

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)



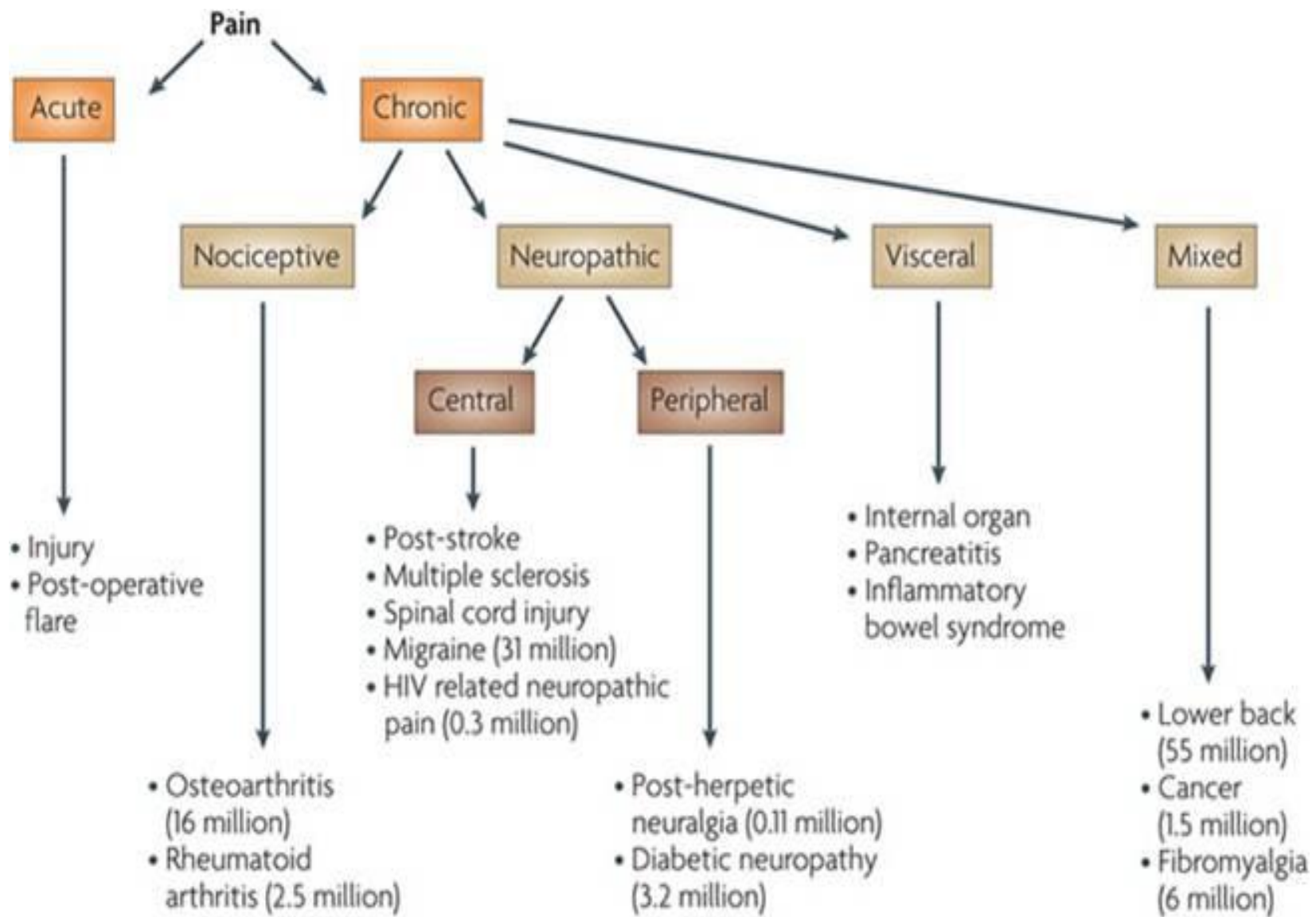
○ “*Passio corporis et animi*”: quando è **cronico** vi è l’elevata probabilità di sviluppo contemporaneo di **disturbi depressivi**, disturbi d’ **ansia**, disturbi del **sonno**

(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) <sup>35</sup>
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) <sup>35</sup>
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.<sup>36</sup>

†N = 55,686 patients with ≥ 2 medical encounters identified from claims in 2000.<sup>7</sup>

