora. La tollerabilità è risultata per lo più buona per entrambi

i farmaci. Vanno ricordati i rari eventi avversi, sia per il paracetamolo (rash cutaneo, eritema, orticaria e pancitopenia), che per l'ibuprofene (gastralgie, nausea, vomito) e le eccezionali controindicazioni per entrambe (ipersensibilità al farmaco, insufficienza epatica, anemia emolitica). Per quanto riguarda gli altri FANS, vi è un unico studio in aperto che confronta la nimesulide (2,5 mg/kg) con il paracetamolo (15 mg/kg) in soggetti puberi emicranici e che dimostra efficacia (miglioramento = 50%, "pain free" = 25%) e tollerabilità simile tra i due farmaci¹⁸. Nella Tabella I vengono riportati i diversi farmaci analgesici e FANS con le relative posologie utilizzabili in età evolutiva, pur tenendo presente che per la maggior parte di essi non vi sono studi controllati. Non va infine dimenticato che l'uso molto frequente e prolungato (abuso) di tali farmaci può favorire una cronicizzazione della cefalea, come dimostrato anche in una ristretta casistica di adolescenti¹⁹.

TAB. I. Terapia sintomatica per l'emicrania in età evolutiva: analgesici e FANS.

Farmaco	Età	Posologia
Paracetamolo*	Non limitazioni	15 mg/kg
Ibuprofene*	> 6 mesi	7,5-10 mg/kg
Ketoprofene	> 6 aa	1-2 mg/kg
Diclofenac	> 6 aa	0,5-1 mg/kg
Piroxicam	> 6 aa	10-20 mg
Naprossene sodico	> 16 aa	500 mg
Ac. acetilsalicilico	> 16 aa	10-15 mg/kg
Indometacina	> 16 aa	25-50 mg
Nimesulide	> 18 aa	1-2 mg/kg

* Studi controllati; aa = anni

TAB. II. Terapia sintomatica per l'emicrania in età evolutiva: farmaci antiemetici.

Farmaco	Via di somministrazione	Posologia
Metoclopramide	os/ev	0,1-0,3 mg/kg
Domperidone	os/rettale	0,3-0,6 mg/kg
Proclorperazina	os/rettale ev	2,5-5 mg 0,15 mg/kg

os = via orale; ev = via endovenosa

a.2) Ergot derivati

Tali composti non vengono ormai quasi più utilizzati in età evolutiva, per i noti effetti collaterali, specie di tipo emetico e vasocostrittivo, secondari alla loro azione su molteplici siti recettoriali.

a.3) Antiemetici

La classe degli antiemetici (antagonisti dopaminergici) è utilizzabile per gli attacchi caratterizzati da nausea intensa o vomito; la via di somministrazione è, quindi, preferibilmente quella rettale o endovenosa. In tale ambito sono stati usati in passato la prometazina per via rettale (25-50 mg) e, più recentemente, altri farmaci (metoclopramide e/o proclorperazina maleato) da usare con cautela per i possibili effetti extrapiramidali, mentre il domperidone risulta meglio tollerato anche se possono sporadicamente comparire sedazione e ipotensione arteriosa. Nella Tabella II vengono riportati i farmaci antiemetici utilizzabili nell'attacco emicranico in età evolutiva.

a.4) Farmaci per via endovenosa

In pazienti con attacchi gravi e persistenti sono stati impiegati, limitatamente ai Servizi di Pronto Soccorso e in studi in aperto, alcuni farmaci la cui efficacia è nota nella terapia dell'adulto. In primis la diidroergotamina (0,1-0,5 mg) in associazione a un antiemetico per os (metoclopramide) (0,1-0,2 mg/kg) che, somministrata a un ristretto gruppo di pazienti (8-22 anni), ha dimostrato un'efficacia nell'80% dei casi²⁰. Più recentemente, in altri studi in aperto in pazienti emicranici (8-17 anni), è stata esaminata l'efficacia, già dopo la 1a ora, del neurolettico proclorperazina, alla posologia di 0,13 mg/kg, con miglioramento nel 90% dei casi e "pain free" nel 50%²¹. Lo stesso farmaco a posologia simile (0,15 mg/kg) è stato confrontato con il ketorolac (0,5 mg/kg) in 62 soggetti emicranici (5-18 anni), con maggiore efficacia dopo un'ora del neurolettico (85%) rispetto al FANS (55%) e con una buona tollerabilità per entrambe²².

