

TERAPIA

Un nuovo antiserotoninico di derivazione lisergica nella terapia dell'emicrania

GIANCARLO FRANCHI - MARCELLO FANCIULLACCI

Clinica Medica Generale dell'Università di Firenze

(Direttore: Prof. Enrico Greppi)

Alcuni anni fa fu proposta da noi un'ipotesi di lavoro secondo la quale alcuni principi biologici, tra cui la 5-idrossitriptamina, la bradichinina e l'istamina, interverrebbero nel meccanismo patogenetico delle crisi emicraniche (Sicuteri, 1960; Greppi e Sicuteri, 1964; Sicuteri, 1967). E' noto che queste sostanze sono dotate di spiccata azione sui vasi, sul sistema nervoso centrale, sui recettori sensitivi (Canal e Manzini, 1960; Erspamer, 1954; Sjoerdsma, 1959; Cerletti e Rothlin, 1955; Walaszek, 1961; Brodie e Collaboratori, 1958).

Pertanto in vista di questo comune aspetto fisiopatogenetico furono raggruppate sotto il termine di « sostanze vasoneuroattive » (Sicuteri, 1967). L'azione di questi principi sui vasi si traduce essenzialmente in dilatazione e permeabilizzazione; quella neurotrofa si svolge sia sul sistema nervoso centrale che su quello periferico (fig. 1).

Questa ipotesi tende a ricondurre ad un unico meccanismo biologico i fenomeni dolorosi, vasoattivi e nervosi dell'attacco emicranico.

Tra le sostanze succitate, la enteramina (o serotonina o 5-HT) è stata quella che per la complessità delle sue azioni ha particolarmente stimolato l'interesse degli studiosi (Sicuteri, 1960; Curran 1965; Wolff, 1963; Dalessio, 1961 b).

E' noto che in questa sindrome accessoriale oltre al dolore hanno notevole impor-

tanza anche fenomeni nervosi centrali e periferici che richiamano suggestivamente la fenomenologia riproducibile nell'uomo con l'attivazione di serotonina tramite liberatori di questa amina quali, ad esempio, la reserpina.

In appoggio a questa ipotesi stanno altre osservazioni metabolico-funzionali e cliniche: ad esempio l'aumentata escrezione del catabolita urinario della 5-HT (acido 5-idrossindolacetico) in corso di attacco emicranico e la contemporanea riduzione del tasso di serotonina ematica (Sicuteri e Coll., 1961; Curran e Coll., 1965, 1967); la possibilità di scatenamento di crisi emicraniche con reserpina (potente liberatore oltre che di catecolamine, di serotonina (Greppi e Sicuteri, 1964; Sicuteri, 1960); il potenziamento da parte della enteramina delle proprietà algogene della bradichinina sui recettori sensitivi della parete vascolare (Sicuteri e Coll., 1965).

In base a questa impostazione concettuale fu proposto l'impiego dei farmaci antiserotoninici nella profilassi delle crisi emicraniche (Sicuteri, 1959).

Il primo farmaco di questo gruppo introdotto in terapia fu un derivato lisergico: l'UML-491 o metisergide. Il suo successo poggia ormai su solide basi di casistica (Abbot, 1962; (Berguignan e Seilhean, 1960; Coleman e Harris, 1961; Crowther, 1964; Dalessio e Coll., 1961 a, 1961 b, 1962; Dalsgaard-Nielsen, 1960; Ekbom, 1962; Friedman, 1960; Friedman e Elkind, 1963; Friedman e Losin,

Ricerche eseguite nel 1966, con successivo aggiornamento bibliografico.

SOSTANZE VASONEUROATTIVE

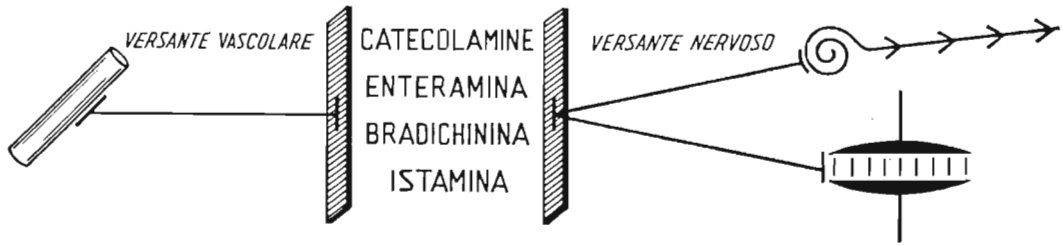


Fig. 1. — Le sostanze vasoneuroattive agiscono sui recettori vasali e sulle strutture nervose. Nello schema sono rappresentati due versanti di attività: vascolare a sinistra, nervoso a destra (sinapsi in basso, recettori del dolore in alto).

1961; Graham, 1960, 1964 a, 1964 b; Greppi e Sicuteri, 1964; Hale e Reed, 1962; Harris, 1961; Heyck, 1960; Rebucci e Coccagna, 1962; Rooke e Coll., 1962; Sicuteri, 1961, 1963; Stone, 1961; Wolff, 1963; Curran e Coll., 1967).

Sulla scorta dei primi favorevoli effetti riscontrati col metisergide, anche altri derivati dell'acido lisergico furono sperimentati nell'emicrania. Tra di essi la dietilamide dell'acido lisergico (LSD-25) — impiegata in dosi minime non allucinogene — ha dato suggestivi risultati (Sicuteri e Coll., 1961, 1963; Doepfner, 1962).

La scarsa maneggevolezza ne limita naturalmente l'impiego su larga scala.

