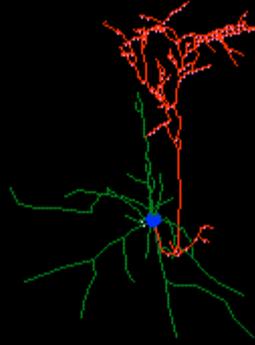


Clinica
Neurologica



TERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO

Edward Cesnik

Sezione di Neurologia e del Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Università di Ferrara.

Il dolore

- **Dolore in generale:** esperienza spiacevole, sensitiva ed emozionale, associata a un danno tissutale reale o potenziale oppure descritta nei termini di un tale danno.
- Il dolore è parte integrante della nostra esistenza

Il dolore

- Il **dolore acuto** (transitorio) è localizzato e risulta chiaramente legato ad uno stimolo (meccanico, termico o chimico) di alta intensità
- Il **dolore cronico** (persistente o ricorrente), rappresenta invece uno stato patologico ed è il principale indicatore di malattia in medicina

Il dolore

Dolore acuto:

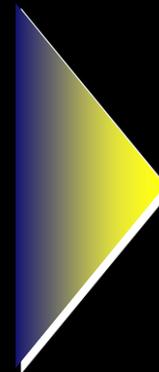
- Dolore chirurgico e post-operatorio
- Dolore da lesione osteo-articolare (frattura)
- Dolore da spasmo organo cavo (colica)
- Dolore da parto
- Dolore ischemico miocardico
- Dolore da ischemia acuta arteriosa periferica
- Dolore cefalalgico

Dolore cronico:

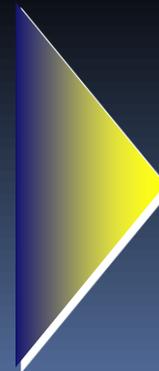
- Dolore degenerativo (muscolo-osteo-articolare)
- Dolore neuropatico (ex. nevralgia post-erpetica)
- Dolore da ischemia cronica (da arteriopatia periferica cronica)