Va infine ricordato che in circa 1/3 dei giovani emicranici la terapia sintomatica con analgesici e FANS può risultare inefficace²³. Pertanto nell'ultimo decennio, dati i numerosi e positivi risultati ottenuti nell'età adulta, sono stati condotti alcuni trial con la più recente classe di farmaci, i triptani²⁴⁻²⁶.

a.5) Triptani

I triptani costituiscono una classe di farmaci in rapida espansione in seguito all'introduzione del capostipite, il sumatriptan, nella terapia sintomatica dell'emicrania in età adulta. Sono composti ad azione agonista sui recettori serotoninergici 5HT_{1B/1D} e che presentano una duplice attività: "neurotrofa" [inibizione della depolarizzazione delle fibre sensitive trigeminali e del rilascio di neuropeptidi vasoattivi quali il *calcitonin-gene-related-peptide* (CGRP)] e "vasotropa" (vasocostrizione selettiva dei vasi cerebrali). Inoltre, i triptani di nuova generazione sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica ed esercitano, quindi, la loro azione anche mediante l'inibizione del nucleo caudale trigeminale, coinvolto nel processamento dell'informazione dolorifica. Le varie molecole disponibili sono simili per le proprietà farmacocinetiche, differendo, tuttavia, per quelle farmacodinamiche (biodisponibilità, T_{max}, T_{1/2}, legame proteico, eliminazione); questo giustifica le differenze delle diverse molecole sia nella risposta clinica, che negli effetti collaterali. I triptani possono trovare indicazione a partire dall'età adolescenziale; infatti i risultati sulla farmacocinetica hanno dimostrato dati simili tra adulti e adolescenti, mentre mancano del tutto studi in età prepuberale. In Italia sono prescrivibili dall'età di 18 anni, con l'eccezione del sumatriptan spray nasale da 10 mg, utilizzabile già dopo i 12 anni²⁷⁻²⁸. I triptani manifestano la loro azione sia sul dolore che sui sintomi associati, specie nausea e vomito. Gli eventi avversi, comuni a tutti i composti, sono rari e consistono per lo più in astenia, vertigini e xerostomia. Le controindicazioni sono costituite da ipersensibilità verso qualcuno dei componenti del prodotto, patologie vascolari ischemiche, insufficienza epato-renale, ipertensione arteriosa mal controllata e concomitante assunzione di ergot-derivati, di altri agonisti 5HT_{1B/1D} o di farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO).

Non sono, infine, ancora ben note le eventuali influenze sul sistema neuroendocrino, con dati preliminari che indicano che alcuni di essi possono determinare un aumento delle β-endorfine, del cortisolo e del GH o un'inibizione del rilascio di ACTH e di prolattina.

Vengono qui di seguito considerati solo i triptani utilizzati per la terapia dell'attacco in età evolutiva.

In uno studio controllato nella terapia dell'attacco in soggetti tra gli 8 e 16 anni, il sumatriptan, somministrato in formulazione orale (50-100 mg), non ha dato risultati migliori del placebo²³. Al contrario recentemente un ampio studio multicentrico in aperto, con follow-up di un anno, ha confermato l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione sumatriptan 85 mg e naprossene sodico 500 mg nella terapia sintomatica di adolescenti (12-17 anni)²⁹. Sono stati eseguiti anche due studi in aperto con sumatriptan sottocute, nonostante questa via di somministrazione risulti inadeguata per l'età evolutiva, che hanno dimostrato una percentuale elevata di efficacia³⁰⁻³¹; mancano, tuttavia, conferme attraverso trial controllati. Molto più interessanti sono i risultati sull'utilizzo del sumatriptan nella formulazione spray nasale, che in numerosi studi controllati ha dimostrato una superiorità verso il placebo in soggetti dai 6 fino ai 17 anni, a posologie variabili dai 5 ai 20 mg per attacco³²⁻³⁵. Anche un trial italiano in aperto ha rilevato in giovani emicranici una buona efficacia e tollerabilità di tale farmaco nella formulazione spray nasale³⁶.

Altri triptani utilizzati in giovani emicranici (12-17 anni) sono lo zolmitriptan per os (2,5-5 mg), il quale ha sortito un risultato favorevole in uno studio in aperto³⁷, tuttavia non confermato in un vasto trial controllato³⁸. Recentemente, inoltre, è stato eseguito uno studio controllato su adolescenti, che ha confermato, a una posologia di 2,5 mg, un'efficacia superiore al placebo, in associazione a una buona tollerabilità³⁹. In questo stesso trial tale composto è stato anche confrontato con l'ibuprofene (200-400 mg), con risultati simili tra i 2 farmaci, sia per efficacia (miglioramento > 2h: 62% zolmitriptan vs. 69% ibuprofene), che per la condizione di "pain free" > 2h (rispettivamente 45 e 48%); tali valori sono risultati significativamente superiori al placebo, con valori per quest'ultimo rispettivamente del 28 e del 7%. Gli effetti collaterali sono risultati rispettivamente del 34, 28 e 13%³⁹. Recentemente, infine, è stata verificata l'efficacia di tale composto per spray nasale (non in commercio in Italia) alla posologia di 5 mg in adolescenti (12-17 anni)⁴⁰: l'efficacia sulla cefalea è risultata significativamente maggiore rispetto al placebo a 15', 30' e 60' e il "pain free" rispettivamente a 60', 90', 120'. Un vantaggio del farmaco si è osservato anche per i minori sintomi associati, un