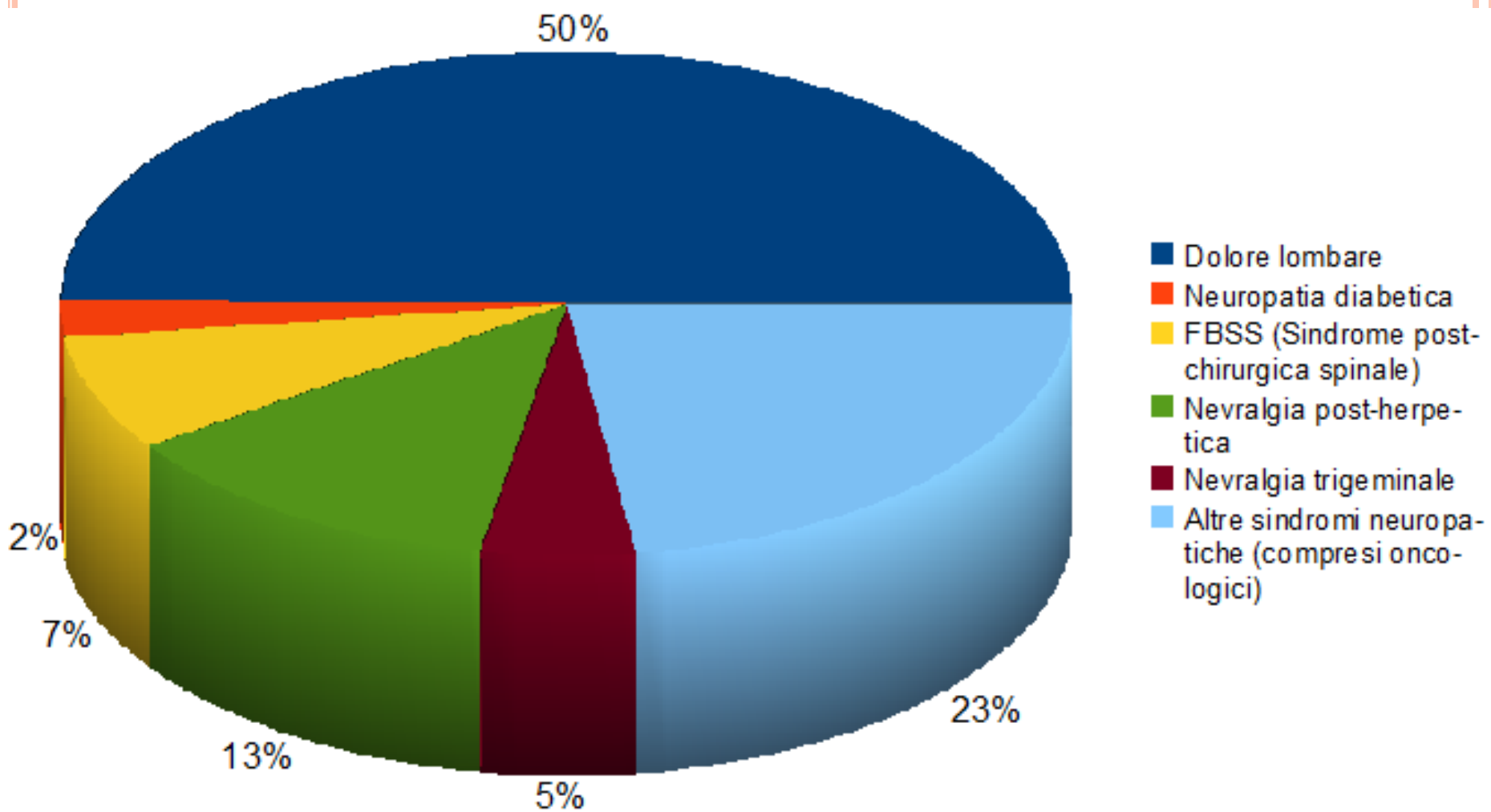
§N = 3106 patients seen in 7572 consultations.<sup>37</sup>

||This figure also includes atypical facial pain.

