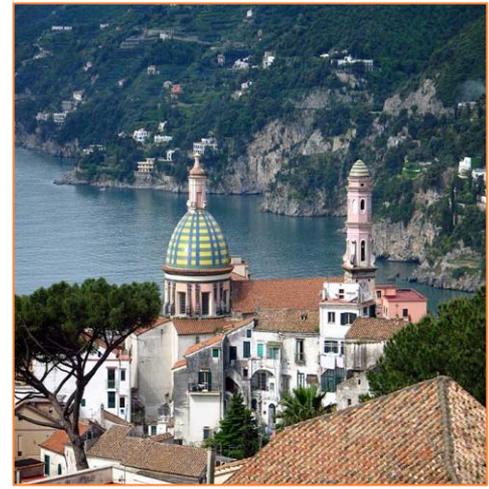


VIETRI SUL MARE,
12 MAGGIO 2012

SISC, *PASSIO CORPORIS ET ANIMI*
CEFALEE PRIMARIE E DOLORE CRONICO



ANTIEPILETTICI E DOLORE CRONICO: DAL MECCANISMO D'AZIONE AL TRATTAMENTO

Dr.ssa Patrizia Ruosi

**Centro di riferimento Regionale per l'Epilessia -
Università "Federico II", Napoli**

Asl Na 2 Pozzuoli

USO DEGLI ANTIEPILETTICI

- L'uso terapeutico degli antiepilettici (**AEDs**) per scopi diversi da quelli classici ha subito negli ultimi anni un significativo **incremento**
- Attualmente il dolore neuropatico e l'emicrania sono trattati con una varietà di **AEDs**
- Efficacia comprovata di Gabapentin (**GBP**) nel **dolore** neuropatico (post-herpetico, neuropatia diabetica) e del valproato di sodio (**VPA**) nella prevenzione dell'**emicrania**



OUTLET

- Illustrare le basi empiriche e scientifiche dei **meccanismi** responsabili dell'effetto degli AEDs sul dolore (neuropatico/emicranico)
- Descrivere le evidenze della **letteratura** sull'impiego degli AEDs nei vari contesti clinici



DOLORE

○ **Dolore**: *Esperienza spiacevole, sensoriale ed emozionale, correlata con un danno tissutale o descritta in tali termini (IASP)*

○ Contributo dei fattori psicologici: il dolore è una potente fonte di **stress** (Woolf e Mannion, 1999)

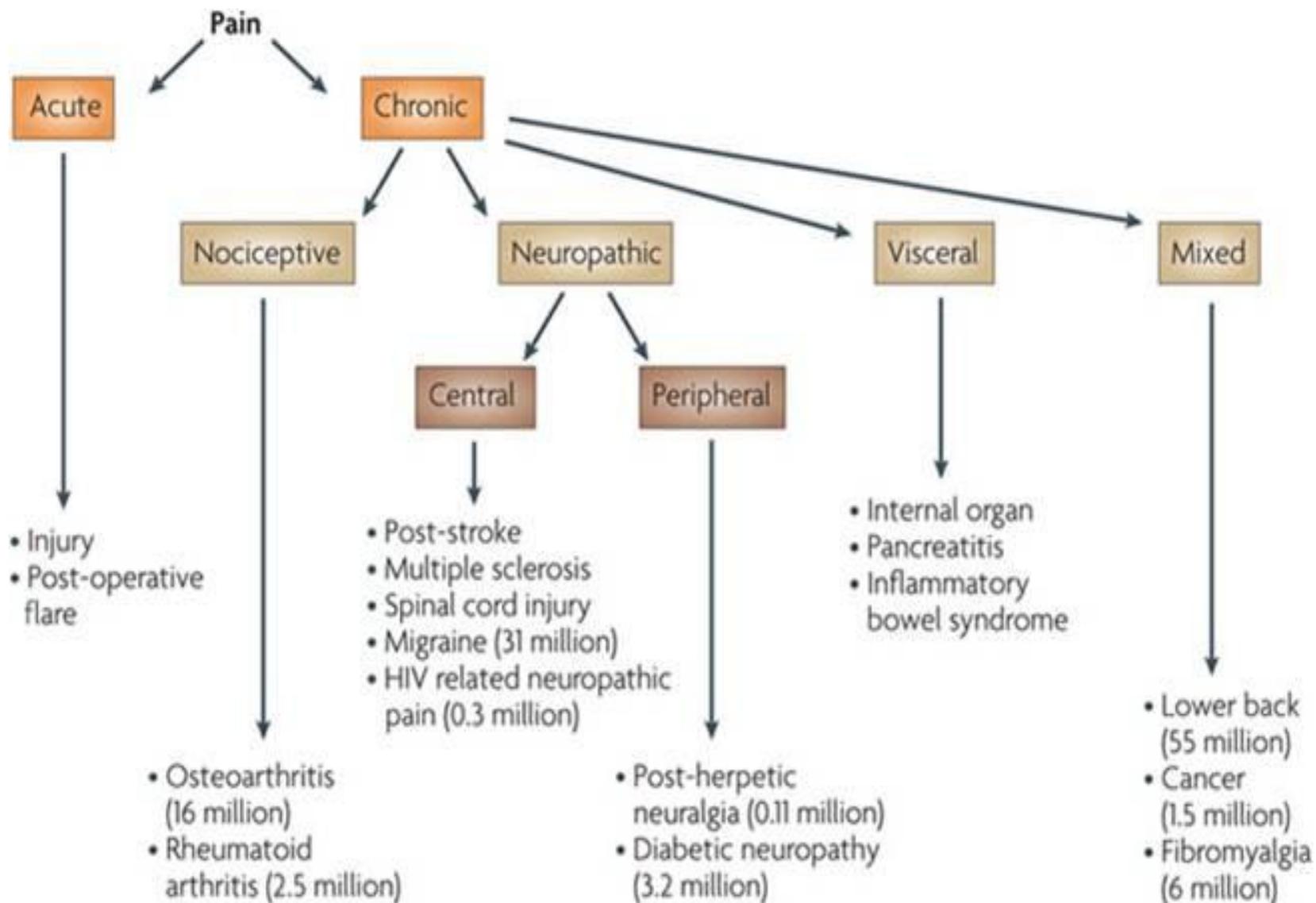


○ *“Passio corporis et animi”*: quando è **cronico** vi è l’elevata probabilità di sviluppo contemporaneo di **disturbi depressivi**, disturbi d’ **ansia**, disturbi del **sonno** (Buonocore, 2002; Dworkin, 2007)

QUALE DOLORE?