La ormai ricca letteratura sugli antiserotoninici ed in particolare sul metisergide sottolinea la possibilità di alcuni effetti collaterali nel corso del loro impiego. E' noto infatti che specie nei primi giorni di terapia i pazienti possono accusare lieve senso di nausea, vertigine soggettiva, lievi turbe circolatorie in ortostatismo che risolvono o si attenuano in breve tempo: segnalati anche dolori crampiformi agli arti inferiori e, secondo alcuni Autori, una tipica « claudicatio intermittens » con riduzione dei « polsi » periferici. Da noi siffatta fenomenologia è stata riscontrata in soli due casi su circa 2000 trattati (Dalessio e Coll., 1961; Ureles e Rob, 1963; Curran, 1967).

Graham (1967) ha richiamato l'attenzione su una significativa incidenza di casi di fibrosi retroperitoneale, da lui posta in relazione alla terapia con metisergide: da parte nostra e di molti altri autorevoli studiosi un simile fenomeno non è mai stato riscontrato. E' ancor oggi in discussione se il riscontro di fibrosi retroperitoneale in concomitanza con la terapia con metisergide sia evento del tutto casuale o di dipendenza.

E' possibile anche che l'insorgenza della fibrosi retroperitoneale sia da porsi in relazione alle alte dosi di metisergide impiegate, dagli Autori nordamericani (che d'altra parte sono quelli che segnalano la maggiore incidenza degli altri effetti collaterali).

Accanto a questi effetti indesiderati, spesso in corso di terapia antiserotoninica si assiste ad un miglioramento dell'appetito, del tono psico-affettivo, della cenestesi.

Un altro importante dato da ricordare è che la terapia antiserotoninica ha nell'emicrania un'efficacia quasi esclusivamente profilattica sulle crisi, e che pertanto la somministrazione di questi farmaci limitatamente al singolo attacco è inefficace.

Un problema assai interessante non solo dal punto di vista pratico, ma anche da quello dottrinario, è costituito dal meccanismo di azione degli antiserotoninici nella emicrania. Si possono prospettare due possibilità: essi agiscono in funzione del loro potere antagonista sulla 5-HT oppure indipendentemente da questo (Sicuteri, 1961).

A parte gli argomenti cui abbiamo accennato e che suggeriscono l'intervento della enteramina nel meccanismo patogenetico dell'emicrania (aumentata eliminazione di 5-HIAA, caduta della serotonina ematica, scatenamento di crisi con reserpina, azione algogena, vasodilatante e permeabilizzante della 5HT, importanti attività della amina sulla funzione nervosa e in particolare sulla trasmissione sinaptica), stanno in favore della prima possibilità la proporzione esistente tra potenza specifica antienteraminica dei vari derivati lisergici ed efficacia terapeutica nell'emicrania; inoltre, secondo la nostra esperienza, la ciproptadina ed il BC-105, antiserotoninici di struttura chimica completamente diversa da quella lisergica, dimo-

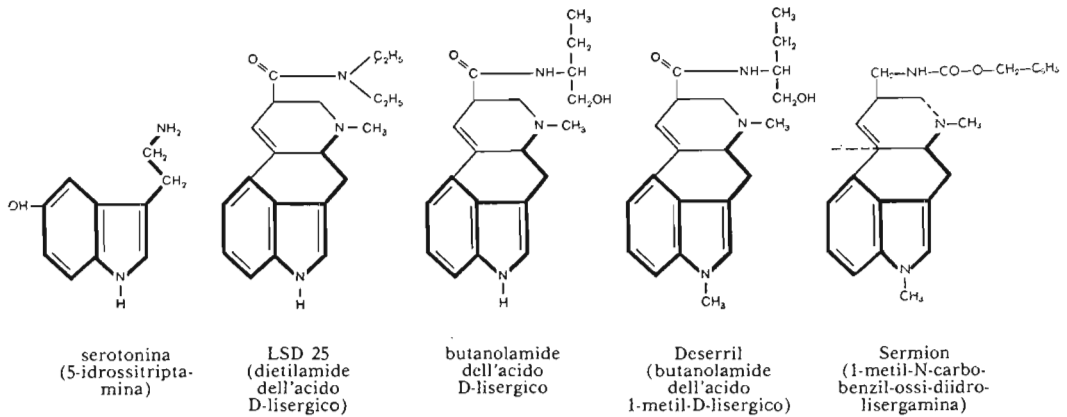


Fig. 2. — Formule di struttura della serotonina e di alcuni derivati dell'acido lisergico.

strano una significativa attività terapeutica nelle cefalee accessionali (Sicuteri e Collaboratori, 1967).

Ammettendo quindi la possibilità che gli antiserotoninici agiscano in funzione della loro proprietà anti-5HT rimane difficile precisare se quest'azione si svolge a livello del S.N.C. o periferico. Alla luce delle nostre attuali conoscenze questo problema è ancora insoluto. E' suggestivo peraltro ricordare la potentissima azione a livello nervoso centrale della LSD in particolare; la capacità del metisergide di attenuare le alterazioni elettroencefalografiche della epilessia e quelle della emicrania (Sicuteri e Cossio, 1960; Hale e Reed, 1962).

Meno probabile sembra che questi farmaci agiscano nell'emicrania indipendentemente dalla loro proprietà antiserotoninica. Il dato più importante in favore di questa ipotesi è l'efficacia dell'ergotamina che, pur possedendo nella sua struttura chimica il nucleo lisergico, ha scarsa attività antiserotoninica (Cerletti e Doepfner, 1958). Bisognerebbe ammettere di conseguenza che è al nucleo lisergico che è legata l'attività antiemicranica, ma come abbiamo ora detto anche altre strutture chimiche risultano efficaci.