TIPI DI DOLORE

Dolore nocicettivo
attivazione fisiologica
nocicettori



Dolore neuropatico
disfunzione del sistema
di percezione



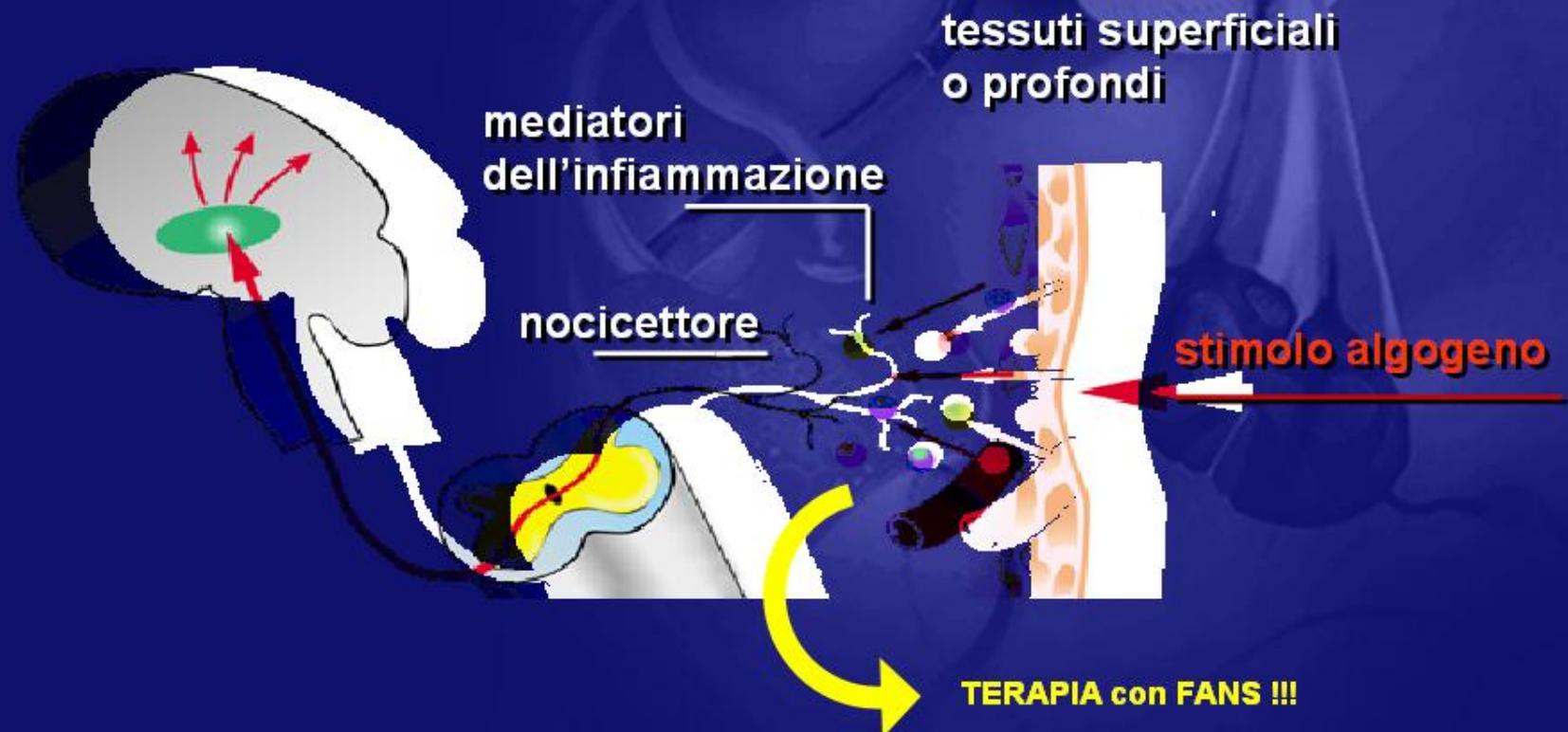
Il dolore nocicettivo

Il **Dolore Nocicettivo** è considerato un dolore determinato dalla attivazione fisiologica dei nocicettori del nostro organismo.

Riconosce cause eterogenee, che possono provenire dall'esterno, ma anche dall'interno del nostro organismo, buona parte delle forme di dolore acuto prima menzionate possono creare una "eccessiva" fisiologica attivazione dei nocicettori situati a livello cutaneo, articolare e viscerale.