- **Dolore fisiologico:** valore protettivo (mette in atto dei meccanismi di difesa dell'organismo che permettano di evitare le stimolazioni nocive o potenzialmente nocive)
- **Dolore patologico:** quando i meccanismi di difesa innescati dal dolore fisiologico non sono stati in grado di allontanare le stimolazioni potenzialmente nocive si verifica la lesione
- **Anche il dolore spontaneo:** risultato di un abbassamento della soglia del dolore (quando la soglia si abbassa a tal punto che non sono più necessari stimoli per evocarlo)





DOLORE NEUROPATICO

(Dolore **nocicettivo**: le fibre A delta e C nocicettive si attivano per uno stimolo (meccanico, chimico, termico) in un tessuto sano)

Dolore neuropatico: *dolore iniziato o causato da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico* e si caratterizza per essere:

- **Spontaneo**, di tipo lancinante, parossistico, urente, continuo, a “scossa elettrica”, crampiforme
- **Evocato**, a tipo disestesia, allodinia, iperalgesia, iperpatia
- **Centrale** (ad es. talamico, post-ischemico);
- **Periferico** (s. arto fantasma)
- **Cronico**: dura almeno **3-6** mesi (in genere più di 6 mesi) dopo la risoluzione dell'insulto iniziale



DOLORE NEUROPATICO

**In circa il
40% di tali
pazienti gli
analgesici
non sono
efficaci**

(Cruccu, 2007)



SENSAZIONI DOLOROSE

- Punzecchiante, pizzicante
- Trafittivo
- Simile a scossa elettrica
- Schiacciante, costrittivo
- Urente, bruciante
- Congelante
- Punture di spillo
- Pulsante



Per la maggior parte dei pazienti il dolore è un'esperienza costante, quotidiana, che condiziona l'umore, il sonno, il lavoro, i rapporti sociali



DOLORE NEUROPATICO



Dolore bruciante



Dolore formicolante



Dolore lacinante



Dolore folgorante



Dolore freddo

NEUROPATHIC PAIN DISORDERS

M. Pappagallo, 2003

- Painful diabetic neuropathy
- Postherpetic neuralgia
- Trigeminal neuralgia
- Complex regional pain syndrome
- Radiculopathies
- Painful HIV-associated neuropathy
- Central poststroke pain
- Spinal cord injury
- Deafferentation syndromes (eg, phantom limb pain)
- Migraine headache



Neuropathic Pain Condition	% With Neuropathic Pain (per 100,000 Population)*	% With Neuropathic Pain: US Private Health Plans†	% With Neuropathic Pain: GP and Other Nonpain Specialist Patients‡	% With Neuropathic Pain: Pain Clinic§	No. (%) Our Identified Studies
Neck and back pain	55.6 (> 2100)	62.3	> 13.5	59	1 (1.5)
Low back pain	55.6 (> 2100)	NA	NA	37	1 (1.5)
Cervical radiculopathy	NK	NK	13.5	Neck 14.4	0
Diabetic peripheral neuropathy	15.9 (600)	10.8	23.3	NK	24 (36)
Postherpetic neuralgia	13.2 (500)	0.4	14.0	NK	10 (15)
Cancer associated	5.3 (200)	2.0		4.0	2 (3)
Spinal cord injury	3.2 (120)		5.3	NK	5 (8) ³⁵
CRPS:	2.635	> 12.1	NK	NK	1 (1.5)
CRPS I (reflex sympathetic dystrophy)	NK	NK	NK	NK	1 (1.5)
CRPS II (causalgia)	NK	12.1	NK	NK	0
Phantom pain	1.3 (50)	0.1	5.8	NK	1 (1.5)
Post stroke	0.8 (30)	NK	6.3	NK	2 (3)
HIV associated	0.4 (15)	0.1	NK	NK	2 (3)
Trigeminal neuralgia	0.4 (15)	1.0	13.6	NK	8 (12)
Other	1.3 (> 50)	23.3	> 18.3	NK	9 (14)
NOS	NK	23.3	NK	NK	5 (8) ³⁵
Multiple sclerosis	1.3 (50)	NK	NK	NK	0
Post-traumatic neuropathy	NK	NK	12.1	NK	0
Postmastectomy neuropathic pain	NK	NK	3.7	NK	0
Post-thoracotomy	NK	NK	2.5	NK	0
Stomatodynia/TMJ/associated myofascial pain	NK	NK	NK	NK	1 (1.5)
Guillain-Barré	NK	NK	NK	NK	2 (3)
Fibromyalgia syndrome	NK	NK	NK	NK	1 (1.5)
Total	3.7 (3780)				66 (100)

*Estimated number per 100,000 of population.³⁶

†N = 55,686 patients with ≥ 2 medical encounters identified from claims in 2000.⁷

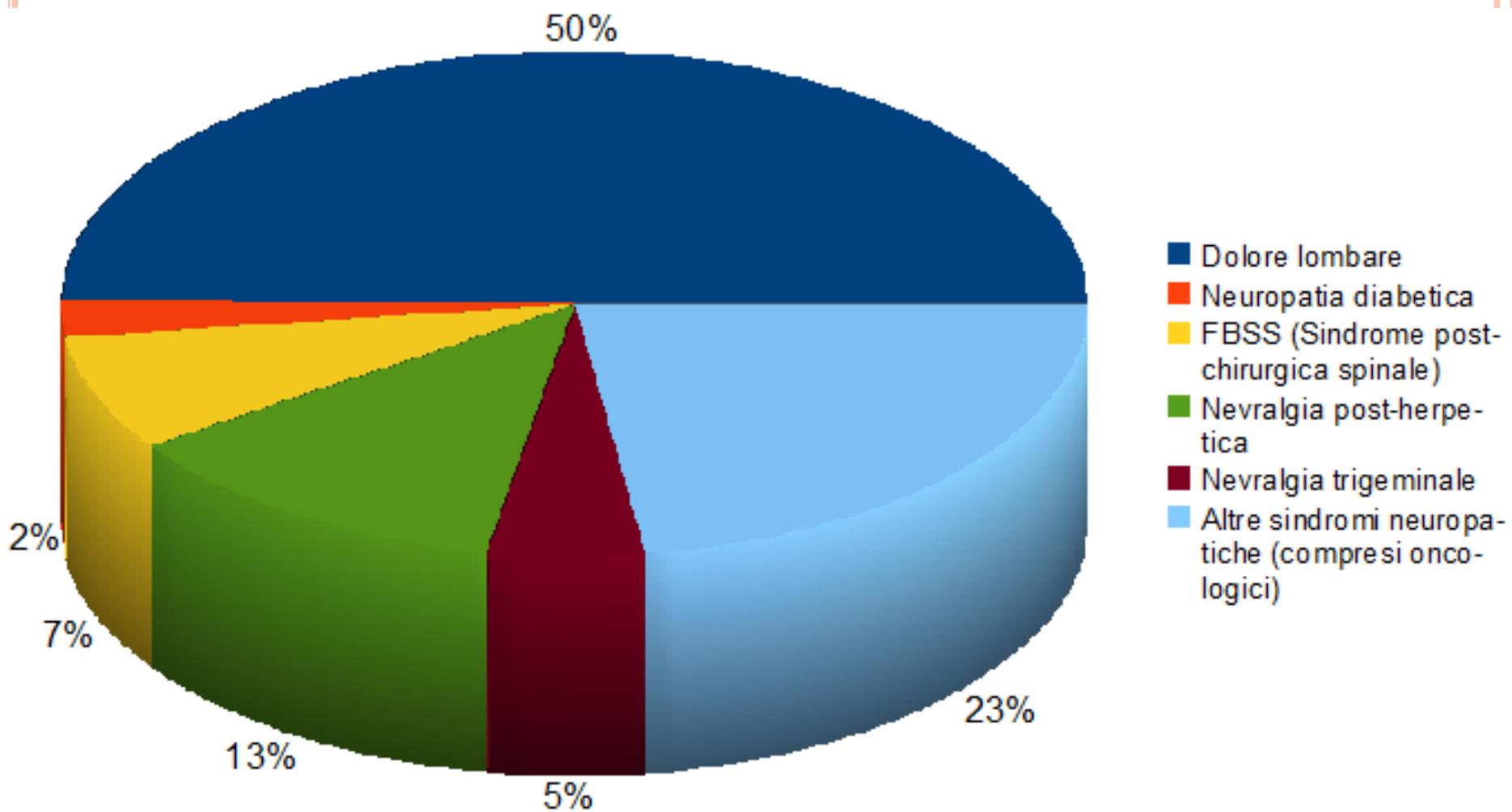
§N = 3106 patients seen in 7572 consultations.³⁷

||This figure also includes atypical facial pain.