D'altra parte non è ancora stabilito con sicurezza se gli antiserotoninici lisergici possiedono un'attività vasocostrittrice diretta; nonostante che il metisergide potenzi gli effetti pressori della nor-adrenalina (Friedman e Losin, 1961).

La sintesi di un nuovo composto di derivazione lisergica a potente attività antiserotoninica ci ha offerto l'occasione per allargare la nostra esperienza in questo campo.

Si tratta di un composto ottenuto con un procedimento originale semisintetico della *Claviceps Paspalis*, chimicamente definito come 1-metil-N-carbobenzilossi-diidrolisergamina: appartiene alla famiglia dei derivati dell'acido lisergico (fig. 2).

Questo preparato è stato siglato FI-6337 o MCE*.

L'azione antienteraminica era stata in precedenza documentata su alcuni tests « in vivo » ed « in vitro », quali l'edema della zampa di ratto, il broncospasma nella cavia e nel gatto spinale, l'effetto ossitocico sull'organo isolato di ratto (Baldratti e Coll., 1965; Beretta e Coll., 1965 a, 1965 b; Ferrini e Glässer, 1965; Fregnan e Glässer, 1965).

Un confronto con il metisergide su questi tests, ha consentito di stabilire che il FI-6337 ha un'attività antiserotoninica pari o superiore a quella del metisergide (Sicuteri e Coll., 1960).

Il FI-6337 non risulta dotato di significativa azione antiistaminica o antiacetilcolinica. Infine non sembra possedere attività sull'apparato cardiovascolare e su quello respiratorio.

Anche le prove di tossicità acuta e cronica hanno dato risultati favorevoli, indicando una larga maneggevolezza di questo farmaco.

L'interesse sulle proprietà terapeutiche di questo farmaco era stato, prima che dalla nostra esperienza, richiamato da alcuni studi sulla « dumping syndrome ». Nel meccanismo di questa sindrome è sostenuto da diversi studiosi l'intervento della serotonina. E già il metisergide era stato impiegato con risultati abbastanza confortevoli. Anche il

*) Sermion® della Farmitalia - Milano.

FI-6337 ha dimostrato una certa attività in gastrosesecati con tipica « dumping syndrome » (Johnson e Coll., 1962; Camarri e Coll., 1965; Migliaccio e Raciti, 1965).

Le nostre esperienze con FI-6337 si sono svolte su due linee. Da un lato si è cercato di stabilire, nell'uomo, con l'uso di un test di notevole semplicità tecnica e di assoluta innocuità, l'attività antienteraminica del FI-6337 confrontandola con quella di altri composti dello stesso gruppo; inoltre è stata saggiata la sua efficacia in un gruppo di pazienti con cefalee accessionali ed in particolare di emicranici ricoverati presso la Clinica Medica di Firenze o presentatisi presso l'Ambulatorio del Centro Cefalee.

Esperienze di farmacologia clinica

Come abbiamo più sopra ricordato, la specificità e la potenza anti-5-HT di un farmaco possono essere stabilite con relativa facilità nell'animale da esperimento, tramite numerosi e sensibili tests « in vivo » e « in vitro ».

Nell'uomo la molteplicità delle azioni farmacologiche della 5-HT — basti ricordare i suoi incostanti e bifasici effetti sull'apparato vascolare — e la sua scarsa tolleranza rendono molto difficile uno studio del genere. Anche la reazione eritematosa indotta dalla 5-HT dopo iniezione intradermica di piccole dosi non è accettabile come test per la sua estrema variabilità.

L'unica attività nell'uomo che la 5-HT esplica con costanza anche a dosi minime, che non sono avvertite a livello generale, è come noto, quella venocostrittrice. Su questo principio si è basata, da parte nostra, la messa a punto di un test di semplice esecuzione che sfruttando l'eccezionale sensibilità della vena alla 5-HT ha permesso alcuni rilievi di un certo interesse (Sicuteri e Coll., 1964 a).

Per l'esecuzione del test viene usato un ago con membrana di gomma di calibro relativamente sottile infisso nel senso della corrente sanguigna in una vena del dorso della mano o del margine radiale del braccio; queste vene sono più sensibili e costanti nella risposta. L'ago, bene in asse nella vena, viene riaccolto mediante tubi sterili di plastica ad una capsula di elettromanometro sistemato ad una elevata sensibilità; la capsula è a sua volta collegata, sempre mediante tubi di plastica, ad una siringa spinta a velocità costante da un motore elettrico. Tutto il sistema viene riempito di soluzione fisiologica e si realizza così una infusione a flusso costante (1 ml. ogni

2 min.). Se una venocostrizione si realizza a valle dell'ago, si avrà un aumento locale di pressione venosa per la « vis a tergo », aumento registrato dall'apparato scrivente.

Usando questa tecnica è stata saggiata l'azione di numerose sostanze vasoattive sui recettori muscolari venosi e si è dimostrato che nessuna modifica di pressione venosa si verifica quando vengono iniettate istamina, bradichinina, callidina, angiotensina, ergotamina, antistaminici o antiserotoninici.

Se si inietta invece 5-HT, adrenalina o nor-adrenalina si ha, dopo un tempo variabile da 10 a 30 sec., un aumento della pressione venosa locale che varia con il variare della dose.

Il substrato della vena dell'uomo ha una grande sensibilità, paragonabile, almeno per la 5-HT, a quella dell'organo isolato in vitro.

La durata delle reazioni venose è in funzione dell'intensità delle reazioni stesse.