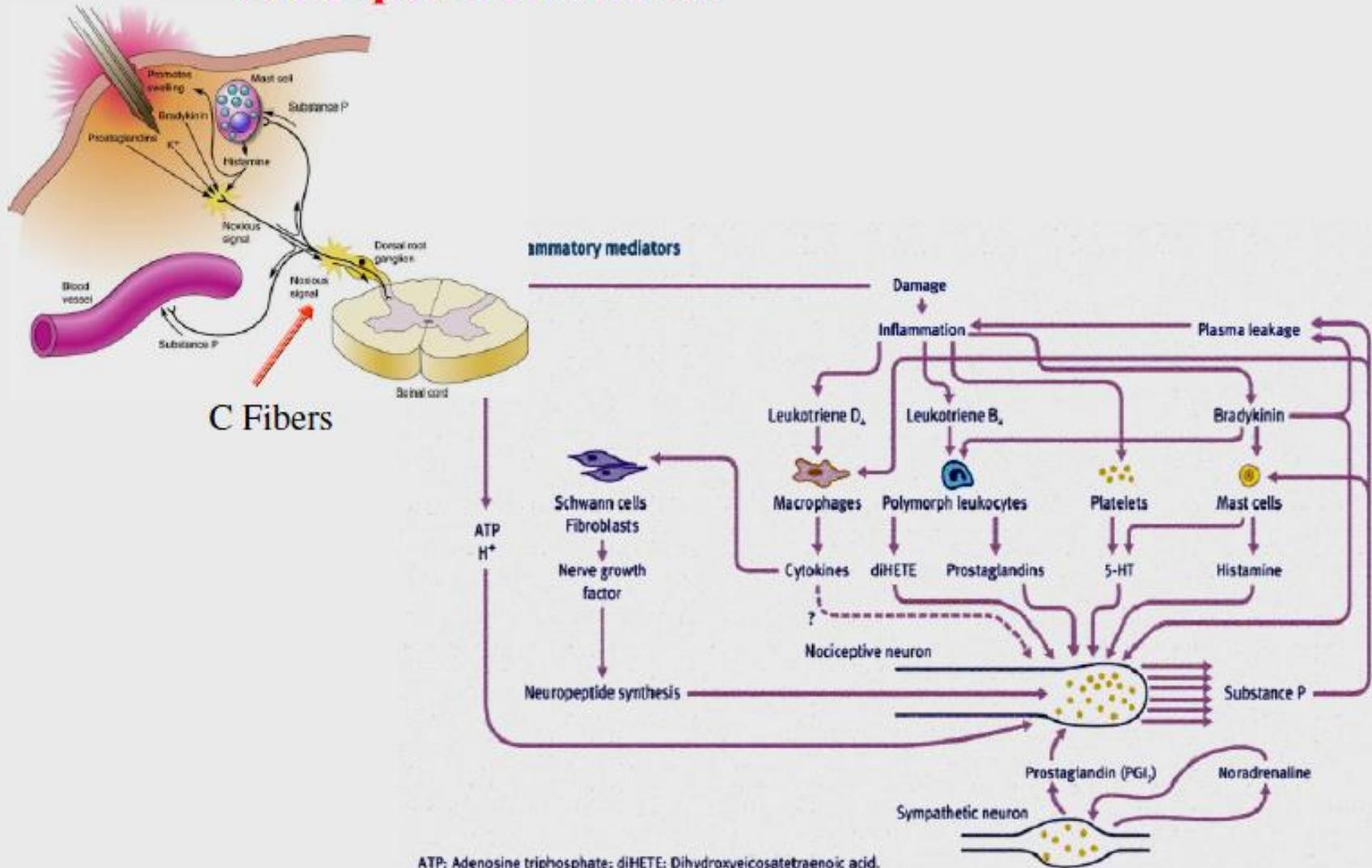
Dolore Nocicettivo

Il dolore nocicettivo è una reazione fisiologica ad uno stimolo potenzialmente lesivo per i tessuti



Il dolore nocicettivo

Nociceptive mechanism



ATP: Adenosine triphosphate; diHETE: Dihydroxyeicosatetraenoic acid.
 Source: Wells JCD. *Br Med Bull* 1991; 47: 534-48. Reproduced with permission.