ridotto consumo di farmaci sintomatici e la ripresa della funzionalità con minori recidive. Gli effetti collaterali sono risultati modesti (disturbi del gusto) e rari (6,5%). L'efficacia del rizatriptan, farmaco somministrabile per os (5 mg) non è risultata superiore al placebo in due studi controllati^{41 42}; solo recentemente si è dimostrato più efficace del placebo alla posologia di 5-10 mg, con buona tollerabilità complessiva in soggetti dai 6 ai 17 anni⁴³ e, anche in uno studio in aperto⁴², la sua efficacia è risultata elevata (77%). Infine è stata verificata la buona tollerabilità, in soggetti dai 12 ai 17 anni, anche di altri triptani quali l'eletriptan (40 mg)⁴⁴ e l'almotriptan (12,5 mg)⁴⁵: il primo, pur non risultando superiore al placebo in uno studio controllato⁴⁴, ha dimostrato una minore percentuale di recidive a medio termine; l'almotriptan, invece, in un vasto trial controllato, ha dimostrato la sua superiorità rispetto al placebo a diverse posologie (6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg) nell'alleviare sia il dolore che alcuni sintomi di accompagnamento, quali foto- e fotofobia con una buona tollerabilità⁴⁶. Quest'ultimo parametro è stata approfondito successivamente anche in uno studio in aperto, con riscontro di efficacia e sicurezza anche nel trattamento a medio termine di un anno⁴⁷. Recentemente l'almotriptan per via orale è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la terapia dell'attacco acuto di emicrania in adolescenti dall'età di 12 anni⁴⁸. Tra gli altri triptani, il frovatriptan non è stato ancora studiato nel giovane emicranico e il naratriptan, oltre a non essere in commercio in Italia, manca anche esso di studi in età evolutiva.

In sintesi, i triptani costituiscono una categoria di farmaci ben tollerati in età evolutiva, ma con un'efficacia apparentemente minore rispetto all'età adulta, fatta eccezione di alcune molecole somministrate per os (rizatriptan e almotriptan) ma soprattutto per via intranasale (sumatriptan e zolmitriptan)²⁷. La complessiva minore efficacia delle formulazioni orali può essere correlata sia alla minore durata degli attacchi⁴⁹, sia alla maggiore gastrostasi durante le crisi emicraniche in età evolutiva⁵⁰.

Come riportato in alcune recenti metanalisi il sumatriptan spray nasale, autorizzato in Italia a partire dai 12 anni, rappresenta, attualmente, un farmaco dotato di un buon profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia^{14 24}.

In conclusione gli studi relativi alla terapia sintomatica dell'attacco emicranico in età evolutiva sono ancora scarsi e frammentari, nonché caratterizzati da rilevanti limiti metodologici correlati sia ai diversi criteri di classificazione impiegati, alla scarsa numerosità dei campioni e alle variabili condizioni dell'utilizzo della terapia (posologia, via e tempo di somministrazione). Per quanto riguarda la terapia sintomatica dell'emicrania in età evolutiva sono necessari, quindi, ulteriori studi controllati, preferibilmente multicentrici su vasti campioni e condotti con metodologia "cross-over" piuttosto che a gruppi paralleli, reclutando soggetti afferenti a servizi di cure primarie, piuttosto che a centri specialistici, per non incorrere nel bias di selezione dei pazienti.

b) Profilassi farmacologica dell'emicrania

Tale opzione terapeutica è stata anch'essa oggetto di numerosi studi^{4 12 15 50-54}. Qualora il giovane paziente presenti almeno 4 attacchi al mese, specie se caratterizzati da un'intensità medio-forte e/o una durata superiore a 4 ore, e/o una scarsa risposta o un'insufficiente tollerabilità alla terapia sintomatica, è opportuno considerare un trattamento preventivo atto a ridurre: 1) la frequenza e l'intensità degli attacchi; 2) il consumo dei farmaci sintomatici; 3) la disabilità. È verosimile che una buona gestione della terapia antiemicranica in età pediatrica, oltre a migliorare la qualità di vita, possa influenzare favorevolmente anche la storia naturale della malattia a lungo termine. Per contro, va tenuto conto che una profilassi farmacologica, pure impostata a cicli di non più di 4-6 mesi, può comportare una minore compliance del paziente e della famiglia e una maggiore probabilità di effetti collaterali. Non va dimenticato, inoltre, che l'emicrania in età evolutiva può andare incontro a periodi di spontanea remissione, anche prolungati. Prima di intraprendere una profilassi farmacologica è necessario, quindi, un adeguato periodo di follow-up, di almeno 2-3 mesi, per monitorare il pattern cefalalgico mediante diario clinico, che dovrà essere compilato anche nel corso dei cicli terapeutici.