Infatti effetti « soglia » (variazioni di pochi mm di mercurio) si ottengono con dosi di 5-HT (base) variabili da 10 a 500 ng.; usando dosi « soglia » non si osserva una definita tachifilassi.

Come già detto, venocostrizione simile a quella da 5-HT è stata osservata soltanto con le catecolamine; l'adrenalina ha però un effetto venocostrittore inferiore della metà o di un terzo circa rispetto a quello della nor-adrenalina la quale, a sua volta, dimostra un potere venocostrittore di 24 volte inferiore a quello della 5-HT.

Secondo la nostra esperienza basata su numerose registrazioni questa tecnica è sensibile e adatta per lo studio dell'attività della 5-HT nell'uomo, prestandosi a valutare con soddisfacente precisione l'azione di farmaci che deprimono o esaltano l'attività di questo principio.

L'antiserotoninico FI-6337 iniettato per via venosa (dal lato opposto a quello in cui viene eseguito il test) nella dose di 2-3 mg, 30 min. prima, inibisce completamente gli effetti di una « dose soglia » di 5-HT, ed anche di dosi 10 volte superiori.

Più vistoso è l'effetto antagonista sulla 5-HT iniettando l'antiserotoninico nella stessa vena in cui viene eseguito il test. In queste condizioni di esperimento si è visto che il farmaco è capace di inibire la 5-HT con rapporto di dose di 1/5, 1/10, potendosi per esempio inibire con la preventiva introduzione in vena di 10 ng. di FI-6337 l'effetto venocostrittore di 100 ng. di 5-HT.

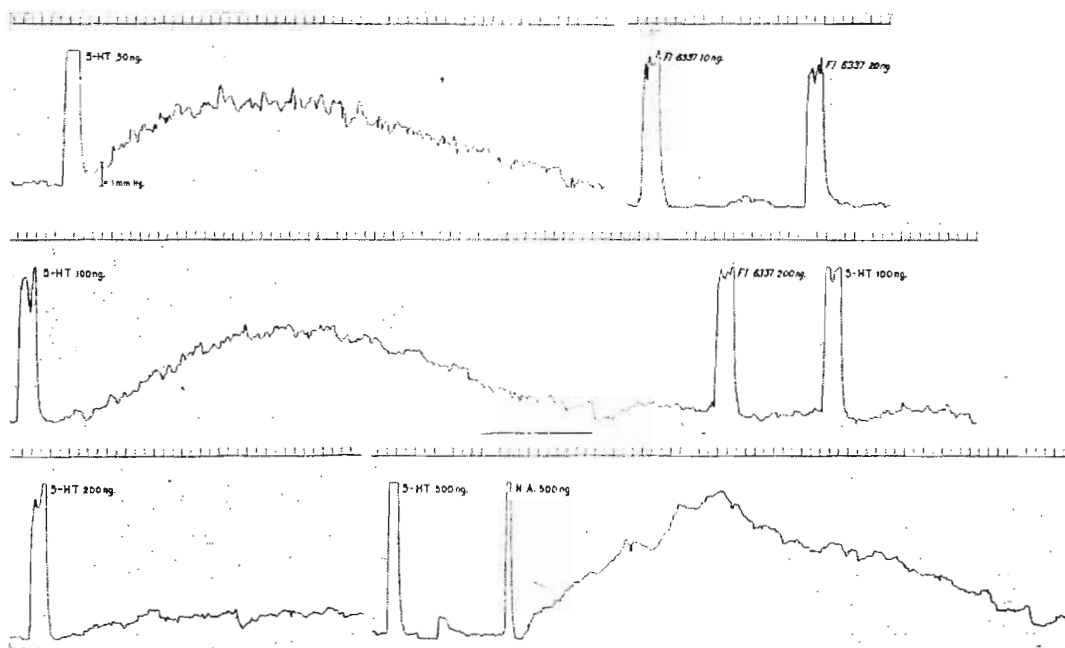


Fig. 3. — Azione antiserotoninica nell'uomo di un nuovo derivato lisergico (FI-6337). Una dose minima di 5-HT (50 ng.), in alto a sinistra esplica un definito effetto venocostrittore. Dopo pretrattamento locale con l'antiserotoninico dosi 10 volte superiori di 5-HT (500 ng.) non determinano venocostrizione; non si osserva inibizione della venocostrizione da nor-adrenalina (in basso a destra).

TABELLA 1. — Antiserotoninici sperimentati nella emicrania, confronto fra antagonismo verso la 5-idrossitriptamina nell'uomo e nell'animale, proprietà terapeutiche e tolleranza clinica.

	Attività anti 5-idrossitriptamina			Dati clinici		
	Test dell'edema (ratto)	Test del broncospasmo (cavia)	Test della venocostrizione (uomo)	Posologia media pro die	Efficacia clinica	Tolleranza
LSD-25	100	100	100	50-100 cmg.	++	+
Dietilamide dell'acido D-lisergico						
BOL-148	28,0	5	25	2-4 mg.	+	+++
2-bromo-LSD						
LAE-32	22,1	—	—	1-3 mg.	+	+
Etilamide dell'acido d-lisergico						
PML-946	25,4	—	—	1-3 mg.	+++	++
Propanolamide dell'acido 1-metil-lisergico						
UML-491	410,3	200	400	2-6 mg.	++++	+++
Butanolamide dell'acido 1-metil-lisergico						
FI-6337	—	200	400	4-6 mg.	+++	++++
1-metil-N-carbobenzilossi-diidrolisergamina						
BC-105	—	—	200	2-4 mg.	++++	++++
4-[(1-metil-piperidilidene (4)-9,10-diidro-4-H-benzo (4,5) cicloepita (1,2b) tiofene						
Ciproptadina 1-metil 1-(4-(5-dibenzo-epta trienilidene) piridina	100	50	200	8-23 mg.	+++	++++

Dato che nell'animale sono necessarie molte ore di contatto affinché l'antiserotoninico possa esplicare completamente il suo effetto antagonista, è verosimile che l'inibizione della venocostrizione da 5-HT potrebbe essere ancora più elevata prolungando sensibilmente il contatto del farmaco con il substrato venoso.