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

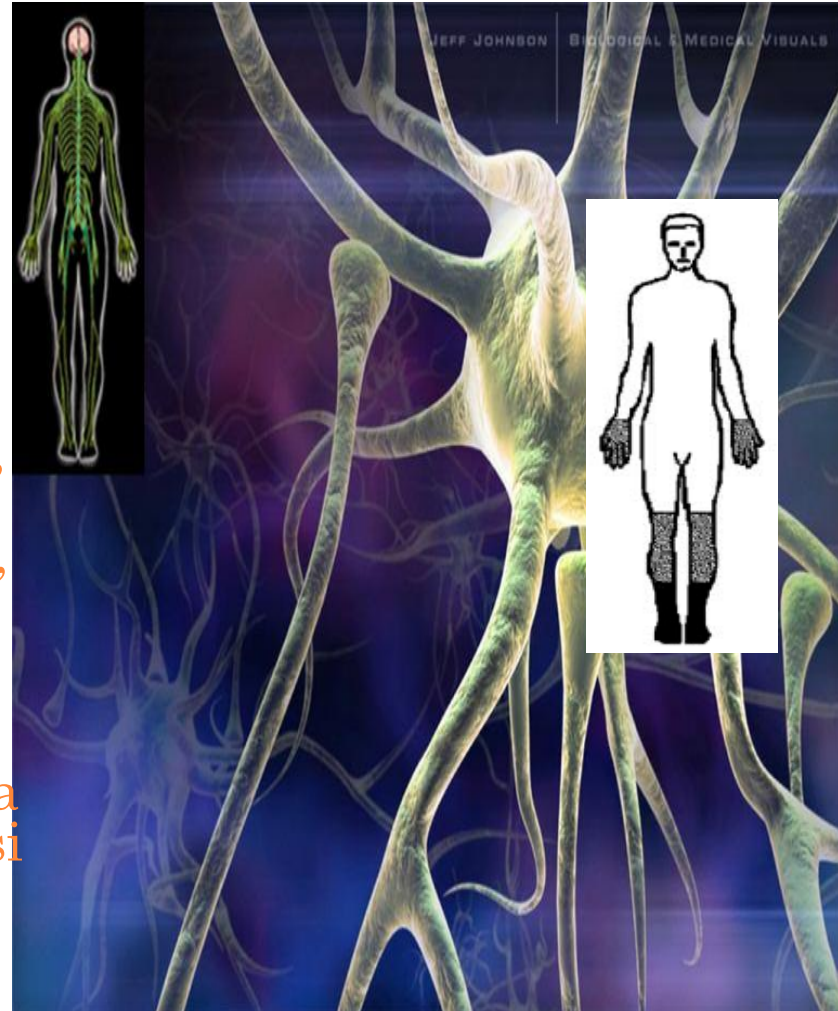
CRPS indicates Complex Regional Pain Syndrome Type I; GP, general practitioner; HIV, human immunodeficiency virus; NA, not available; NK, not known; NOS, not otherwise specified, US, United States.