Anche nell'ambito dei trial di profilassi farmacologica dell'emicrania la quota di *placebo-responders* in età evolutiva risulta molto maggiore rispetto all'adulto (16-55% vs. 14-34%)¹¹. In generale si deve preferire

una monoterapia, adattata individualmente sulla base della posologia, del profilo delle controindicazioni e degli effetti collaterali, monitorando l'efficacia (pattern cefalalgico, consumo di farmaci sintomatici e qualità di vita) e gli effetti collaterali. Dopo aver raggiunto un risultato stabile (almeno per 2-3 mesi), va quindi programmata la graduale sospensione del farmaco e, nel caso di comprovata inefficacia, la sostituzione con un nuovo composto. Le conoscenze in tale ambito sono sintetizzate nelle Linee Guida della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) per l'età evolutiva², nonché in alcune metanalisi che concordano sull'attuale limitatezza degli studi controllati in età pediatrica^{4 10 12 52}. Anche in questo caso i dati sono, infatti, ancora molto carenti e talora contraddittori e pertanto sono necessari rigorosi trial multicentrici.

Passando ora in rassegna le diverse classi di farmaci utilizzati nella profilassi farmacologica dell'emicrania in età evolutiva, sono utilizzati 5 principali raggruppamenti di composti: a) calcio-antagonisti; b) anti-ipertensivi; c) modulatori della serotonina (5HT); d) antidepressivi ed e) antiipiletici.

b.1) Calcio-antagonisti

Flunarizina. Rappresenta il farmaco di scelta per la profilassi dell'emicrania. Uno studio controllato, cross-over, doppio cieco, con dosaggio a 5 mg/die, ha dimostrato in 63 soggetti (5-11 anni) una significativa riduzione della frequenza e della durata degli attacchi rispetto al placebo⁵⁵.

Gli effetti collaterali consistono in aumento dell'appetito e quindi di peso, modesta sedazione, molto raramente una lieve sintomatologia extra-piramidale (tremori), reversibile dopo sospensione della profilassi. È un farmaco registrato a partire dall'età di 12 anni. La posologia consigliata è di 3-5 mg/die, in un'unica somministrazione serale.

b.2) Anti-ipertensivi

Beta-bloccanti. Vasta classe di composti ampiamente utilizzati nell'età adulta, con meccanismo di azione antiemcranico ancora non del tutto conosciuto. La posologia va incrementata gradualmente al fine di evitare gli effetti collaterali, i quali più comunemente consistono in bradicardia, ipotensione, sedazione, xerostomia, rash cutaneo, disturbi dell'appetito, insonnia e depressione. I β bloccanti sono controindicati in caso di bradiarrit-

mie. Vanno qui annoverati studi molto datati, relativi al propranololo, che riportano un risultato superiore al placebo solo in un primo trial controllato scandinavo alla posologia di 60-120 mg/die (1-3 mg/kg/die)⁵⁶; più recentemente è stato confrontato il metoprololo (50-100 mg/die) con terapie non farmacologiche (quali biofeedback e rilassamento), in soggetti (età 8-16 anni) affetti da diverse forme di cefalea primaria, rilevando una maggiore efficacia delle tecniche non farmacologiche, anche al follow-up di 8 mesi⁵⁷.

b.3) Modulatori della serotonina

Pizotifene. Il pizotifene è stato valutato dapprima in uno studio controllato vs. placebo su 37 soggetti (6-15 anni), a posologia di 1,5 mg/die, per 3 mesi, con significativa riduzione della frequenza e solo modesto aumento ponderale⁵⁸. In un successivo studio controllato lo stesso farmaco, alla posologia di 1-1,5 mg, somministrato per 6 mesi in 47 soggetti emicranici (7-14 anni), non ha superato il placebo per efficacia⁵⁹. La posologia consigliata è, quindi, di 1-1,5 mg/die (0,04 mg/kg/die), in un'unica somministrazione serale. Gli effetti collaterali consistono in sedazione, aumento di appetito e di peso. Le controindicazioni sono rappresentate solo dall'obesità.

Ciproeptadina. La ciproeptadina è stata per prima valutata in uno studio pionieristico in aperto a una posologia di 0,2-0,4 mg/kg/die per 3-6 mesi, ottenendo un buon miglioramento (68%) e una remissione (21%) della cefalea⁶⁰. Tale composto, usualmente impiegato anche nei pazienti più giovani, determina gli stessi effetti collaterali del pizotifene, condividendone le proprietà antistaminiche, che consistono in sonnolenza, aumento ponderale e vertigini. Le controindicazioni sono costituite da asma, glaucoma e ulcera peptica. La posologia è, quindi, di 0,2-0,4 mg/kg/die in un'unica somministrazione serale.

b.4) Antidepressivi

Amitriptilina. Tale psicofarmaco è stato oggetto di pochi studi nella terapia dell'emicrania giovanile e solo con disegno in aperto. Un primo trial in 24 soggetti dai 6 ai 12 anni, a 1,5 mg/kg/die, per 2 mesi, ha dimostrato nel 75% dei casi una riduzione della frequenza degli attacchi, con circa il 20% di "drop-out" per effetti collaterali, tra i quali aumento ponderale⁶¹.