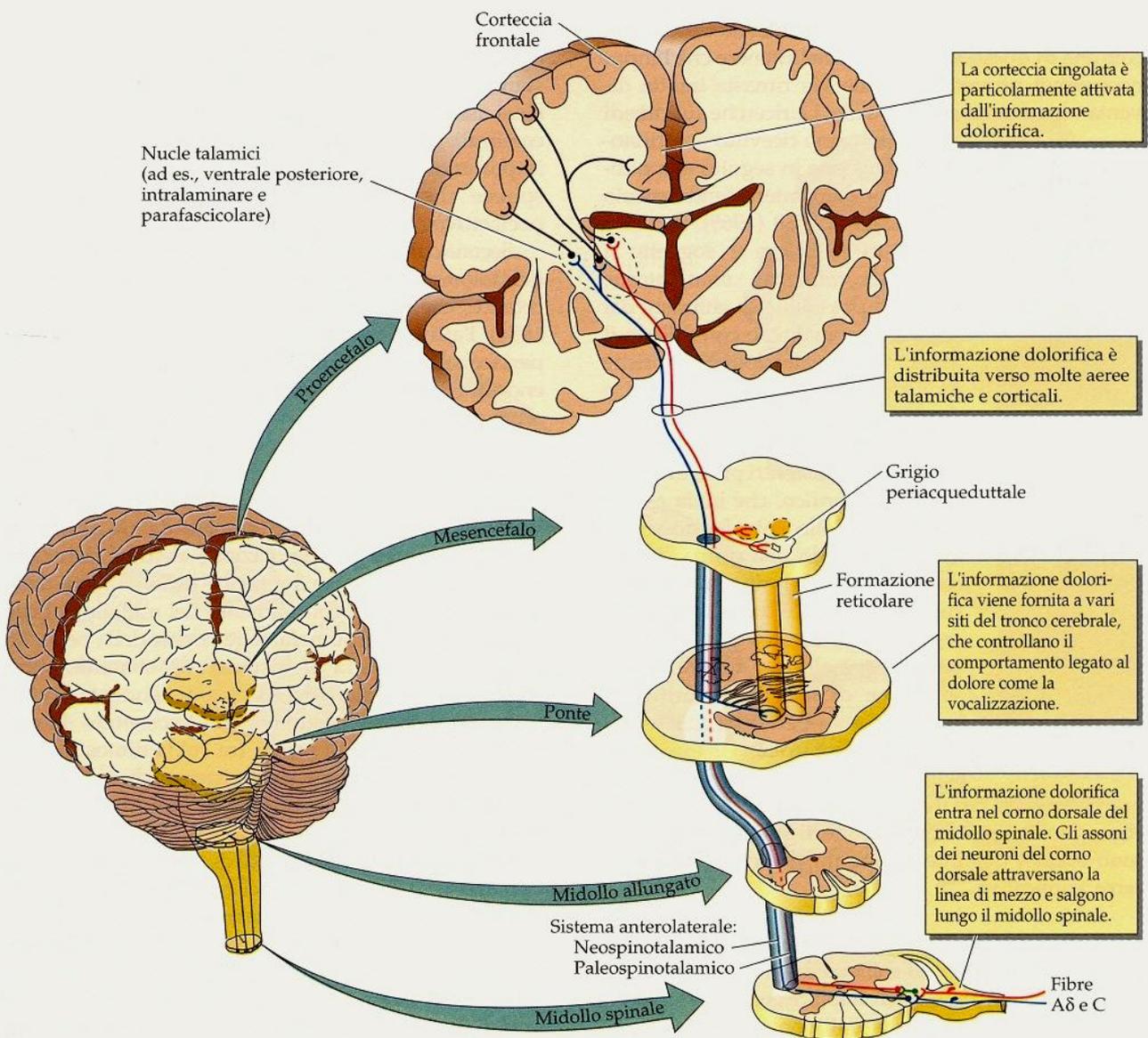
Il dolore neuropatico

Il **Dolore Neuropatico** può essere definito come un dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso.

Il **Dolore neuropatico** è una condizione di difficile inquadramento nosografico, con meccanismi patogenetici complessi e in parte ancora non chiari, la cui terapia è essenzialmente sintomatica.

Il dolore neuropatico

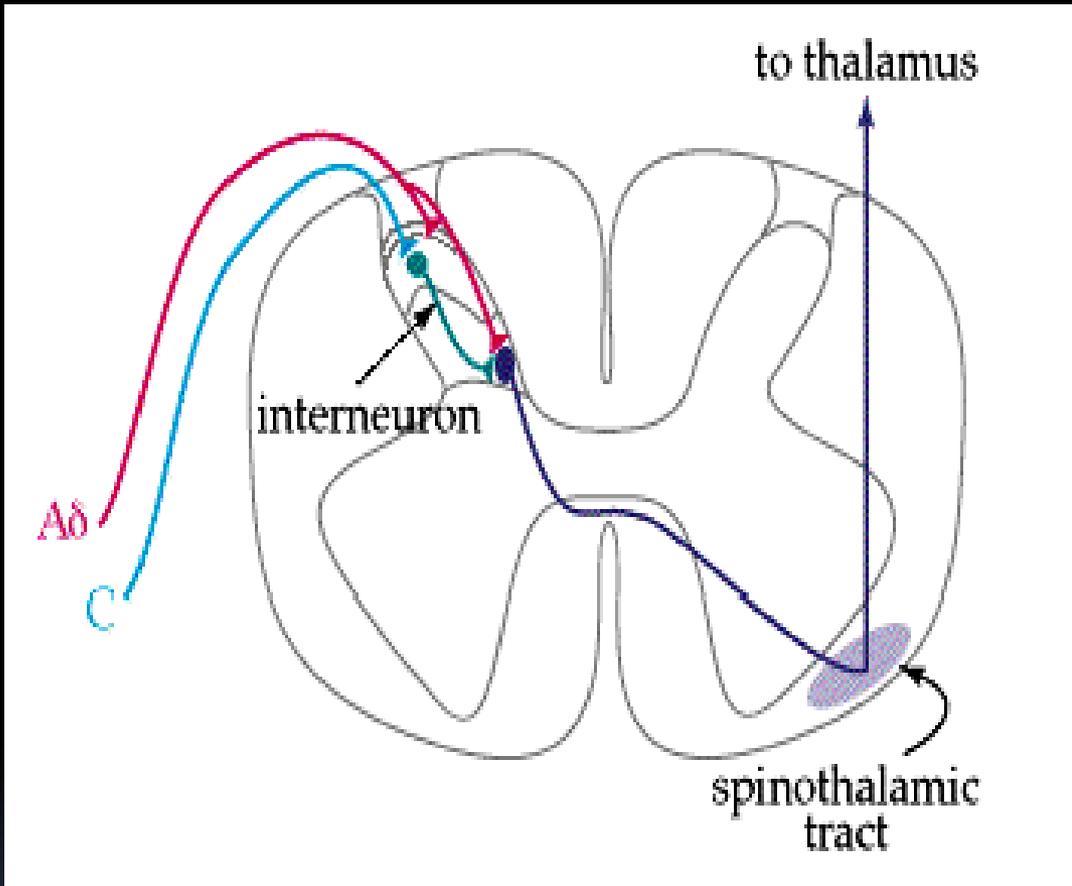
Vie del dolore:
una
alterazione
qualsiasi a
livello della
via provoca
un dolore
neuropatico



