

TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico è definito, dall'Associazione Internazionale dello Studio del Dolore (IASP), come condizione dolorosa cronica insorta in seguito a danno o patologia che coinvolge il sistema somato-sensoriale, sia a livello periferico che centrale. Ha un notevole impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti ed è associato ad elevati costi per il Sistema Sanitario Nazionale. È caratterizzato da insorgenza acuta descritto spesso come lancinante o rovente, scatenato da stimoli normalmente innocui (allodinia) o insorto in modo spontaneo (1). La prevalenza nella popolazione generale è stimata tra il 6.3% e il 10%. Indagini epidemiologiche hanno evidenziato come molti pazienti non ricevano il trattamento appropriato per la loro patologia, ciò sembra essere dovuto ad una mancata o non corretta diagnosi ed a trattamenti relativamente inefficaci (2). Il dolore è, in molti casi, scarsamente alleviato dalla somministrazione di farmaci di prima e seconda linea, portando all'utilizzo di farmaci di terza o quarta linea, sui quali, attualmente, non vi è un consenso generale all'utilizzo, soprattutto per quanto riguarda l'uso di oppioidi deboli e forti (3,4). La necessità di sviluppare nuovi composti terapeutici altamente efficaci e ben tollerati è perciò di primaria importanza (5).

PRIMA LINEA

Antidepressivi

Gli antidepressivi sono stati la prima classe di farmaci ad essere utilizzata con successo nel trattamento del dolore neuropatico. Somministrati inizialmente per curare la depressione in soggetti con dolore cronico, successivamente è stata dimostrata un'attività analgesica indipendente. I meccanismi d'azione sono molteplici, potenziano i pathway inibitori discendenti dal troncoencefalo fino alle corna dorsali, inibendo il reuptake di noradrenalina e serotonina (6), inoltre attivano gli interneuroni inibitori che rilasciano sostanze endogene quali endorfine e GABA. Studi recenti suggeriscono un'attività antidolorifica anche a livello periferico agendo sul sistema noradrenergico e sul sistema immunitario coinvolto ampiamente nell'insorgenza di dolore cronico (7). Gli antidepressivi più efficaci nel trattamento del dolore neuropatico, in particolare nella neuropatia diabetica, nella nevralgia post-erpetica e nel danno nervoso periferico, sono i triciclici (TCA), in particolare la desipramina, l'amitriptilina (ed il suo metabolita nortriptilina) e l'imipramina

(8). Tuttavia, il meccanismo d'azione complesso, è causa dei numerosi effetti avversi che ne limita l'uso, ciò ha portato all'utilizzo di una altra classe di antidepressivi, gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), soprattutto venlafaxina e duloxetina, che hanno dimostrato efficacia nel trattamento della neuropatia diabetica (9).

Antiepilettici

Gabapentin e pregabalin, agiscono legando la subunità α -2/ δ -1 dei canali del calcio voltaggio dipendenti presenti in numerose aree del sistema nervoso centrale e periferico a livello presinaptico (10). È stato dimostrato come il numero dei canali del calcio voltaggio dipendenti sia aumentato nelle condizioni di dolore neuropatico con conseguenze sulla neurotrasmissione. È probabile che i gabapentinoidi, legando la subunità α -2/ δ -1 destabilizzino il complesso macromolecolare promuovendo l'internalizzazione dei canali. Entrambi i farmaci, non essendo substrati del citocromo P450, hanno il vantaggio clinico di poter essere usati con sicurezza in pazienti con comorbidità in politerapia o essere associati ad altri analgesici usati nel trattamento del dolore neuropatico (11). La loro efficacia è stata dimostrata in varie condizioni neuropatiche come la neuropatia diabetica ed erpetica ed in numerose polineuropatie. Sia il gabapentin che il pregabalin sono ben tollerati e gli eventi avversi riportati sono tutti dose dipendenti e reversibili. Gli eventi maggiormente segnalati sono la sonnolenza e le vertigini.

SECONDA E TERZA LINEA

Lidocaina

Agisce bloccando i canali del sodio a livello delle fibre periferiche responsabili della propagazione del dolore. È ben tollerata, ma non potendo penetrare per più di 6-8 mm nella cute, il suo utilizzo è limitato a condizioni dolorose ben localizzate e superficiali. Infatti la sua efficacia è stata documentata in differenti tipi di dolore neuropatico ben localizzato, inclusa la neuropatia erpetica, la post chirurgica ed il dolore post traumatico da incisione della pelle. Gli effetti avversi comuni sono lievi reazioni locali dovute alla sua applicazione topica (12).