L'inibizione della venocostrizione da parte del FI-6337 si svolge anche in pieno effetto serotoninico, cioè anche all'acme della costrizione venosa, ad indicare un'affinità dei recettori venosi maggiore per l'antiserotoninico che per la 5-HT.

A conferma che l'azione inibitrice del FI-6337 è specifica verso la 5-HT, è stato dimostrato che la venocostrizione indotta dalla nor-adrenalina rimane completamente immutata sotto trattamento con il farmaco in esame e con gli altri antiserotoninici studiati (fig. 3).

Dallo studio comparativo fra gli effetti esplicati da diversi antiserotoninici di derivazione lisergica (LSD-25, BOL-148, LAE-32, PML-946, UML-491) si può concludere che l'attività inibitoria del FI-6337 sulla costrizione venosa da 5-HT è sovrapponibile a quella esplicata da un altro potente antiserotoninico di derivazione lisergica, il metiserigide (Sicuteri e Coll., 1964 b; Greppi e Sicuteri, 1964).

Effetti antagonisti molto minori si osservano con gli altri antiserotoninici lisergici studiati (tabella 1). Potente, anche se inferiore al FI-6337 e metiserigide è l'azione di inibizione sulla venocostrizione serotoninica da parte della ciproetidina.

Esperienza clinica - Casistica e risultati

Lo studio è stato condotto su 53 pazienti affetti da cefalea accessionale (emicrania tipica, cefalea accessionale di tipo emicranico, cefalalgia istaminica di Horton). In particolare si è trattato di 37 casi di emicrania, di 14 casi di cefalea accessionale di tipo emicranico, di 2 casi di cefalea istaminica di Horton.

Da notare che per la maggior parte dei casi da noi presi in esame si trattava di cefalee la cui insorgenza risaliva a diversi anni, « ribelli » alle comuni terapie analgesiche, spesso anche a trattamento con ergotamina.

Di questi pazienti 16 erano stati in precedenza sottoposti a trattamento con metiserigide e con ciproetidina o con ambedue

questi farmaci. In 4 casi è stata eseguita una « prova cieca » con placebo FI-6337.

Per quanto riguarda le vie di somministrazione è stata scelta nella grande maggioranza dei casi quella orale: in 2 soggetti quella venosa (infusione di 1,5 mg. in 250 ml. di soluzione fisiologica) o quella intramuscolare in 3 casi (1 mg. ogni 12 ore).

Sono state effettuate inoltre 8 prove « acute », cioè con somministrazione del farmaco per via venosa lenta, in corso di attacco emicranico.

La posologia di solito usata è stata di 4-6 mg. per os a dosi refratte dopo i pasti principali, di 1-2 mg. per via venosa o intramuscolare. In un caso per errore di interpretazione della prescrizione da parte del paziente sono stati assunti in un giorno per os 27 mg. di FI-6337.

La durata media del trattamento è stata di 1-2 mesi con punte minime di 10-15 giorni e massime di 2 anni. Sono state eseguite di solito comuni prove di laboratorio (emocromo, prove di funzionalità epatica, es. di urine, glicemia, azotemia, ecc.) nel corso o alla fine del trattamento. Si è evitato per motivi di prudenza di somministrare il farmaco in donne in stato di gravidanza.

Risultati. — Nel corso del trattamento con FI-6337 molto scarsi sono stati gli effetti collaterali. Sono stati segnalati: leggera stitichezza in due casi, sonnolenza in 2 casi, eccitazione moderata in 2 casi, senso di vertigine subiettiva in 1 caso, gastralgie in 1 caso, dolori atipici agli arti inferiori in 1 caso; questi fenomeni si sono in genere risolti dopo pochi giorni.

In due casi si è verificata la sospensione volontaria del farmaco per peggioramento della cefalea. In altri 2 la terapia è stata da noi interrotta per mancanza di effetti positivi.

In generale la tolleranza è stata molto buona. Si è assistito nella grande maggioranza dei casi — come segnalato per altri farmaci antiserotoninici — ad un miglioramento dell'appetito e della cenesesi.

Da sottolineare sempre a proposito della tolleranza che il paziente che per errore ingerì in un solo giorno 27 compresse di FI-6337 ebbe ad accusare solo uno stato di instabilità dell'umore con alternarsi di tendenza alla eccitazione o alla depressione peraltro molto ben sopportati e durati 2 giorni.

La somministrazione per via venosa lenta,

per fleboclisi o per via intramuscolare non ha mai dato alcun inconveniente.

Infine nelle prove « acute », cioè somministrazione venosa lenta in corso di crisi emicranica non si è avuto alcun beneficio.

Nessuna alterazione è stata riscontrata nei livelli umorali controllati neppure nei trattamenti molto prolungati.