‡N = 602 patients recruited from GPs and other non-pain specialists.⁶

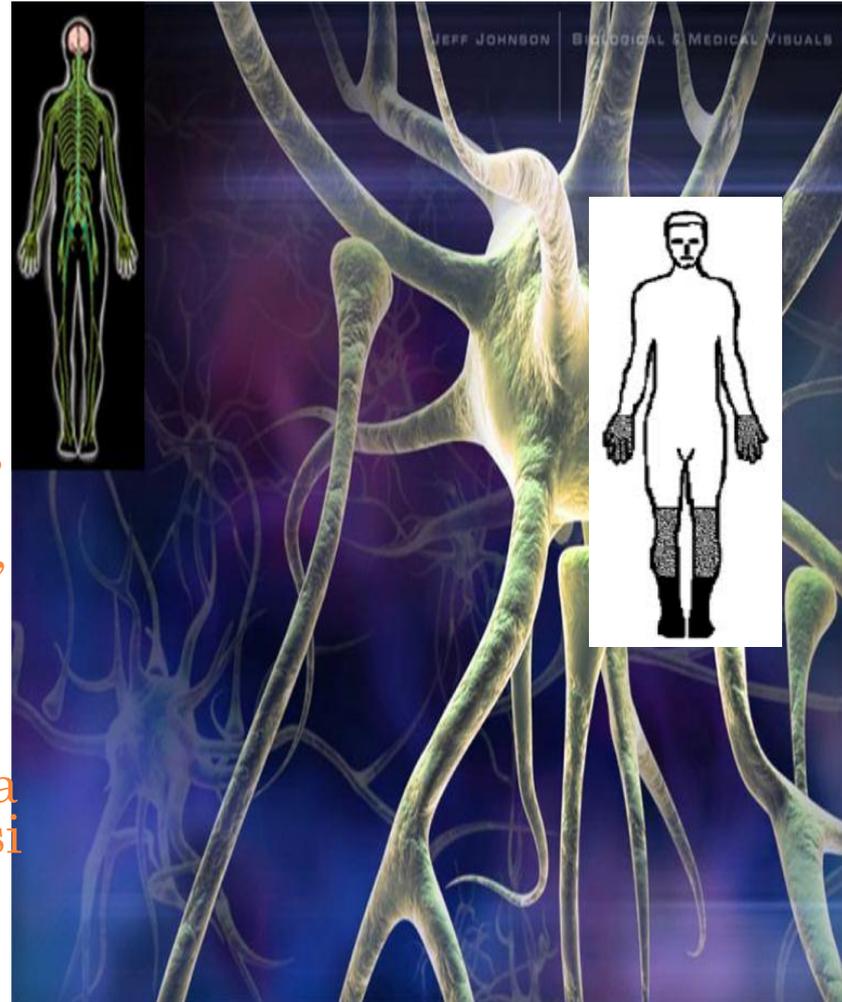
CRPS indicates Complex Regional Pain Syndrome Type I; GP, general practitioner; HIV, human immunodeficiency virus; NA, not available; NK, not known; NOS, not otherwise specified, US, United States.

TABLE 2. Incidence of Specific Neuropathic Pain Conditions Within Various Population Groups and Number of Studies Identified for Each Condition



DOLORE NEUROPATICO “PURO”

- Nevralgia **trigeminale** (parossistico, improvviso, di breve durata, riferito dal pz. come scossa elettrica)
- Polineuropatia **diabetica** (simmetrico, ai piedi, episodico, tende a peggiorare durante la notte) → iperalgesia, allodinia, parestesie
- Nevralgia **post-herpetica** (costante, urente, invalidante, a cui si sovrappongono improvvisi dolori lancinanti; spesso si associa un'allodinia tattile)



AEDS E DOLORE

Perché?

- Nella scelta della terapia si tiene conto dei fattori **patogenetici** piuttosto che dei fattori etiologici: l'approccio terapeutico, non potendosi basare - per vari motivi - su una terapia etiologica mirante a eliminare la causa, cerca di combattere i meccanismi patogenetici che sostengono il quadro clinico

(Wolf e Mannion, 1999, Costigan, 2000, Bolay, 2002)

Perché?

- **Meccanismo d'azione: forti somiglianze (“striking overlap”)** biochimiche e morfologiche fra i meccanismi alla base di attivazione di foci epilettici e quelli alla base del dolore neuropatico

(Attal e Bohuassira, 1999; Buonocore et al., 2000, Pappagallo, 2003)



AEDS E TERAPIA DEL DOLORE

- Gli **AEDs** sono da tempo non recente considerati una categoria di **farmaci cardine** nella terapia del dolore

LA SFIDA PERENNE

- Le ricerche che riguardano i meccanismi patofisiologici dell'epilessia hanno incrementato l'interesse nello studio di nuove molecole (**nuovi meccanismi di azione**)

(Crucchi, 2007)

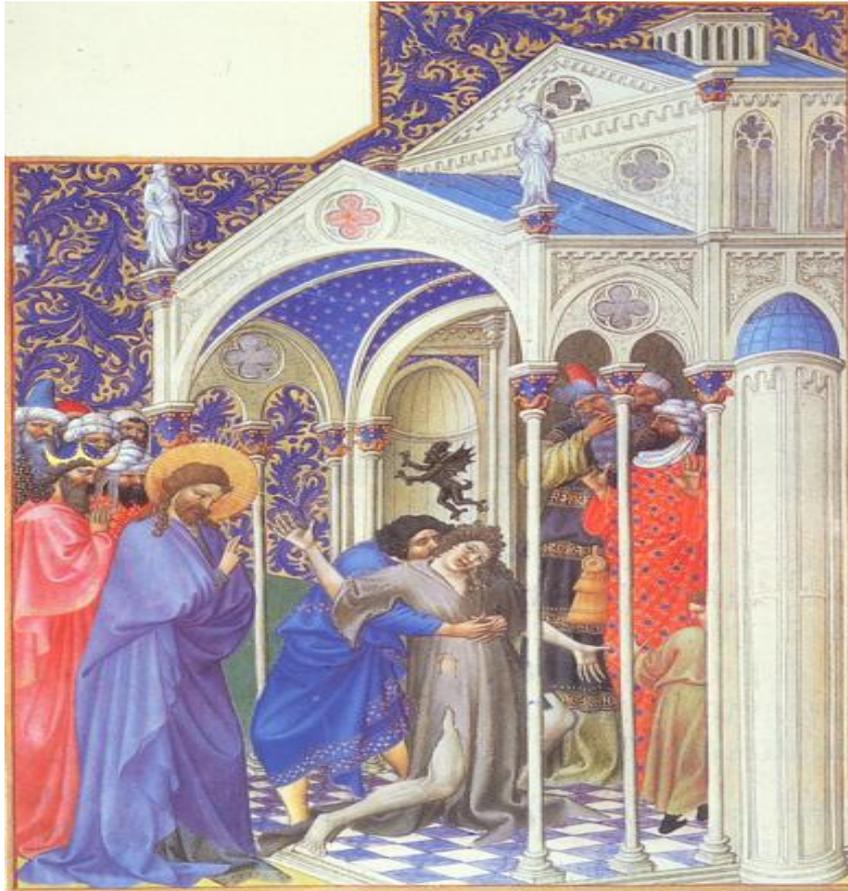


DOLORE/EMICRANIA/EPILESSIA

- “Cefalea” - “Crisi epilettica”: sintomo che maschera una malattia, punta dell’iceberg
- **Epilessia**: disturbo del cervello caratterizzato dalla predisposizione alla **ricorrenza** di crisi epilettiche **spontanee** (Fisher, 2005)
- Fenomeni chiave sono l’**ipereccitabilità** e la **plasticità** del sistema nervoso