Meritano attenzione anche due successivi trial in aperto: il primo, con posologia variabile da 0,25 a di 1 mg/kg, in 192 soggetti di 9-15 anni, ha dimostrato l'efficacia dell'amitriptilina in oltre l'80% dei casi con buona tollerabilità⁶²; tale dato è stato confermato (89%) da un secondo studio in 73 soggetti (3-12 anni), a una posologia di 10 mg/die⁶³. Il confronto con la ciproptadina (4 mg per 2/die) e il propranololo (15 mg per 2/die) ha confermato la superiorità dell'amitriptilina (15 mg/die) e del β -bloccante sul primo farmaco⁶⁴. La posologia consigliata è di 0,25-1 mg/kg/die, in dosi frazionate. Gli effetti collaterali consistono in sonnolenza, xerostomia, aumento ponderale, ipotensione ortostatica. Tale psicofarmaco antidepressivo dimostra, inoltre, una relativa scarsa maneggevolezza per le proprietà anticolinergiche e i possibili effetti cardiotossici. È controindicato nelle cardiopatie, nel glaucoma e nell'insufficienza epato-renale.

Trazodone. Uno studio controllato verso placebo, cross-over, utilizzando tale farmaco antidepressivo in 40 emicranici (7-18 anni), alla posologia di 1 mg/kg suddivisa in tre dosi, ha dimostrato una riduzione della frequenza e durata degli attacchi con entrambi i trattamenti ma, dopo il cross-over, veniva rilevato un ulteriore miglioramento solo nel gruppo trattato con trazodone, a differenza del gruppo in placebo. Tale composto è risultato, inoltre, ben tollerato⁶⁵.

b.5) Antiepilettici

Tale classe farmacologica è di più recente impiego nell'ambito delle cefalee dell'età evolutiva⁶⁶.

Valproato di sodio. In prima istanza il valproato è stato studiato in uno studio in aperto per 6 mesi, alla posologia di 15-45 mg/kg/die, in 42 soggetti (7-16 anni), con un miglioramento del pattern cefalalgico in oltre il 75% ma con effetti collaterali frequenti (29/42)⁶⁷.

Due anni dopo un nuovo studio in aperto con posologia di 500-1000 mg/die in 10 pazienti (9-17 anni) ne ha confermato l'efficacia⁶⁸. Recentemente, tuttavia, un vasto studio multicentrico ha dimostrato che tale composto a diverse posologie non solo non ha una maggiore efficacia rispetto al placebo ma presenta frequenti effetti collaterali (obesità, alterazioni del flusso mestruale, acne)⁶⁹. La posologia consigliata è

di 15-30 mg/kg/die in 2-3 dosi refratte. Gli effetti collaterali sono costituiti da sonnolenza, aumento ponderale, rash cutaneo e alopecia. È controindicato nelle epatopatie.

Topiramato. Nel 2000 è stato pubblicato il primo studio in aperto che ha utilizzato il topiramato in 75 soggetti (8-15 a) a una posologia di $1,4 \pm 0,7$ mg/kg/die, per una durata da 3 a 11 mesi, rilevando una buona efficacia sia sul pattern cefalalgico che su un test di disabilità (Ped MIDAS)⁷⁰. Gli effetti collaterali sono stati prevalentemente di tipo cognitivo (12%), più di rado calo ponderale (6%) e disturbi sensitivi (3%). Tre anni dopo, in 24 emicranici resistenti ad altri farmaci di profilassi, uno studio in aperto con posologia più elevata ($3,5 \pm 1,7$ mg/kg/die), ha riscontrato un miglioramento sia della durata (87,5%) che dell'intensità (58,3%) degli attacchi, tuttavia con effetti collaterali frequenti (33%), sebbene di entità modesta⁷¹. Recentemente un trial controllato in 162 soggetti (6-15 anni), a una posologia media giornaliera di 2-3 mg/kg, ha riscontrato una riduzione della frequenza media degli attacchi mensili verso placebo ai limiti della significatività ($p = 0,06$), con sostanziale buona tollerabilità⁷². Infine sono stati pubblicati altri 2 trial sulla profilassi dell'emigrania con topiramato: rispettivamente il primo, utilizzando 100 mg/die in 2 somministrazioni, ha dimostrato una significativa riduzione sia della frequenza degli attacchi che della disabilità (Ped-MIDAS) e delle assenze scolastiche⁷³; il secondo trial verso placebo con posologia di 50 oppure 100 mg/die, condotto in giovani emicranici (12-17 anni) per 16 settimane, ha dimostrato una significativa superiorità del farmaco rispetto al placebo, solo tuttavia al dosaggio maggiore⁷⁴. La posologia consigliata per il topiramato è quindi di 1-2 mg/kg/die, in 2-3 dosi e con lenta titolazione. Gli effetti collaterali consistono in una riduzione dell'appetito con calo ponderale, parestesie e disturbi cognitivi. Le controindicazioni sono costituite da ipersensibilità verso i componenti, gravidanza e allattamento.