Effetti nella cefalea. — Benefici consistenti (rarefazione degli attacchi, riduzione della loro intensità, scomparsa dei fenomeni collaterali come il vomito e la nausea, facile controllo delle singole crisi con i comuni analgesici, riduzione del consumo di ergotamina) sono stati osservati in 21 casi di emicrania. In 3 di questi si è avuta la completa scomparsa dei fenomeni dolorosi per periodi molto lunghi (da 5 mesi a oltre due anni). In 2 soggetti i risultati non sono stati convincenti e nei 12 restanti nulli.

Nelle cefalee accessionali di tipo emicranico, i benefici ottenuti sono stati ancor più favorevoli di quelli riferiti a proposito dell'emicrania. Positività in 11 pazienti, nessun beneficio negli altri 3.

Del tutto negativa — peraltro limitata a 2 pazienti — la esperienza nella cefalea istmica di Horton.

La prova con placebo eseguita in 4 pazienti emicranici è stata interrotta dopo pochi giorni a causa del peggioramento registrato.

Commento

A conclusione di questo nostro studio è opportuno soffermarci a considerare brevemente i dati più salienti da esso emersi.

Le esperienze di farmacologia clinica volte a valutare la specifica attività antienteraminica del FI-6337, in confronto a quella del metisergide permettono di concludere che i due composti hanno nell'uomo — sia pure limitatamente al solo test impiegato — una potenza antagonista pari. Sono infatti sufficienti dosi inferiori 5-10 volte per inibire completamente la venocostrizione provocata dalla amina. Lo stesso rapporto esiste fra 5-HT e metisergide. Inoltre, sempre su questo test, l'effetto del FI-6337 risulta più prolungato rispetto a quello del metisergide. La specificità, o per meglio dire l'affinità, del FI-6337 per i recettori serotoninergici della vena è confermata dal fatto che la sua somministrazione in pieno effetto venocostrittore da 5-HT, provoca un rapido e completo rilascio della vena stessa. Nessun effetto è dimostrato sulla venocostrizione indotta

dalle catecolamine. Questo, pur tenendo conto della diversità delle tecniche impiegate sarebbe in contrasto con quanto osservato da Friedman e Losin (1961) circa il potenziamento degli effetti pressori della nor-adrenalina da parte degli antiserotonici.

Per quanto riguarda la nostra esperienza clinica il giudizio, alla luce dei risultati non può essere che positivo.

L'efficacia clinica nella emicrania e nelle cefalee accessionali di tipo emicranico del FI-6337 può essere considerata assai vicina a quella del metisergide, superiore a quella della ciproptadina. Non si può ovviamente trattare di un giudizio definitivo in quanto l'esperienza nostra ed altrui con metisergide e con ciproptadina poggia ormai su una casistica di migliaia di casi. D'altra parte è opportuno ricordare che il FI-6337 ha dato risultati favorevoli in 16 pazienti in cui erano stati inefficaci il metisergide e la ciproptadina.

Un altro dato favorevole è quello della buona tollerabilità, superiore a quella dei due succitati farmaci: ne è conferma la « prova di tossicità acuta » accidentalmente eseguita da un paziente, risoltasi con scarsi inconvenienti.

Anche trattamenti molto prolungati a posologia media sono stati sopportati senza disturbi di sorta.

In conclusione possiamo affermare che le nostre favorevoli osservazioni sul FI-6337 poggiano su questi dati. L'antienteraminico ha una efficacia nella emicrania e nelle cefalee accessionali di tipo emicranico leggermente inferiore a quella del metisergide. A suo favore sta peraltro una tolleranza migliore. Noi riteniamo che quest'ultimo dato — tenendo presente che il metisergide necessita, specie per lunghi periodi di trattamento, di un assiduo controllo medico — rivesta una definita importanza pratica.

Il gruppo degli antiserotonici lisergici da utilizzare in pratica clinica si arricchisce di un nuovo composto che, stando alle osservazioni preliminari, sembra costituire un interessante mezzo terapeutico nel complesso campo delle cefalee mediche.

RIASSUNTO

Clinica Medica (Direttore: Prof. E. Greppi), Università di Firenze.

G. Franchi e M. Fanciullacci: Un nuovo antiserotonico di derivazione lisergica nella terapia dell'emicrania. - Sono riferiti i risultati ot-

tenuti dagli Autori con un nuovo antiserotonico del gruppo lisergico in soggetti sofferenti di emicrania e di altre cefalee accessionali.

Il nuovo preparato ha dimostrato una efficacia clinica leggermente inferiore al metysergide, con una tolleranza migliore.

Sono riferiti anche i risultati di studi di farmacologia clinica tramite i quali si è dimostrata la potente azione del farmaco sul test della venocostrizione nell'uomo.

[« Min. Med. », 60, 4313-4321, 1969]

SUMMARY

*From the Medical Clinic (Head: Prof. E. Grep-
pi), University of Florence.*

G. Franchi and M. Fanciullacci: A new lysergic antiserotonin drug in the treatment of hemicrania. - The results obtained with a new lysergic antiserotonin drug in the treatment of hemicrania and other forms of headache. The compound was slightly less effective clinically than methysergide but was better tolerated. A clinico-pharmacological study demonstrating the drug's powerful effect on the venoconstriction test in man is also reported.

[« Min. Med. », 60, 4313-4321, 1969 — G. Franchi, M. Fanciullacci: « Un nuovo antiserotonico di derivazione lisergica nella terapia dell'emicrania »]. Author's address: G. Franchi - Clinica Medica Generale - Viale Morgagni - 50100 Firenze (Italy).