Oppioidi

L'effetto analgesico degli oppioidi è dovuto alla loro azione a livello cerebrale, del tronco encefalico e del midollo dove legano dei recettori (divisi in tre classi μ , δ , κ) correlati ad una proteina G inibitoria transmembrana. L'attivazione del complesso recettore-proteina causa l'inibizione dell'adenilato ciclasi con conseguente diminuzione nella produzione di cAMP. Nonostante siano molto efficaci nel dolore neuropatico, sia gli oppioidi forti, come morfina, idromorfone ed ossicodone, che gli oppioidi deboli, come il tramadolo, sono considerati di seconda se non di terza scelta nel trattamento delle neuropatie, non solo a causa del pericolo d'abuso e dipendenza ma anche per l'insorgenza di eventi avversi come stipsi, nausea, prurito, sedazione e disturbi cognitivi (13). Diversamente dagli altri agonisti μ , la **buprenorfina** sembra bloccare l'iperalgia secondaria da sensibilizzazione centrale nelle condizioni dolorose. Ha dimostrato efficacia nel dolore neuropatico in numerosi studi sull'uomo (14, 15). Un nuovo analgesico oppioide, il **tapentadolo**, agisce sia come agonista sui recettori μ sia come inibitore della ricaptazione della noradrenalina. Meno potente della morfina e dell'ossicodone pare abbia efficacia nel trattamento del dolore nocicettivo, infiammatorio e neuropatico. Sono però necessari ulteriori studi per confermarne i risultati e per il suo utilizzo nel dolore neoplastico (16). La maggior parte degli effetti collaterali sono sovrapponibili con quelli degli altri farmaci oppioidi. Può portare all'insorgenza di disturbi del sistema gastrointestinale come nausea, vomito e stipsi o disturbi del sistema nervoso centrale (17).

ALTRI FARMACI

Numerosi altri farmaci hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico ma rappresentano, per ora, la terza se non la quarta linea di trattamento (18). Il **bupropione**, un antidepressivo specifico, inibitore del reuptake della dopamina e della noradrenalina (NDRI) che agisce anche come antagonista su alcuni sottotipi di recettori nicotinici. La **lamotrigina**, è un anticonvulsivante utilizzato nelle crisi parziali e nelle crisi tonico-cloniche, di cui non è ancora completamente noto il meccanismo d'azione. Pare possa interferire con la funzionalità dei canali del sodio voltaggio-dipendenti ed impedire il rilascio del glutammato oltre che sui recettori post-sinaptici di tipo 5-HT_{1A} della serotonina. La **carbamazepina**, un altro anticonvulsivante, utilizzato soprattutto nel trattamento delle epilessie parziali, agisce bloccando i canali del sodio voltaggio dipendenti e nell'inibizione della ricaptazione della noradrenalina.

La **capsaicina topica** ad alta concentrazione, un alcaloide presente in numerose piante, stimola i recettori VR1 (Vanilloid receptor 1) che causano la tipica sensazione di bruciore a livello delle mucose. Dopo un'iniziale intensa attivazione, i recettori VR1 si inattivano causando una deplezione del lipide PIP₂, ciò comporta, a sua

volta, una desensibilizzazione della membrana cellulare neuronale alla base dell'effetto analgesico della capsaicina.

Tutti questi farmaci sono utilizzati nei pazienti che non tollerano o che non hanno risposto ai farmaci di prima e seconda linea.

CONCLUSIONI

Nonostante siano disponibili numerosi farmaci per il trattamento del dolore neuropatico moltissimi pazienti non ricevono delle cure appropriate. Ciò è dovuto all'insufficiente conoscenza dell'efficacia dei farmaci ed all'uso inappropriato nella pratica clinica (19). Perciò, oltre ad essere necessaria l'introduzione di nuove molecole, è indispensabile una maggiore conoscenza dei meccanismi d'azione dei farmaci attualmente disponibili in modo da avere, effettivamente, un approccio clinico che adegui la terapia alla specifica patologia neuropatica ed ai bisogni individuali del paziente.

PUNTI CHIAVE

- *Il dolore neuropatico è molto diffuso nella popolazione generale ma la maggior parte dei pazienti non riceve un trattamento adeguato*
- *I farmaci maggiormente utilizzati sono gli antidepressivi (triciclici e SNRI), gli antiepilettici (pregabalin e gabapentin) e gli oppioidi*
- *Il dolore è scarsamente alleviato, in molti casi, dalla somministrazione di farmaci di prima e seconda linea*
- *Non vi è consenso generale sull'uso degli oppioidi deboli e forti in terza e quarta linea di trattamento*
- *È necessario adeguare la terapia analgesica ai bisogni del singolo paziente*

BIBLIOGRAFIA

1. Treed et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008, 70, 1630–1635.
2. van Hecke et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014; 155:654-62.
3. Dworkin et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 2010, 85, S3–S14.
4. Dworkin et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013, 154, 2249–2261.
5. Finnerup et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14:162–73.
6. Sudoh et al. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain*. 2003; 103:49–55.
7. Bee L, Dickenson A. Descending modulation of pain. In: Malcangio M, editor. *Synaptic plasticity in pain*. New York: Springer Verlag; 2009.p. 307–35.
8. Peltier et al. Painful diabetic neuropathy. *BMJ*. 2014; 348:1799.
9. King et al. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther ClinRisk Manag.* 2015; 11:1163–75.
10. Stahl et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34:332–9.
11. Bockbrader et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49:661–9.
12. Baron et al. The 5% lidocaine-medicated plaster: its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its use. *Pain Ther.* 2016; 5:149–69.
13. Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014; 11:165–8.
14. Benedetti F. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain*. 1998; 74:205–211.
15. Hans G. Buprenorphine – a review of its role in neuropathic pain. *J Opioid Manag.* 2007;3(4):195–206.
16. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs.* 2011;25:359–70.
17. Steigerwald et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:911-36.
18. Diego Fornasari. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review *Pain Ther.* 2017; 6: 25–33.
19. Eisenberg E, Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18:463.