Levetiracetam. In uno studio in aperto tale composto, a una posologia di 250-1500 mg/die, ha determinato in 19 pazienti (3-17 anni) una remissione (53%), un miglioramento (37%) e di rado un'inefficacia (10%) sulla cefalea; inoltre rari (16%) sono risultati gli effetti collaterali (sonnolenza e irritabilità)⁷⁵.

Più di recente un trial in aperto su 20 emicranici (età media 10,6 anni) con lo stesso farmaco alla posologia di 20-40 mg/kg/die per 2-3 mesi, ha dimostrato una significativa riduzione sia della frequenza degli attacchi che della disabilità (Ped MIDAS) in 18/20 pazienti e con rari (3/20) effetti collaterali (irritabilità, aggressività); altri effetti collaterali più rilevanti sono stati sonnolenza, irritabilità e/o deficit mnesici ⁷⁶.

Gabapentin. Un unico studio in aperto su 18 pazienti (6-17 a) ha dimostrato una buona efficacia nell'80% dei casi ⁷⁷, utilizzando una posologia di 15-30 mg/kg/die in 2-3 dosi. Gli effetti collaterali consistono in sonnolenza, aumento ponderale, rash cutaneo e alopecia. È controindicato nelle epatopatie.

Nella Tabella III vengono riportati i farmaci più utilizzati per la profilassi dell'emicrania in età evolutiva con le relative posologie.

TAB. III. Terapia profilattica per l'emicrania in età evolutiva: farmaci preventivi.

Farmaco	Posologia	Numero somm./die
Propranololo*	1-3 mg/kg	2-3
Flunarizina*°	5 mg	1
Pizotifene*	1-1,5 mg	2-3
Amitriptilina	0,5-1 mg/kg	1-2
Trazodone*	1 mg/kg	1-2
Valproato*	10-30 mg/kg	2-3
Topiramato*°	1-1,5 mg/kg	2-3

* Studi controllati; ° Farmaco > placebo

Le conclusioni della metanalisi già citata ⁴, relative alla terapia profilattica dell'emicrania in età evolutiva, sono ancora più pessimistiche di quanto rilevato per la terapia sintomatica: solo la flunarizina è risultata, infatti, dotata di "probabile efficacia". I dati sono risultati ancora insufficienti per amitriptilina, ciproptadina e antiepilettici (valproato, topiramato e levetiracetam) e contraddittori per propranololo e trazodone. Efficacia, infine, non superiore al placebo si è osservata per clonidina, pizotifene e nimodipina. Tuttavia i risultati degli studi condotti negli ultimi anni con il topiramato risultano incoraggianti ⁷⁰⁻⁷⁴.

CONCLUSIONI

Gran parte degli studi sui nuovi farmaci sono stati eseguiti in aperto e/o su casistiche piuttosto ristrette e i risultati vanno considerati, pertanto, con prudenza, specie per la profilassi che prevede una somministrazione giornaliera per più mesi. L'elevata risposta al placebo e le ancora incerte conoscenze sulla farmacodinamica dei diversi prodotti in età evolutiva accentuano le problematiche medico-legali correlate all'uso spesso "off-label" di molti farmaci, specie nella profilassi.

Allo stato attuale delle conoscenze e tenuto conto delle limitazioni nell'impiego di alcuni farmaci in età evolutiva (es. utilizzabilità di alcuni FANS solo dopo l'età di 12 anni, esclusione dei triptani orali prima dei 18 anni), l'approccio di tipo "stratificato", che prevede l'uso di un determinato tipo di farmaco sulla base della tipologia dell'attacco nel singolo paziente, non è quindi utilizzabile nell'emicrania dell'età evolutiva. Resta applicabile, invece, l'approccio "graduale", che si basa sulla scelta di farmaci per tappe successive, dai più maneggevoli a quelli dotati di maggiore potenza.

La terapia delle cefalee in età evolutiva rimane, quindi, un campo ancora poco esplorato e le varie opzioni di trattamento devono essere basate non solo sulle caratteristiche degli attacchi e della forma clinica, ma soprattutto su quelle del singolo paziente sul quale si deve "ritagliare" su misura lo specifico trattamento ^{16,78}. Quest'ultimo deve tenere conto dei vari aspetti (biologici, psicologici, socio-familiari) che si intrecciano nel determinare la condizione di cefalalgico.

Un approccio diagnostico accurato, precoce e un adeguato trattamento del giovane emicranico, oltre a ridurre la disabilità e migliorare la qualità di vita, possono concorrere a modificare la storia naturale di un disturbo che tende a persistere fino all'età adulta in circa il 50% dei casi, talora, quindi, cronicizzandosi, con rischio di abuso di farmaci.