BIBLIOGRAFIA

- Abbot J. H.: « A new antiserotonin compound, U.M.L.-491 in the treatment of headache ». *Dis. Nerv. Syst.*, 23, 579, 1962.
- Baldratti G., Arcari G., Suchowsky G. K.: « Studies on a compound antagonistic to 5-Hydroxytryptamine ». *Experientia*, 21, 1, 1965.
- Beretta C., Ferrini R., Glässer A. H.: « 1,6-Dimethyl-8 β -carbobenzyloxy-aminomethyl-10 α -ergoline a potent and long lasting 5-Hydroxytryptamine antagonist ». *Nature (Lond.)*, 207, 421, 1965 b.
- Beretta C., Glässer A. H., Nobili M. B., Silvestri R.: « Antagonism of 5-hydroxytryptamine-induced bronchospasm in guinea-pigs by 8 β -carbobenzyloxyaminomethyl-1,6-dimethyl 10 α -ergoline ». *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 423, 1965 a.
- Bergouignan M., Seilhean A.: « La place des antiserotonines dans le traitement des migraines et des céphalées vasomotrices ». *Presse Méd.*, 56, 2176, 1960.
- Brodie B., Platscher A., Shore P. A.: « Evidence that serotonin has in role in brain functions », *Science*, 122, 968, 1958.
- Camarri E., Montagnani M., Bianco G.: « Prime osservazioni sul trattamento della dumping syndrome con un nuovo antienteraminico ». *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 41, 1284, 1965.
- Canal N., Manzini B.: « Serotonina e funzioni nervose: biochimica e farmacologia ». In « Mediatori chimici, funzione nervosa e circolo cerebrale ». Ed. Mattioli, Fidenza, pag. 3, 1960.
- Cerletti A., Doepfner W.: « Comparative study on the serotonin antagonism of amide derivatives of lysergic acid and of ergot alkaloids ». *J. Pharm. Exper. Ther.*, 122, 124, 1958.
- Cerletti A., Rothin E.: « Role of 5-hydroxytryptamine in mental diseases and its antagonism to lysergic acid derivatives ». *Nature (Lond.)*, 176, 785, 1955.
- Coleman M., Harris W.: « Prophylactic treatment of migraine headache and histamine cephalgia with a serotonin antagonist (Methysergide) ». *Ann. Allergy*, 19, 500, 1961.
- Crowther D. L.: « The prophylactic effect of 1-methyl-lysergic acid butanolamide (methysergide) in the treatment of vascular headache ». *Med. Exp.*, 10, 137, 1964.
- Curran D. A., Hinterberger H., Lance S. W.: Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoloacetic acid and p-hydroxy-m-Metoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects ». *Brain*, 88, 997, 1965.
- Curran D. A., Hinterberger H. and Lance S. W.: « Methysergide. *Res. Clin. Studies in Headache* », p. 74, S. Karger, Basel, New York, 1967.
- Dalessio D. J., Camp W. A., Goodell H. and Wolff H. G.: « Studies on headache. The mode of action of UML-491 and its relevance to the nature of vascular headache of the migraine type ». *Arch. Neurol.*, 4, 235, 1961 a.
- Dalessio D. J., Chapman L. F., Zileli T., Mc Cattell K., Ehrlich R., Fortuin F., Goodell H., Wolff H. G.: « Studies on headache. The responses of the bulbar conjunctival blood vessels during induced oliguria and diuresis and their modification by UML-491 ». *Arch. Neurol.*, 5, 590, 1961 b.
- Dalessio D. L., Camp W. A., Goodell H., Chapman L. E., Zileli T., Ramos A. O., Ehrlich R., Fortuin F., Mc Cattell K., Wolff F. G.: « Studies on headache. The relevance on the prophylactic action of UML-491 in vascular headache of the migraine type to the pathophysiology of this syndrome ». *Word Neurol.*, 3, 66, 1962.
- Doepfner W.: « Biochemical observations on LSD-25 and Deseril ». *Experientia*, 18, 256, 1962.
- Ekbohm K. A.: « Treatment of Migraine, Horton's Syndrome and Restless legs with deseril (UML-491) ». *Acta Neurol. Scandin.*, 38, 313, 1962.
- Erspamer V.: « La enteramina ». *Rendiconti Scientifici Farmitalia*, 1, 1, 1954.
- Ferrini R., Glässer A.: « Antagonism of central effects of tryptamine and 5-hydroxytryptan by 1,6-dimethyl 8 β -carbobenzyloxy-aminomethyl 10 α -ergoline ». *Psychopharmacol. (Berl.)*, 8, 271, 1965.
- Fregnan G. B., Glässer A. H.: « Synergistic action of anti-5-Hydroxytryptamine, anti-histamines and cortisone in experimental anaphylaxis ». *Med. Pharmacol. Exp.*, 13, 189, 1965.
- Friedman A. P.: Clinical observations with 1-methyl-D-lysergic acid butanolamide bimalate (UML-491) in vascular headache ». *Angiol.*, 11, 364, 1960.
- Friedman A. P., Elkind A. H.: « Appraisal of methysergide in treatment of vascular headache of migraine type ». *J.A.M.A.*, 184, 125, 1963.
- Friedman A. P., Losin S.: « Evaluation of UML-491 in the treatment of vascular headaches ». *Arch. Neurol.*, 4, 241, 1961.
- Graham J. R.: « Use of a new compound, UML-491 (1-methyl-D-lysergic acid butanolamide), in the prevention of various type of headaches ». *New Engl. J. Med.*, 263, 1273, 1960.