8.21 Vie ascendenti del dolore nel SNC

La sensazione di dolore viaggia dalla sua origine al cervello attraverso il midollo spinale.

Il dolore neuropatico

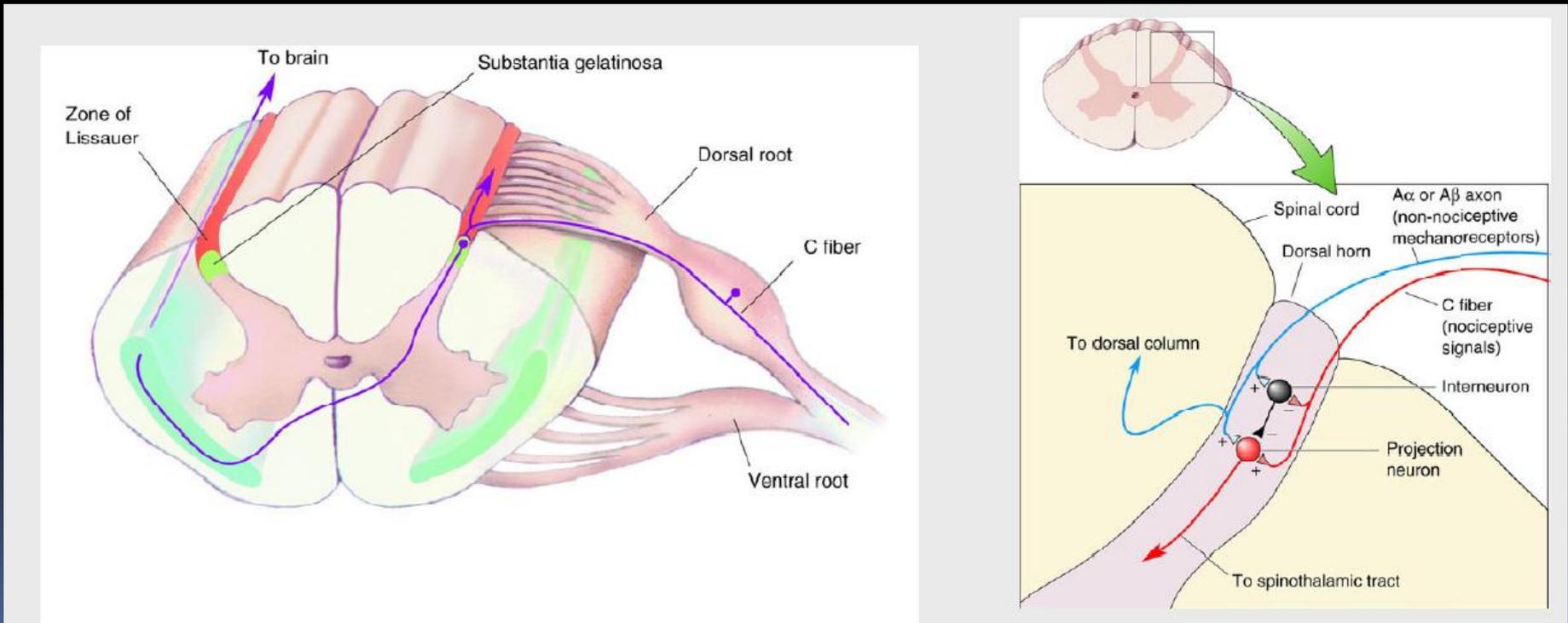


Vie del dolore: Punto critico a livello di entrata midollare, quando lo stimolo algico attraverso le fibre C e A delta (radici posteriori) prende contatto con il neurone della sostanza gelatinosa di Rolando, da qui partono le fibre del fascio spino-talamico, condotte al talamo.