**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



**D**ominica 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**  
**A**dote domine leuauit au

# Emicrania



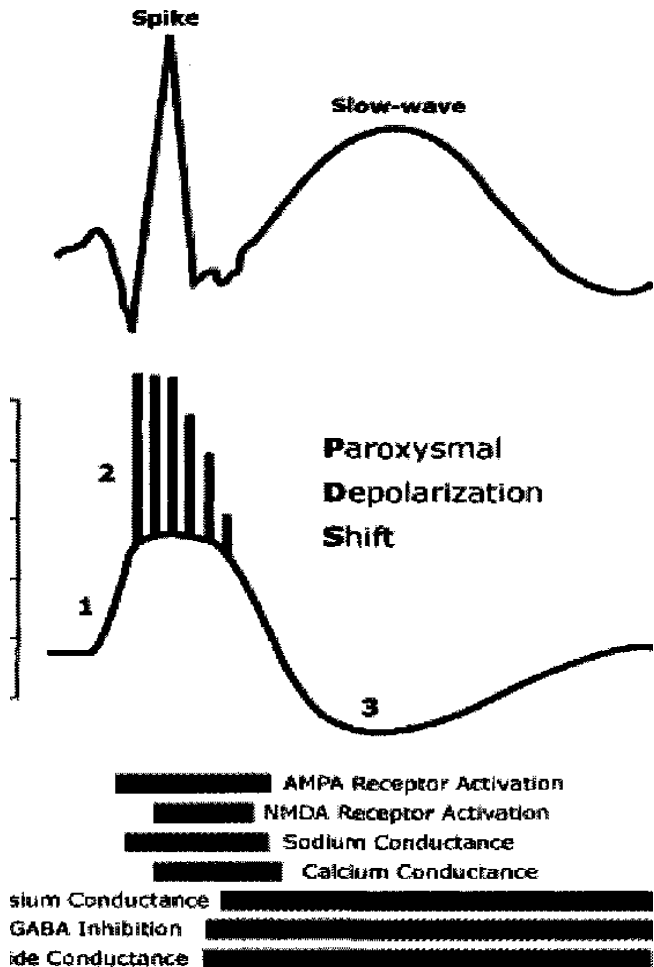
# EPILESSIA/EMICRANIA

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



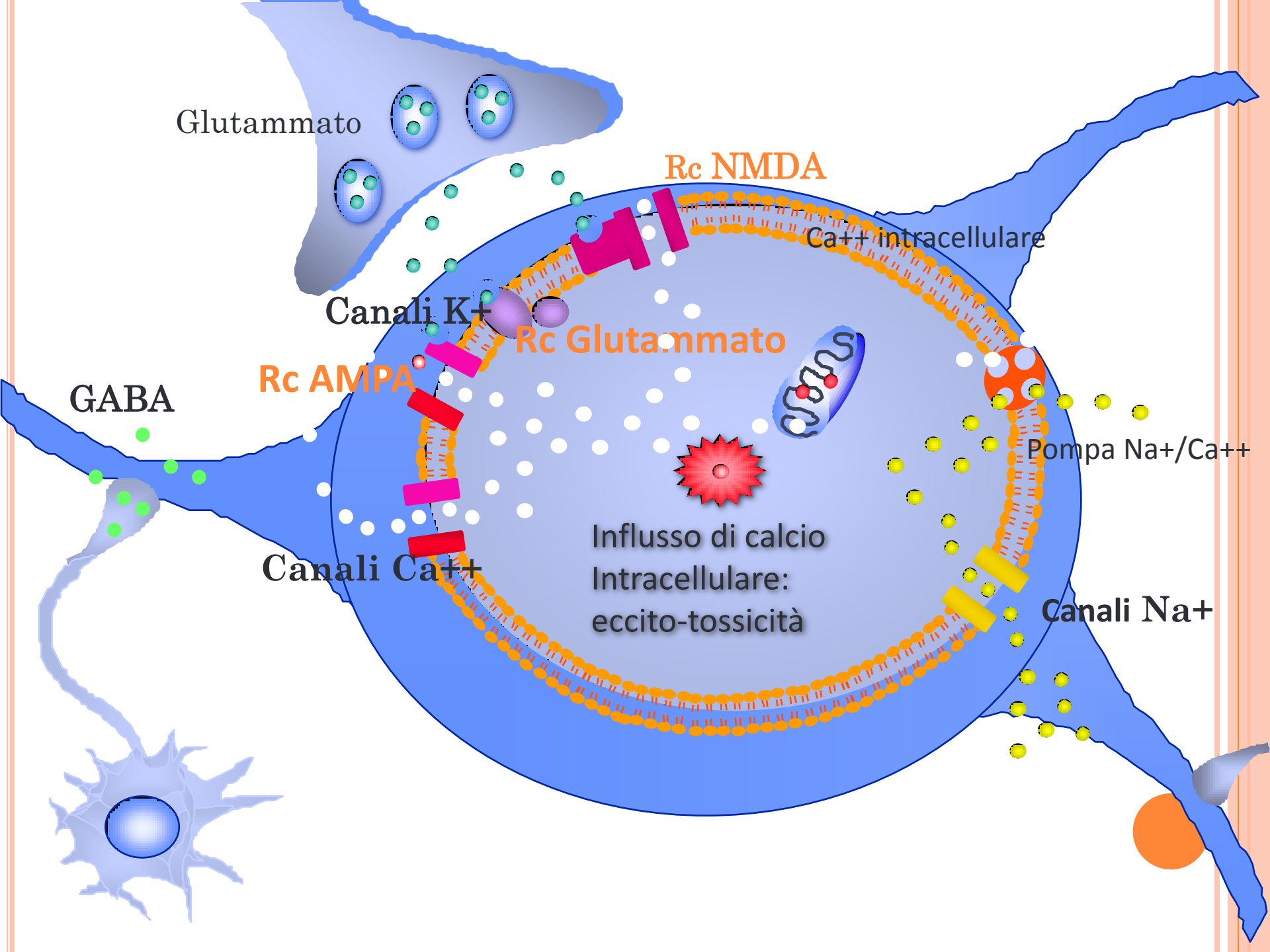


# MECCANISMO D'AZIONE AEDS

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 (**alloginia, 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