Epilessia



Dominica tertia in xl.
cui mei semper
ad dominum qz
ipe eueller de la qo

pedes meos respice in me et
nulerer mei quoniam in
nuis et pauper sum ego. **p**
Ad ore domine levavi au

Emicrania



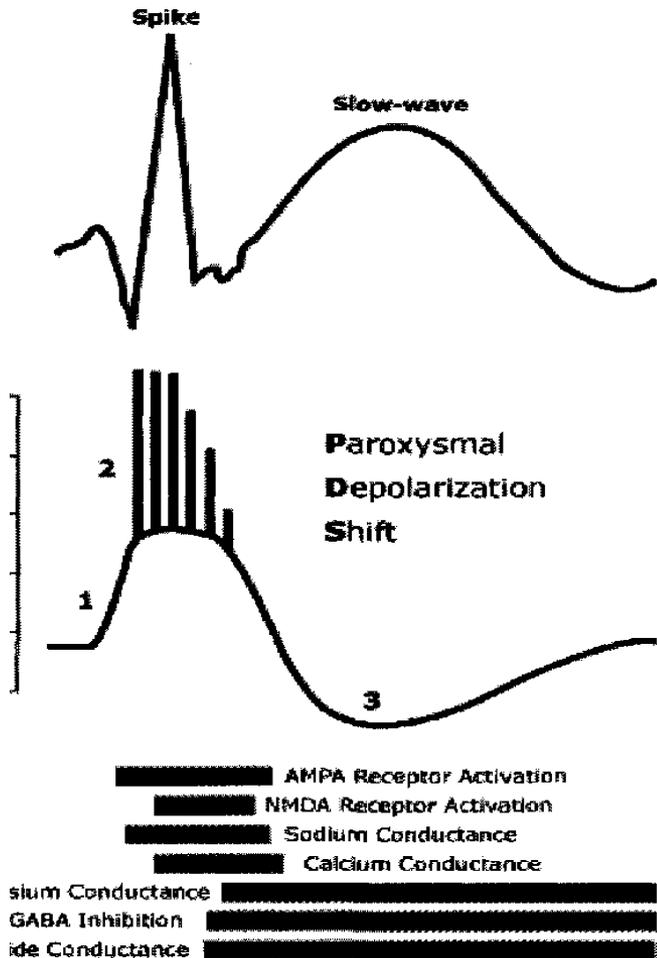
EPILESSIA/EMICRANIA

L'epilessia e l'emicrania occorrono in **comorbidità** con una frequenza elevata

- La **prevalenza mediana** dell'epilessia in pazienti con emicrania è **maggiore** di quella osservata nella popolazione generale (varia tra l'1 ed il 17%), ed è pari al 5.9%
- La **prevalenza** della **emicrania** nei pazienti con epilessia sembra essere **maggiore** di quella attesa e varia tra 8.4% e 23% (i pazienti con epilessia sviluppano emicrania con un rate di 2.4 maggiore di quelli senza epilessia)



MECCANISMI PATOGENETICI EPILESSIA



- PDS (Hodkin, Huxley, premio Nobel; Matsumo et al, 1964)
- Noebels, 1996: “aberrante sincronizzazione spontanea”
- La **sincronizzazione** di molte cellule ipereccitabili e la sincronizzazione anomala sono prerequisito importante



EPILESSIA

Correnti ioniche:

- **Eccitatorie**, depolarizzanti (sodio, calcio) **EPSP NMDA** mediate
- **Inibitorie**, iperpolarizzanti (potassio, cloro) **IPSP GABA** mediate
- Dal bilancio di queste correnti dipende l'equilibrio della membrana e della eccitabilità della cellula nervosa
- Lo studio di modelli sperimentali di epilessia ha evidenziato la potenzialità epilettogena dell'alterazione dei meccanismi di eccitabilità neuronale, che dipendono dai flussi di **correnti ioniche** attraverso i canali della membrana cellulare
- Un enorme passo avanti è stato fatto dalla definizione della **struttura molecolare** dei **canali** e dei **geni** che li codificano



PATOGENESI COMUNE: EPILESSIA/DOLORE CRONICO

- L'epilessia è una “canalopatia”
- “**Sensitizzazione centrale**” (simile al “kindling” in epilessia: abbassamento della soglia critica): **aumenta progressivamente la risposta dei neuroni post-sinaptici**, fenomeno NMDA-mediato
- “**Ectopic neuronal firing**” (nelle lesioni nervose periferiche si osserva uno sviluppo di canali del sodio non solo in sede lesionale, ma anche nelle altre parti degli assoni coinvolti)





PATOGENESI EMICRANIA

- Condivide alcuni meccanismi patogenetici del dolore neuropatico (**emicrania emiplegica: canalopatia, sensitivizzazione centrale e periferica e infiammazione neurogena delle meningi**)

- **Coinvolgimento del trigemino**

Tale teoria ipotizza che il meccanismo primario coinvolga il nc del **trigemino**, la cui disfunzione sarebbe collegata ad una iperattività di strutture viciniori del tronco, e si complica con la conduzione antidromica degli impulsi verso la periferia, che promuove l'infiammazione.

- **Teoria dell'ossido nitrico**

Si trova nelle terminazioni nervose sensitive perivascolari, come anche nelle strutture del tronco encefalo note per essere implicate nei processi nocicettivi

- **Ipereccitabilità corticale**

Squilibrio dei meccanismi **inibitori** GABAergici ed **eccitatori** mediata da aminoacidi eccitatori glutamatergici