È quindi venuto il momento per avviare nuovi studi controllati e metodologicamente più corretti, specie nell'ambito della profilassi dell'emicrania in età evolutiva. Tali trial possono oggi avvalersi di migliori criteri standardizzati sia per la diagnosi, che per la valutazione dell'efficacia, della tollerabilità, nonché della sicurezza dei farmaci utilizzati.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. *Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headache: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology 2002;59:490-8.
- ² Linee Guida per la diagnosi e la terapia della cefalea giovanile. Il Giornale SISC 2003;V:1-37.
- ³ Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, et al. *French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC). French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children*. Clin Ther 2004;26:1305-18.
- ⁴ Lewis DW, Ashwal S, Hershey A, et al. *Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology. Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology 2004;63:2215-24.
- ⁵ Hershey AD, Kabbouche MA, Powers SW. *Treatment of pediatric and adolescent migraine*. Pediatr Ann 2010;39:416-23.
- ⁶ Hershey AD. *Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine*. Lancet Neurol 2010;9:190-204.
- ⁷ Termine C, Ozge A, Antonaci F, et al. *Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part II: therapeutic management*. J Headache Pain 2011;12:25-34.
- ⁸ Fernandes R, Ferreira JJ, Sampaio C. *The placebo response in studies of acute migraine*. J Pediatr 2008;152:527-33.
- ⁹ Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, et al. *Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials*. Pediatrics 2005;116:295-302.
- ¹⁰ Hershey AD, Winner PK. *Pediatric migraine: recognition and treatment*. J Am Osteopath Assoc 2005;105(4 Suppl 2):2-8.
- ¹¹ Silver S, Gano D, Gerretsen P. *Acute treatment of pediatric migraine: a meta-analysis of efficacy*. J Pediatr Child Health 2008;44:3-9.
- ¹² Victor S, Ryan SW. *Drugs for preventing migraine headache in children*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD002761.
- ¹³ O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. *Treatment of acute migraine in the pediatric population*. Curr Treat Options Neurol 2010;12:178-85.
- ¹⁴ Hämäläinen ML. *Migraine in children and adolescents. A guide to drug treatment*. CNS Drugs 2006;20:813-20.
- ¹⁵ Winner P, Lewis DW. *Young adult and pediatric headache management*. Hamilton: BC Decker Inc 2005.
- ¹⁶ Lewis D, Winner P. *The pharmacological treatment options for pediatric migraine: an evidence based appraisal*. NeuroRx 2006;3:181-91.
- ¹⁷ Balottin U, Termine C. *Recommendations for the management of migraine in paediatric patients*. Expert Opin Pharmacother 2007;8:731-44.
- ¹⁸ Soriani S, Battistella PA, Naccarella C, et al. *Nimesulide and acetaminophen for the treatment of juvenile migraine: a study for comparison of efficacy safety and tolerability*. Headache Q 2001;12:233-6.
- ¹⁹ Hering-Hanit R, Gadoth N, Cohen A, et al. *Successful withdrawal from analgesic abuse in a group of youngsters with chronic headache*. J Child Neurol 2001;16:448-9.
- ²⁰ Linder SL. *Treatment of childhood headache with dihydroergotamine mesylate*. Headache 1994;34:578-80.
- ²¹ Kabbouche MA, Vockell AL, LeCates SL, et al. *Tolerability and effectiveness of prochlorperazine for intractable migraine in children*. Pediatrics 2001;107:E62.
- ²² Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC et al. *Treatment of acute migraine headaches: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac*. Ann Emerg Med 2004;43:256-62.
- ²³ Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. *Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study*. Neurology 1997;48:1100-3.
- ²⁴ Callenbach PM, Pels LP, Mulder PG, et al. *Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescents and children*. Eur J Paediatr Neurol 2007;11:325-30.
- ²⁵ Hämäläinen ML. *Migraine in children and adolescents. A guide to drug treatment*. CNS Drugs 2006;20:813-20.
- ²⁶ Major PW, Grubisa HS, Thie NM. *Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review*. Pediatr Neurol 2003;29:425-9.
- ²⁷ Eiland LS, Hunt MO. *The use of triptans for pediatric migraines*. Paediatr Drugs 2010;12:379-89.
- ²⁸ Vollono C, Vigeveno F, Tarantino S, et al. *Triptans other than sumatriptan in child and adolescent migraine: literature review*. Expert Rev Neurother 2011;11:395-401.
- ²⁹ McDonald SA, Hershey AD, Pearlman E, et al. *Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents*. Headache 2011;51:1374-87.
- ³⁰ MacDonald JT. *Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan*. Headache 1994;34:581-2.
- ³¹ Linder SL. *Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice*. Headache 1996;36:419-22.
- ³² Ueberall MA. *Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children*. Neurology 1999;52:1507-10.
- ³³ Winner P, Rothner AD, Saper J, et al. *A randomized double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute*

- migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-97.
- ³⁴ Ahonen K, Hamalainen ML, Rautala H, et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-7.
- ³⁵ Winner P, Rothner AD, Wooten JD, et al. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006;46:212-22.
- ³⁶ Battistella PA. Symptomatic treatment of paediatric migraine: an open-label study with sumatriptan nasal spray. *J Headache Pain* 2007;8:S 22.
- ³⁷ Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *Int J Clin Pract* 2000;54:466-9.
- ³⁸ Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, et al. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006;46:101-9.
- ³⁹ Evers S, Rahmann A, Kraemer C, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006;67:497-9.
- ⁴⁰ Lewis DW, Winner P, Hershey AD, et al; Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007;120:390-6.
- ⁴¹ Winner P, Lewis D, Visser WH, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.
- ⁴² Visser WH, Winner P, Strohmaier K, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache* 2004;44:891-9.
- ⁴³ Ahonen K, Hämäläinen ML, Eerola M, et al. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-40.
- ⁴⁴ Winner P, Linder SL, Lipton RB, et al. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:511-8.
- ⁴⁵ Baldwin JR, Fleishaker JC, Azie NE, et al. A comparison of the pharmacokinetics and tolerability of the antimigraine compound almotriptan in healthy adolescents and adults. *Cephalalgia* 2004;24:288-92.
- ⁴⁶ Linder SL, Mathew NT, Cady RK, et al. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2008;48:1326-36.
- ⁴⁷ Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, et al. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. *Headache* 2010;50:795-807.
- ⁴⁸ Lewis DW. Almotriptan for the acute treatment of adolescent migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2431-6.
- ⁴⁹ Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.
- ⁵⁰ Battistella PA. Nuovi orientamenti nelle terapie di profilassi. In: Guidetti V, Lanzi G, Levi G, eds. *La testa che duole: le cefalee nel bambino e dell'adolescenza*. Roma: Carocci 2002, pp. 207-18.
- ⁵¹ Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:628-36.
- ⁵² Damen L, Buijn J, Verhagen AP, et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2 A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006;26:497-505.
- ⁵³ Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1181-90.
- ⁵⁴ Cuvellier JC, Joriot S, Auvin S, et al. Drug treatment of migraine in children: state of the art. *Arch Pediatr* 2004;11:449-55.
- ⁵⁵ Sorge F, De Simone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6.
- ⁵⁶ Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974;50:109-15.
- ⁵⁷ Sartory G, Müller B, Metsch J, et al. A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. *Behav Res Ther* 1998;36:1155-70.
- ⁵⁸ Salmon MA, Walters DD. Pizotifen in the prophylaxis of cyclical vomiting. *Lancet* 1985;1:1036-7.
- ⁵⁹ Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32-5.
- ⁶⁰ Bille B, Ludvigsson J, Sanner G. Prophylaxis of migraine in children. *Headache* 1977;17:61-3.
- ⁶¹ Sorge F, Barone P, Steardo L, et al. Amitriptyline as a prophylactic for migraine in children. *Acta Neurol* 1982;4:362-7.
- ⁶² Hershey AD, Powers SW, Benti AL, et al. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539-49.
- ⁶³ Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al.; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. *Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. *Neurology* 2004;63:2215-24.
- ⁶⁴ Lavinstein B. A comparative study of cyproheptadine, amitriptyline and propranolol in the treatment of adolescent migraine. *Cephalalgia* 1991;11:122-3.
- ⁶⁵ Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, et al. A placebo-controlled crossover trial

- using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993;33:36-9.
- ⁶⁶Eiland LS. Anticonvulsant use for prophylaxis of the pediatric migraine. *J Pediatr Health Care* 2007;21:392-5.
- ⁶⁷Caruso JM, Brown WD, Exil G, et al. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672-6.
- ⁶⁸Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002;42:819-22.
- ⁶⁹Apostol G, Cady RK, Laforet GA, et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008;48:1012-25.
- ⁷⁰Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002;42:810-8.
- ⁷¹Campistol J, Campos J, Casas C, et al. Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children. *J Child Neur* 2005;20:251-3.
- ⁷²Winner P, Pearlman EM, Linder SL, et al. Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12.
- ⁷³Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, et al. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:829-35.
- ⁷⁴Lewis D, Winner P, Saper J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:924-34.
- ⁷⁵Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238-43.
- ⁷⁶Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine-an open-label study. *Headache* 2007;47:427-30.
- ⁷⁷Belman AL, Milazo M, Savatic M, et al. Gabapentin for migraine prophylaxis in children. *Ann Neurol* 2001;50:109.
- ⁷⁸Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, et al. Headaches. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:663-9.

Corrispondenza: Pier Antonio Battistella, Dipartimento Salute della Donna e del Bambino (SDB), Università di Padova, via Giustiniani 3, 35128 Padova - Tel. +39 049 8213505 - E-mail: pierantonio.battistella@unipd.it