Il dolore neuropatico

TEORIA DEL "PAIN GATE" di Melzack e Wall

- **Gli interneuroni delle lamine midollari (sostanza gelatinosa di Rolando)** sono responsabili di meccanismo di controllo del dolore attraverso il sistema "gate-control" mediato dalle afferenze tattili sensitive provenienti dalle fibre A alfa e A beta → attivazione di interneurone inibitorio → chiusura del cancello alla scarica del fascio spino-talamico.

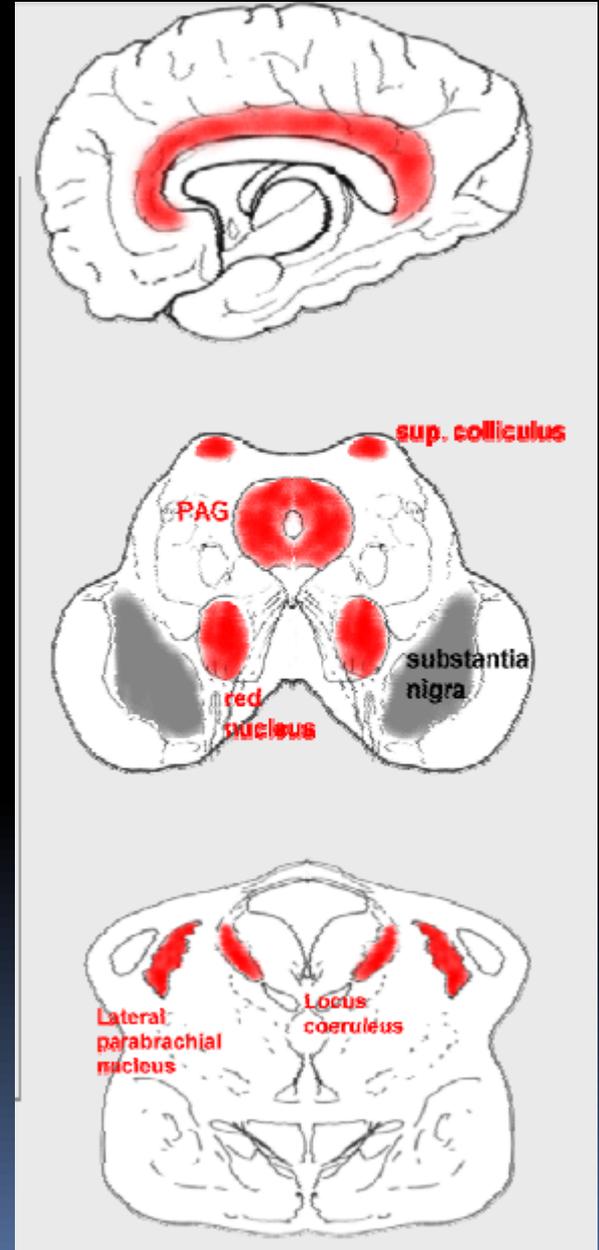


Il dolore neuropatico

Vie discendenti di modulazione del dolore

Possono partire da:

1. **Corteccia cerebrale**: → nucleus gracile e cuneato nel bulbo → formazione reticolare → talamo
2. **Grigio periacqueduttale (PAG)** → nuclei del rafe → corna posteriori
3. **Locus coeruleus** → corna dorsali del midollo spinale.