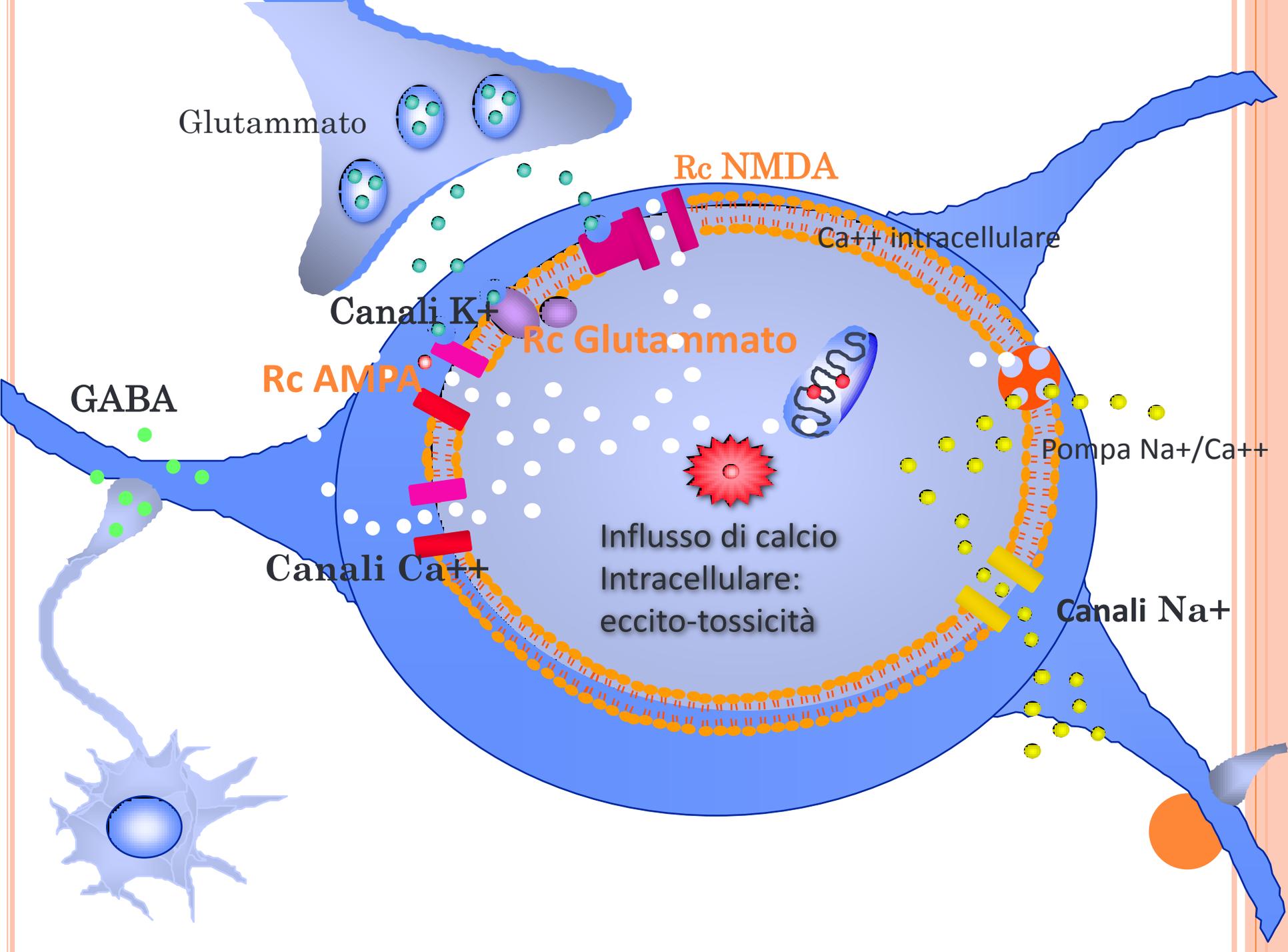


MECCANISMO D'AZIONE AEDS

Gli AEDs proteggono il cervello dalle crisi (farmaci “sintomatici” e non “antiepilettogeni”) agendo su diversi targets, e principalmente:

- **Riducendo l'eccitabilità** → **canali** del sodio, **canali** del calcio
- **Promuovendo l'inibizione**, GABA mediata





CANALI IONICI

- I canali ionici sono proteine di membrana determinate geneticamente, che regolano l'eccitabilità cellulare nel SN
- Geni-canali o proteine-canali
- Canali ionici voltaggio-dipendenti: pori polari
- “Gating”: tempo di apertura e chiusura di un canale, in rapporto alle variazioni del potenziale di membrana. Ogni stato conformazionale stabile rappresenta uno stato funzionale diverso
- Almeno tre differenti gruppi di canali per cationi, operati dalla differenza di voltaggio esistente tra l'interno e l'esterno della membrana neuronale, possono essere **opportuni bersagli** degli AEDs:
 1. canali per il **sodio** (fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbamazepina)
 2. canali per il **calcio** (gabapentin e pregabalin)
 3. canali per il **potassio** (retigabina, new entry)



CANALI DEL SODIO

- **IONE SODIO: Principale attore e regista dell'eccitabilità**
- I canali del sodio sono delle soluzioni di continuità che permettono, quando **aperti**, il passaggio dello ione sodio, **elemento fondamentale nella genesi e la propagazione degli impulsi lungo le fibre nervose** (Devor, 1991)
- 9 geni codificano per le subunità principali (4 tipi di subunità)



AEDS E CANALI DEL SODIO

Bloccanti del sodio: almeno tre farmaci antiepilettici (**difenilidantoina, carbamazepina e lamotrigina**) interferiscono, a concentrazioni terapeutiche, con la funzione di questi canali e ne prevengono l'attivazione patologica, **inibendo le scariche neuronali ad alta frequenza** e riducendo così la diffusione dell'attività convulsiva (e dei meccanismi del dolore?)



AEDS E CANALI DEL SODIO

- L'effetto dei farmaci è **nullo** o marginale in **condizioni fisiologiche**, ed è presente solo quando la depolarizzazione della cellula è prolungata o rapidamente ripetitiva
- **Gli AEDs modificano la capacità del canale ionico di produrre la sua riorganizzazione strutturale (chiuso/aperto/inattivato)**; uno degli effetti sarebbe quello di prolungare la durata dello stato di inattivazione (inattivazione **rapida**) del canale, aumentandone così il periodo refrattario
- Un altro fenomeno – più raro e specifico – è quello dell' **inattivazione lenta**



CARBAMAZEPINA

- Carbamazepina (CBZ): blocco dei canali del **sodio** voltaggio-dipendenti. E' il farmaco **più conosciuto** e **utilizzato** (dal 1962, dopo una pubblicazione di Blom su Lancet) nella pratica clinica, in particolare nella nevralgia del trigemino
- Il meccanismo di azione (differente da quello degli antidepressivi, nonostante la struttura chimica è vicina a quella dei triciclici!) si basa soprattutto sulla **riduzione della velocità di recupero** dall'inattivazione dei canali del sodio
- Meccanismo **centrale**, ma è verosimile che l'azione "antineuropatica" della CBZ si svolga anche a livello del sistema nervoso **periferico**, vista la documentata capacità di inibizione delle scariche spontanee provenienti da neuroni sperimentali (studi su animali)



ALTRI BLOCCANTI DEL SODIO

OLD

- **Fenitoina:**

Blocco voltaggio-dipendente e uso dipendente dei canali del sodio

NEW

- **Lamotrigina**

Meccanismo d'azione: blocco della conduttanza dei canali del sodio voltaggio-dipendente; inibizione recettori glutamato

- **Oxcarbazepina**

Blocca i canali del sodio voltaggio-dipendenti, potenzia la conduttanza al potassio e modula l'attività dei canali del calcio ad alto voltaggio



CANALI DEL CALCIO

- Il calcio gioca un ruolo importante nella genesi di fenomeni di **ipereccitabilità** delle fibre nervose; entrando nelle cellule nervose attraverso i **VGCC** (*voltage-gated calcium channel*) le rende più eccitabili abbassando la soglia di genesi dei potenziali di azione
- Massiva liberazione di **glutamato**, mediatore eccitatorio, nello spazio intersinaptico, che si lega ai canali **AMPA**, determinandone la loro apertura e causando ripetute depolarizzazioni della membrana post-sinaptica per ingresso del sodio
- Successiva apertura dei canali **NMDA** per rimozione dello ione magnesio e conseguente copioso ingresso di ioni calcio nello spazio post-sinaptico



CANALI DEL CALCIO

plasticità

- l'insufficiente neuro-modulazione del rilascio di glutamato da parte dei recettori **mGlu2** determina la comparsa di **dolore**
- In situazioni di **dolore cronico** è dimostrato che il recettore mGlu2 presenta una ridotta funzionalità (**allodinia, iperalgesia**) e aumenta l'espressione della subunità alfa 2-delta
- HVA (high voltage) e LVA (low voltage) Ca1 (**L**), Ca2 (**P/Q, N, R**), Ca3 (**T**). I canali N potrebbero essere implicati nel dolore (attivano le sinapsi GABAergiche; P/Q: emicrania emiplegica; T: dolore centrale)



GABAPENTIN, PREGABALIN (GBP, PRG)