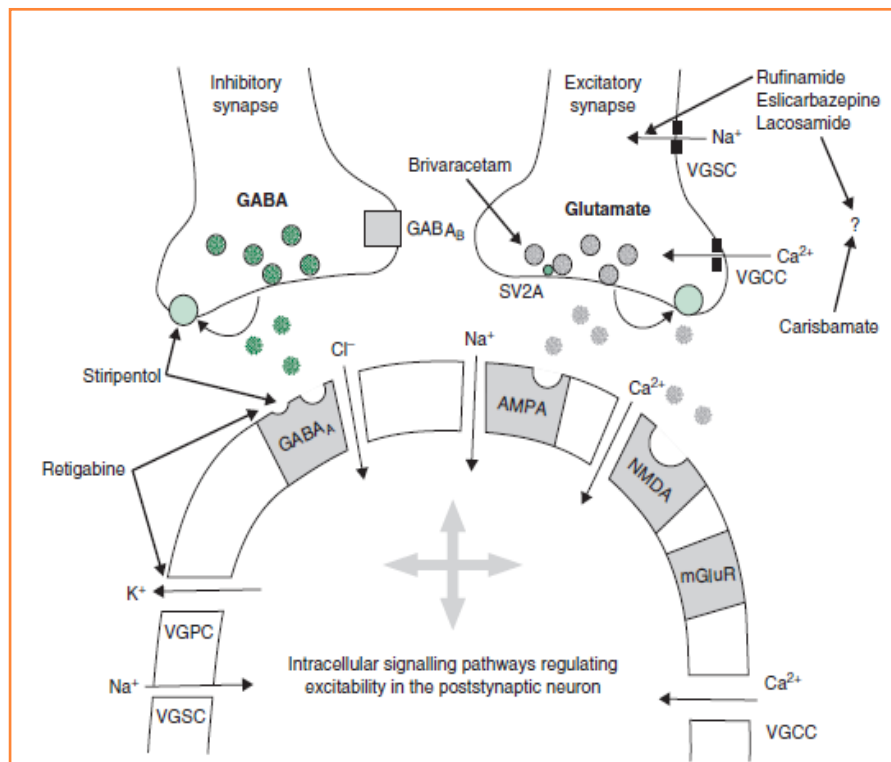
# MECCANISMO DI AZIONE DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

## 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<sup>+</sup>;
- 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<sub>A</sub> 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** =  $\alpha$ -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

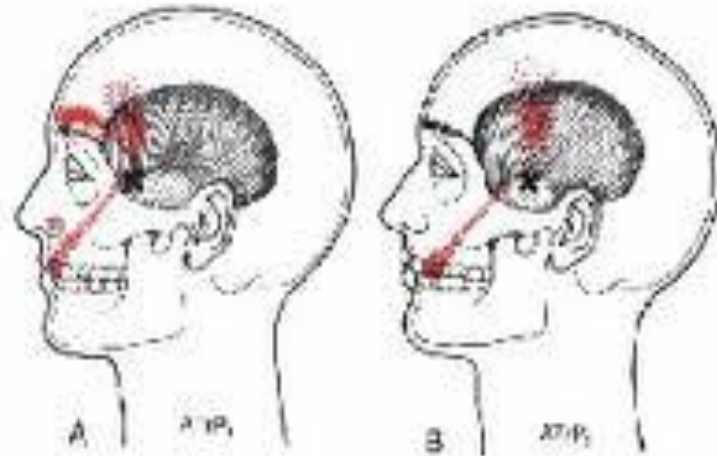
- Una metanalisi del 2000 ha valutato l'efficacia degli **antidepressivi** e degli **AEDs** (PHT, CBZ, GBP) sul trattamento del dolore neuropatico presente sia nella neuropatia diabetica che nella nevralgia post-herpetica
- Risultati: ambedue le classi di farmaci hanno una efficacia identica: i valori 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"> <li>◆ Inibiscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina</li> <li>◆ Modulano i canali del Na<sup>+</sup></li> </ul>	amitriptilina, imipramina, desipramina fluoxetina, paroxetina
	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Inibiscono la ricaptazione della serotonina</li> </ul>	
	SNRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Inibiscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina</li> </ul>	duloxetina, venlafaxina
AEDs	Ligandi α <sub>2δ</sub> Altri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulano i canali del Ca<sup>++</sup></li> <li>• Modulano canali del Na<sup>+</sup></li> </ul>	gabapentin, pregabalin carbamazepina, oxacarbazepina, lamotrigina
	Oppioidi	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Bloccano recettore μ per gli oppioidi</li> <li>◆ Debole blocco recettore μ + inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina</li> </ul>	Oxycodone Tramadolo
Agenti Topici		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Causano deplezione sostanza P da terminazioni nervose sensoriali e degenerazione fibre nervose epidermiche</li> <li>◆ Modulano i canali del Na<sup>+</sup></li> </ul>	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!**