- Graham J. R.: «Headache Rounds». The Faulkner Hospital, January, 8, 1964 a.
- Graham J. R.: «Methysergide for prevention of headache». *N. Engl. J. Med.*, 270, 67, 1964 b.
- Graham J. R., Suby H. I., Le Compte P. M., Sadowsky N. I.: «Inflammatory fibrosis associated with metysergide therapy». *Res. Clin. Studies in Headache*, p. 123, S. Karger Basel, New York, 1967.
- Greppi E., Sicuteri F.: «L'emicrania». *Relaz. 65° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, Roma, 1964, Ed. L. Pozzi, Roma, 1964.
- Hale A. R., Reed A. F.: «Prophylaxis of frequent vascular headache with methysergide». *Am. J. Med. Sci.*, 243, 92, 1962.
- Harris M. C.: «Prophylactic treatment of migraine headache and histamine cephalalgia with a serotonin antagonist (methysergide)». *Ann. Allerg.*, 19, 500, 1961.
- Heyck H.: «Serotonin antagonist in der Behandlung der Migräne und der Erythroprotopalpie Bings oder des Horton-Syndroms». *Schweiz. Med. Wschr.*, 90, 203, 1960.
- Johnson L. P., Sloop R. D., Jesseph J. E.: «Treatment of Dumping with serotonin antagonists». *J. Am. Med. Ass.*, 180, 493, 1962.
- Migliaccio A., Raciti A.: «Trattamento antiserotoninico nella «dumping syndrome» con un derivato dell'acido lisergico». *Riv. Gen. Ital. Chirurgia*, 6, 267, 1965.
- Rebucci G. C., Coccagna G.: «Considerazioni cliniche e REG su un recente derivato serotoninico (UML-491) ad azione profilattica nell'emicrania». *Riv. Neurol.*, 32, 574, 1962.
- Rooke E. D., Rushton J. G., Peters G. S.: «Vasodilating headache: suggested classification and results of prophylactic treatment with UML-491 (methysergide)». *Proc. Mayo Clin.*, 37, 433, 1962.
- Sicuteri F.: «Prophylactic and therapeutic properties of UML-491 in migraine». *Int. Arch. Allergy*, 15, 300, 1959.
- Sicuteri F.: «Emicrania e mediatori chimici». *Relazione IX Congr. Naz. Gerontologia*, Firenze, 1960. Ed. Mattioli, Fidenza, 1960.
- Sicuteri F.: «Introduzione degli antiserotoninici in terapia». *Clin. Med.*, 21, 394, 1961.
- Sicuteri F. e Cossio M.: «Osservazioni cliniche sugli effetti di un derivato lisergico, a proprietà antiserotoniniche nella epilessia». *Comunic. I Congr. Sez. Ital. Lega Internaz. contro l'Epilessia*, Varese, 1960.
- Sicuteri F.: «Prophylactic treatment of migraine by means of lysergic acid derivatives». *Triangle int.*, 6, 116, 1963.
- Sicuteri F., Franchi G., Anselmi B.: «Specificità terapeutica dei derivati lisergici allucinogeni e non allucinogeni nelle cefalee vascolari». *Atti Giorn. Int. sui farmaci psicotrofici selettivi*, Roma, 1963. I.E.I., Milano, pag. 475.
- Sicuteri F., Franchi G., Michelacci S.: «Inhibition by lysergic acid derivatives of bronchospasm induced in guinea pigs by serotonin aerosol». *Med. Exp.*, 3, 89, 1960.
- Sicuteri F., Michelacci S., Franchi G.: «Alcuni rilievi sull'azione dell'antiserotoninico LSD in dosi non allucinogene nell'uomo». *Atti 5° Congr. Naz. Soc. Ital. Allerg.*, Pisa, 1961. Il Pensiero Scientifico Ed., Roma, 1961.
- Sicuteri F., Testi A., Anselmi B.: «Biochemical Investigations in Headache: increase in the hydroxyindolacetic acid excretion during migraine attacks». *Int. Arch. Allergy*, 19, 55, 1961.
- Sicuteri F.: «Vasoneuroactive substances and their implication in vascular pain». *Res. Clin. Studies in headache*, p. 6, Karger, Basel-New York, 1967.
- Sicuteri F., Del Bianco P. L., Fanciullacci M., Franchi G.: «Il test della venocostrizione per la misura della sensibilità alla 5-idrossitriptamina e alle catecolamine nell'uomo». *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 40, 1148, 1964 a.
- Sicuteri F., Fanciullacci M., Del Bianco P. L., Franchi G.: «Inibizione della venocostrizione da 5-idrossitriptamina nell'uomo da parte del metysergide (UML-491) e di altri antiserotoninici». *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 40, 1151, 1964 b.
- Sicuteri F., Franchi G., Del Bianco P. L.: «An antanin drug, BC-105, in the prophylaxis of migraine». *Int. Arch. Allergy*, 31, 78, 1967.
- Sicuteri F., Fanciullacci M., Franchi G., Del Bianco P. L.: «Serotonin-bradykinin potentiation of the pain receptors in man». *Life Science*, 4, 309, 1965.
- Sjoerdsma A.: «Serotonin». *New England J. Med.*, 261, 181, 1959.
- Stone C. A.: «Antiserotonin antihistaminic properties of cryproheptadine». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 131, 73, 1961.
- Ureles A. L., Rob C.: «Acute ischemia of a limb complicating methysergide maleate therapy». *J.A.M.A.*, 183, 1041, 1963.
- Walaszek E. J.: «Action pharmacologique de la serotonine dans le système nerveux central». *World Neurol.*, 2, 602, 1961.
- Wolff H. G.: «Headache and other head pain». Second Edition, New York, Oxford University Press, 1963.

[Indirizzo degli Autori:

G. Franchi
 Clinica Medica Generale
 Viale Morgagni - 50100 Firenze]