- Blocco canali del **calcio** voltaggio-dipendenti (si legano alla subunità alfa-2-delta dei canali N, il PRG con una affinità 6 volte superiore), posizionati a livello presinaptico
- Riducono il rilascio di **glutammato**, **NA** e sostanza **P**
- Incrementano i livelli di **GABA**, inibendo le GABA transaminasi



GABA

- Numerosi dati sperimentali indicano che anche il GABA ha un ruolo nella trasmissione del dolore
- Effetti sulla trasmissione GABAergica sono tipici di molti AEDs
- Tuttavia nessun farmaco dotato di questo effetto (Vigabatrin, Tiagabina, BDZ) è stato mai sperimentato nel trattamento del dolore neuropatico



ACIDO VALPROICO

Numerosi meccanismi d'azione:

- Blocco canali **sodio** voltaggio-dipendenti
- Aumento della conduttanza al **potassio**
- Potenziamento dell' **inibizione GABAergica**
- **Inibizione** della neurotrasmissione eccitatoria



TOPIRAMATO

4 differenti meccanismi di azione:

1. Blocco dei canali del sodio voltaggio – dipendenti
2. Potenziamiento azione gabaergica
3. Attenuazione neurotrasmissione eccitatoria attraverso il blocco del recettore AMPA kainato
4. Inibizione anidrasi carbonica



ALTRI AEDS

Levetiracetam

- Si lega in modo specifico ad una proteina (**SV2A**) che regola la funzione delle vescicole sinaptiche nel SNC, inibendo il release di glutamato

Zonisamide

- Blocco dei **canali** del **sodio** voltaggio – dipendenti, blocco dei canali del **calcio** di tipo T. Ipotizzato un effetto antiossidante del farmaco



NUOVE MOLECOLE

LACOSAMIDE

- Rappresenta il prototipo di farmaci “**innovativi**”
- Derivato sintetico dell'aminoacido D-serina, efficace in vari modelli animali (MES, kindling, crisi audiogeniche, anche SE)
- Sembra avere un nuovo meccanismo d'azione, duplice:
- Interagisce con la proteina CRMP2, collapsine response mediator, implicata nella - downregulation di NMDA , subunità NR2B del recettore (modulatore chiave del dolore)
- - differenziazione neuronale, controllo della crescita assonale e probabilmente nella epilettogenesi
- Inattivazione **lenta** canali del sodio voltaggio – dipendenti
- Effetto antinocicettivo nei modelli animali, inclusi modelli di ratto con PND

Coming soon...

- **Bloccanti dei canali del potassio**
- **Analoghi della CBZ, del LEV, del VPA**



CANALI DEL POTASSIO

- I canali del potassio giocano un ruolo chiave nella regolazione della eccitabilità e nel rilascio neurotrasmettitoriale e i bloccanti dei canali del potassio voltaggio - dipendenti sono potenti antiepilettici
- Completamente diversi dai canali del sodio, i più **antichi** dal punto di vista filogenetico
- Un centinaio di sottotipi, i più conosciuti sono quelli a 6 segmenti transmembrana, importanti i primi 4
- I più importanti in epilessia sono i **KCNQ**
 - La depolarizzazione attiva questi canali che a loro volta determinano (correnti di gating) l'iperpolarizzazione della membrana
- **RETIGABINA**
- Meccanismo principale **apertura canali potassio** voltaggio - dipendenti
- Meccanismo secondario: calcio
- 600-900-1200 mg/die



MECCANISMO DI AZIONE DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

Farmaci attuali

- Canali del sodio (CBZ, OXC, LTG, TPR)
- Canali del potassio (RTG)
- Canali del calcio (ZNS)
- GABA enhancers (GPT, PRG, TPR)
- Proteine vescicole sinaptiche SV2A (LEV)

Farmaci futuri:

- Canali KCNQ, K⁺;
- Proteine vescicole sinaptiche SV2A
- Recettori per il glutamato ionotropici e metabotropici
- Gap junctions

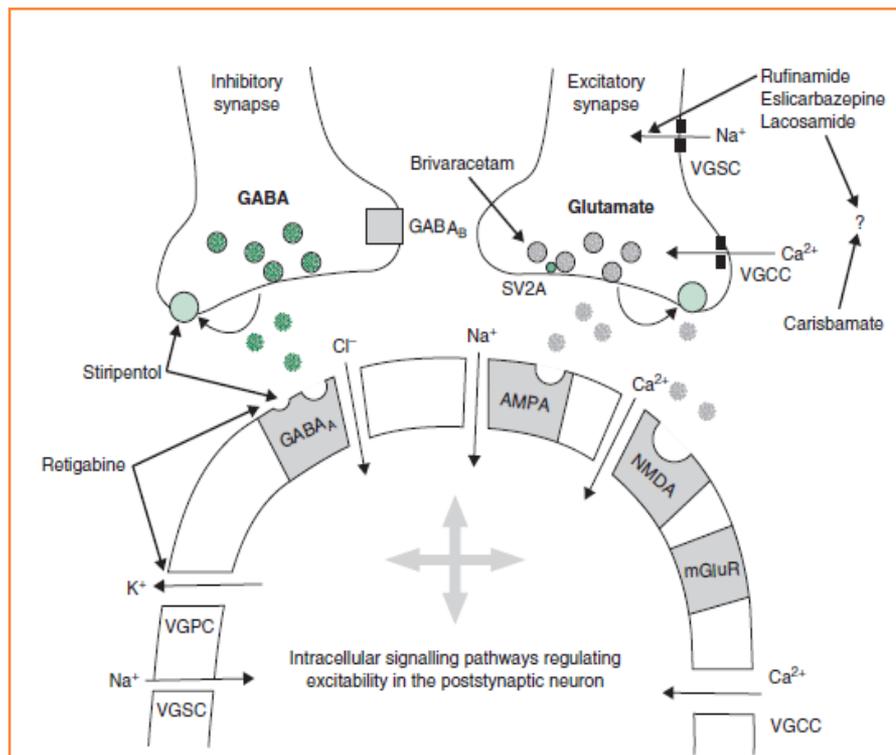


Fig. 1. Proposed mechanisms of action for new antiepileptic drugs (AEDs) that have recently been approved or are in late-stage development. Proposed molecular targets for these new AEDs are shown, with dark arrows pointing to the GABA_A receptor, GABA reuptake, the synaptic vesicle protein 2A (SV2A), intracellular signalling proteins, and voltage-gated sodium channels (VGSC) and voltage-gated potassium channels (VGPC). The mechanism of action of carisbamate is still not known. **AMPA** = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; **mGluR** = metabotropic glutamate receptor; **VGCC** = voltage-gated calcium channel.

Guidelines



GUIDELINES DEL DOLORE NEUROPATICO

- Non esiste un consenso internazionale sulle linee guida da adottare nel trattamento medico del dolore neuropatico
- **Pochissimi farmaci** hanno l'indicazione per il dolore neuropatico, probabilmente a causa del fatto che il concetto stesso di dolore neuropatico è di introduzione relativamente recente
- Il trattamento del dolore neuropatico rimane a tutt'oggi ancora **insoddisfacente**, nonostante la crescita di RCT
- Gli studi esistenti riguardano soprattutto due categorie di dolore neuropatico: la neuropatia **post-herpetica** e la neuropatia **diabetica**

(Attal et al., 2006)



GUIDELINES DEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

- Le guidelines sono basate sulla sistematica revisione della letteratura del trattamento del dolore cronico con i vecchi farmaci e con i seguenti nuovi AEDs:

Gabapentin (il più studiato)

Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Topiramato, Zonisamide, Lacosamide

- Tra i farmaci vecchi vi è la **CBZ**, farmaco di scelta nella nevralgia del trigemino
- Evidence – based recommendation (Dworkin, 2007): tra i farmaci di 1a scelta gli AEDS **gabapentin e pregabalin**



GUIDELINES DEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

- Una metanalisi del 2000 ha valutato l'efficacia degli **antidepressivi** e degli **AEDs** (PHT, CBZ, GBP) sul trattamento del dolore neuropatico presente sia nella neuropatia diabetica che nella nevralgia post-herpetica
- Risultati: ambedue le classi di farmaci hanno una efficacia identica: i valori del **NNT** (number needed to treat – numero di pazienti che è necessario trattare per avere un paziente che risponde al trattamento) erano molto **simili**
- La differenza stava nella **tollerabilità** (come classe di farmaci gli AEDs sono meglio tollerati)

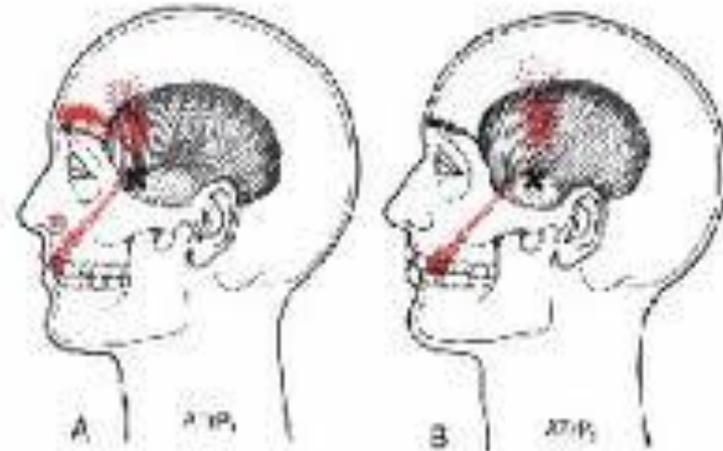


AEDS “TRADIZIONALI”:

CARBAMAZEPINA

- Ha l'**indicazione** per la **nevralgia trigeminale**: tale patologia evolve con periodi di relativa riduzione del dolore alternati a periodi di riacutizzazione, per cui è consigliabile adattare il dosaggio alla frequenza/intensità degli attacchi

- Diversi studi clinici (doppio cieco, randomizzati) dimostrano l'efficacia della CBZ nella **nevralgia trigeminale**: farmaco di prima scelta



(Attal et al., 2006, 2010;
Dworkin, 2007)



AEDS “TRADIZIONALI”

Carbamazepina

Eventi avversi:

- Sonnolenza, vertigini, disturbi dell'andatura, diplopia
- **Gravi:** leucopenia, trombocitopenia
- Epatopatia
- iponatriemia

○ Fenitoina

- La prima molecola usata in questa condizione
- Efficacia nel 60% dei casi (**ma studi non controllati**)
- Anche uso e.v per casi particolarmente gravi di crisi di dolore parossistico
- Eventi avversi: sedazione, atassia, nistagmo, rash cutaneo, iperplasia gengivale
- Posologia: 200-400 mg/die
- Attualmente le viene preferita la CBZ e l'OXC, per la migliore tollerabilità



NUOVI AEDS

○ Oxcarbazepina

- Dolori parossistici (nevralgia del trigemino)
- Dose: 900-1800 mg/die
- Livello di evidenza: **discreto**
- Tollerabilità: buona

○ Lamotrigina

- Vari tipi di dolore (nevralgia del trigemino)
- Dose: 200-400 mg/die
- Livello di evidenza: **incerto**
- Tollerabilità: buona



AEDs “DI NUOVA GENERAZIONE”: GABAPENTINOIDI

- Solo 2 RCT documentano efficacia in dolore neuropatico (**post-herpetico, diabetico**); molti studi pilota su profilassi emicranica
- Pur essendoci delle diversità di potenza farmaceutica, con prevalenza del pregabalin sul gabapentin, in generale la loro efficacia e capacità di indurre effetti collaterali viene considerata sostanzialmente sovrapponibile
- Il **GBP** agisce **lentamente**: la sua max efficacia antalgica non può essere giudicata prima di 2 settimane di trattamento
- Il **PRG** tende a raggiungere l'effetto antalgico più **velocemente** del GPT, ha una titolazione molto facile: ha l'indicazione per il DN post-herpetico e diabetico. Oggi costituisce l'alternativa al GBP
- Ben **tollerati**, molto **maneggevoli**
- **EA** (dose-dipendenti): sonnolenza, edema periferico, atassia, vertigini, secchezza delle fauci
- Metabolismo renale: ridurre il dosaggio in pz. con insufficienza renale

GABAPENTIN

Efficace per le seguenti condizioni neuropatiche:

- Neuropatia diabetica
- **Nevralgia post-herpetica**
- Nevralgia del trigemino
- Lesioni del midollo spinale
- Sindrome della cauda equina
- Neuropatia da HIV
- Dolore oncologico
- Lesioni post-traumatiche del nervo
- Radicolopatie croniche



GUIDELINES

Table 2. First-line Medications for Neuropathic Pain

Medication	Beginning Dosage	Titration	Maximum Dosage	Duration of Adequate Trial
Gabapentin	100-300 mg every night or 100-300 mg 3 times daily	Increase by 100-300 mg 3 times daily every 1-7 d as tolerated	3600 mg/d (1200 mg 3 times daily); reduce if low creatinine clearance	3-8 wk for titration plus 1-2 wk at maximum tolerated dosage
5% Lidocaine patch	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	None needed	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	2 wk
Opioid analgesics*	5-15 mg every 4 h as needed	After 1-2 wk, convert total daily dosage to long-acting opioid analgesic and continue short-acting medication as needed	No maximum with careful titration; consider evaluation by pain specialist at dosages exceeding 120-180 mg/d	4-6 wk
Tramadol hydrochloride	50 mg once or twice daily	Increase by 50-100 mg/d in divided doses every 3-7 d as tolerated	400 mg/d (100 mg 4 times daily); in patients older than 75 y, 300 mg/d in divided doses	4 wk
Tricyclic antidepressants (eg, nortriptyline hydrochloride or desipramine hydrochloride)	10-25 mg every night	Increase by 10-25 mg/d every 3-7 d as tolerated	75-150 mg/d; if blood level of active drug and its metabolite is <100 ng/mL, continue titration with caution	6-8 wk with at least 1-2 wk at maximum tolerated dosage

*Dosages given are for morphine sulfate.



GABAPENTIN

- L'efficacia nel ridurre il dolore cronico si manifesta lentamente, tra le **4** e le **6 settimane**; la sua max efficacia antalgica non può essere giudicata prima di 2 settimane di trattamento
- I dosaggi individuali possono variare in maniera considerevole

La terapia va iniziata:

- 100 - 300 mg in dose unica serale
- incrementi posologici ogni 3 gg., fino alla dose quotidiana di **1800 mg/die**



GABAPENTIN

- Se si raggiunge il **sollievo** dal dolore e a una dose più alta non si verifica nessun ulteriore miglioramento andrebbe mantenuta la **dose più bassa**
- Se non si verifica alcun miglioramento con **1800** mg/die, la dose può essere incrementata fino a **2400** mg/die
- Se non si evidenzia **nessun** miglioramento con dosi superiori a 1800 mg/die e fino a 2400 mg/die, dal momento che l'assorbimento non è dose correlato, non è indicato aumentare la dose, ma si consiglia la **sospensione** nell'arco di una settimana



CONFRONTO DEI COSTI PER 30 GIORNI DI TRATTAMENTO



* Dosaggio usato nello studio. Non autorizzata in Italia per il dolore



FARMACI UTILIZZATI PER IL DPNP

Classi			
Antidepressivi	TCA (antidepressivi triciclici)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Inibiscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina ◆ Modulano i canali del Na⁺ 	amitriptilina, imipramina, desipramina fluoxetina, paroxetina
	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Inibiscono la ricaptazione della serotonina 	
	SNRI	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Inibiscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina 	duloxetina, venlafaxina
AEDs	Ligandi α _{2δ} Altri	<ul style="list-style-type: none"> • Modulano i canali del Ca⁺⁺ • Modulano canali del Na⁺ 	gabapentin, pregabalin carbamazepina, oxacarbazepina, lamotrigina
	Oppioidi	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bloccano recettore μ per gli oppioidi ◆ Debole blocco recettore μ + inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina 	Oxidone Tramadolo
Agenti Topici		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Causano deplezione sostanza P da terminazioni nervose sensoriali e degenerazione fibre nervose epidermiche ◆ Modulano i canali del Na⁺ 	capsaicina lidocaina

LACOSAMIDE

- Ottimo profilo PK (insignificante legame proteico, mancanza di interazioni)
- Somministrazione biquotidiana (ideale)
- Ben tollerato. EA più comuni: cefalea, nausea, vertigini, diplopia; lieve incremento dose - related intervallo PR
- Dosi: 200-600 mg/die
- Diversi trials in corso
- Un lavoro (Shaibani, 2009) conferma l'efficacia antidolorifica nella PNDa dosi quotidiane di 400 mg/die e una discreta tollerabilità



GUIDELINES EMICRANIA

Linee Guida SISC 2011

- **Attacco acuto emicranico**
- L'**acido valproico** si è dimostrato efficace per via e.v al dosaggio di 300-800 mg, ma i riscontri promettenti al riguardo devono essere confermati da studio in doppio cieco vs placebo su campioni più numerosi di pazienti
- Livello di evidenza **B**; forza scientifica evidenza +; valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti non gravi. Livello di raccomandazione **III**



GUIDELINES EMICRANIA

Linee guida SISC 2011

- **Trattamento farmacologico di prevenzione dell'emicrania**
- **Valproato di sodio** (500 -1500 mg/die) e **topiramato** (50-100 mg/die) sono farmaci di **prima scelta**, in particolare nelle forme ad alta frequenza di attacchi, nell'emicrania cronica e nelle forme in comorbidità con epilessia. Livello di raccomandazione **I**



ACIDO VALPROICO

- 5 studi controllati
- Il valproato di sodio è efficace nell'emicrania **con e senza aura** ed è indicato nelle forme **croniche**, anche nel trattamento a lungo termine (approvato dall'FDA dal 1996)
- E' efficace nel ridurre la frequenza, l'intensità e la durata sia delle crisi emicraniche con aura che di quelle senza aura
- Osservazioni: non indicato in gravidanza per difetti tubo neurale
- Controindicazioni: epatiti, pancreatiti, trombocitopenia
- Eventi avversi: astenia, instabilità posturale, tremore, alopecia, incremento ponderale, alterazioni del ciclo mestruale

(Hering e Kuritzki, 1992; Jensen, 1994, Mathew et al, 1995, Klapper, 1997)



TOPIRAMATO

- 4 studi controllati
- Il topiramato è **efficace** in studi clinici controllati nell'emicrania **con e senza aura** nella forma episodica e cronica, con e senza uso eccessivo di farmaci sintomatici; si è dimostrato efficace anche nel trattamento di profilassi dell'emicrania **premenstruale** e nel trattamento a lungo termine
- Approvato nell'**emicrania refrattaria**
- Le dosi di TPM usate nei due studi erano relativamente basse, non superiori a 200 mg/die

(Edwards et al, 2000; Storey et al, 2001)



TOPIRAMATO

- Biodisponibilità elevata, legame proteico basso
- Escreto per via renale
- Controindicazioni: insufficienza epatica o renale, calcolosi renale, glaucoma
- Eventi avversi: astenia, disturbi della memoria, anomia, dimagramento, parestesie, disgeusia, depressione
- Effetti rari: acidosi metabolica, calcolosi renale, glaucoma ad angolo chiuso, psicosi



LAMOTRIGINA (STEINER ET AL, 1997)

- La lamotrigina (50-200 mg/die) (livello di raccomandazione **III**) è risultata **efficace**, in studi in **aperto**, nell'emicrania **con aura**, e inefficace o poco efficace, nell'emicrania senz'aura
 - **L'unico studio controllato non ha confermato una sua efficacia nella profilassi dell'emicrania**
 - Eventi avversi anche gravi (può preludere alla Stevens – Johnson: titolazione lenta e graduale), sonnolenza, disturbi gastroenterici, diplopia, atassia
 - **No sedazione**, effetti **psicotropi positivi**, ma talora aggressività, irritabilità, agitazione, eccezionalmente psicosi
- 

GABAPENTIN

- In corso di valutazione...
- Dati promettenti nella profilassi dell'emicrania sono stati ottenuti anche con il **GBP** (900- 2400) (livello di raccomandazione **II**), che è dotato di un ottimo profilo di tollerabilità
- Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco



NUOVI AEDS

- Sono disponibili solo **pochi studi in aperto** condotti su popolazioni limitate di pazienti emicranici a supporto di una potenziale efficacia di pregabalin, levetiracetam, zonisamide nel trattamento di profilassi dell'emicrania, per cui al momento non è possibile esprimere un giudizio né un livello di raccomandazione
- I dati dello studio in doppio cieco verso placebo hanno invece espresso **l'inefficacia** dell'**oxcarbazepina** nel trattamento di prevenzione dell'emicrania
- I risultati degli studi controllati e soprattutto la pratica clinica indicano che i nuovi AEDs sono più vantaggiosi in termini di **tollerabilità**



CONCLUSIONI I

Il dolore è un fenomeno complesso

Gli AEDs perché:

- Gli altri farmaci non sono pienamente efficaci
- Approccio al dolore basato sul **meccanismo d'azione** del farmaco, con un razionale di utilizzo che abbia come bersaglio non tanto la malattia quanto il suo meccanismo patogenetico
- **I MECCANISMI DI AZIONE DEGLI AEDS SONO SOLO PARZIALMENTE CONOSCIUTI!!!**
- Studi di genetica delle canalopatie (nuove molecole): **farmacogenomica**

AEDs efficaci per:

- **dolore neuropatico** (carbamazepina per la nevralgia del trigemino, gabapentin, pregabalin per la nevralgia post-herpetica, diabetica)
- **emicrania**
(valproato, topiramato, lamotrigina...)



CONCLUSIONI II

- **Primum: NON NOCERE!**

- **Gold standard** del farmaco ideale (in epilessia come nel dolore): buon profilo di **efficacia** e **tollerabilità**: i nuovi AEDS ci danno migliori garanzie in virtù delle loro buone proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche

- Terapia individuale

Obiettivo primario = riduzione del dolore

Obiettivi secondari =

- Miglioramento della funzionalità fisica
- Riduzione della componente di stress emotivo
- Miglioramento della **qualità della vita**



“ENIGMA DOLORE”

“*INUTILE USURA*” (LÉRICHE) O
ESPRESSIONE DI UNA “*NECESSITÀ
ESISTENZIALE*”? (BUYTENDIJK)



“ENIGMA DOLORE” E QUALITÀ DI VITA

*“Ci sono pochi problemi più degni
della umana dedizione che il
sollevio del dolore e della
sofferenza”*

(Ronald Melzack)



GRAZIE!