Il dolore neuropatico

Se il dolore neuropatico è un dolore indotto o causato da una lesione primitiva o da una disfunzione del sistema nervoso, distinguiamo:

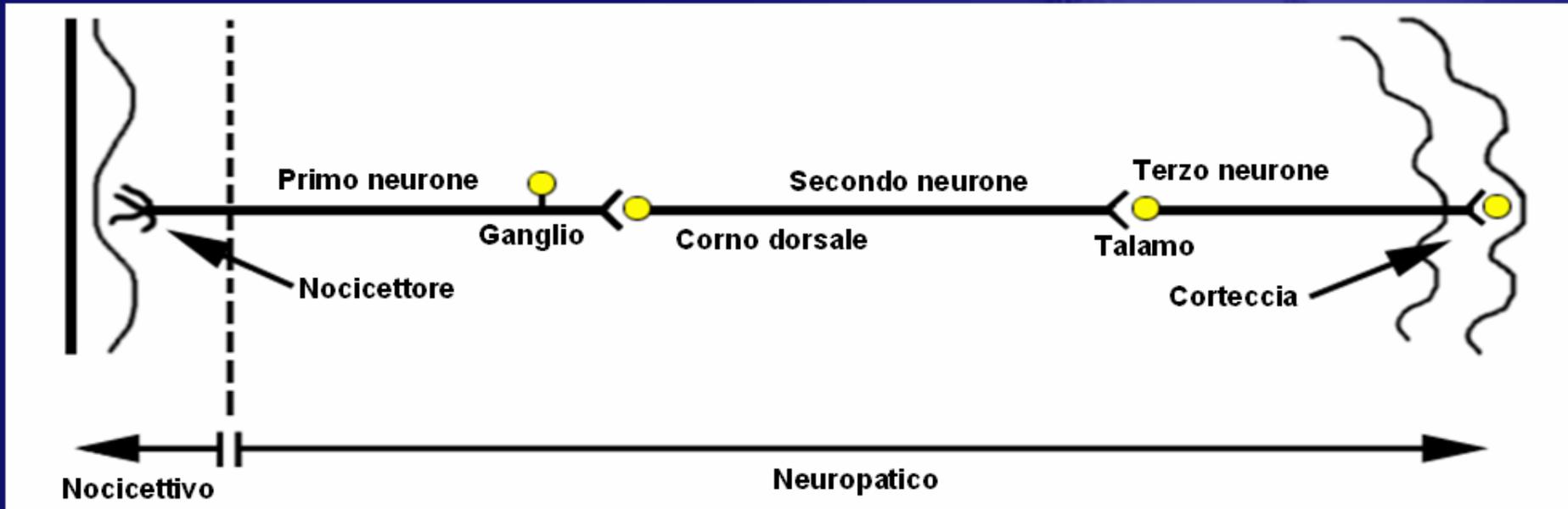
- **Dolore Neuropatico periferico** (sistema nervoso periferico → nervo periferico)
- **Dolore Neuropatico centrale** (sistema nervoso centrale → midollo spinale, tronco, talamo e corteccia)

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE NEUROPATICO in base alla localizzazione della lesione



Dolore Nocicettivo

i recettori del dolore svolgono il loro compito, segnalando al centro che i tessuti circostanti sono esposti a danno



Dolore Neuropatico

una lesione del sistema nervoso provoca attività anormale direttamente lungo le vie periferiche o centrali che trasmettono il dolore

Dolore neuropatico vs dolore nocicettivo

Nociceptive vs Neuropathic Pain

Nociceptive Pain

Caused by activity in neural pathways in response to potentially tissue-damaging stimuli



Mixed Type

Caused by a combination of both primary injury or secondary effects

Postherpetic neuralgia

Neuropathic low back pain

Neuropathic Pain

Initiated or caused by primary lesion or dysfunction in the nervous system



*Complex regional pain syndrome

DOLORE NEUROPATICO

Sintomi

Dolore spontaneo

Dolore bruciante

Dolore intermittente
lancinante, a fitta

Dolore parossistico

Parestesie/Disestesie

Segni

Dolore evocato

Iperalgesia

Allodinia

Iperpatia

Wind up-like
pain

Hansson P, Kinnman E. Unmasking mechanism of peripheral neuropathic pain in a clinical perspective. Pain reviews 1996; 3 272 - 292

Iperalgesia

risposta dolorosa incrementata e sproporzionata verso stimoli **dolorosi**

Allodinia

Dolore conseguente a stimoli **non dolorosi**

Wind up like pain

Stimoli dolorosi e non, ripetuti nelle stesse aree a breve intervallo di tempo determinano una sensazione dolorosa di intensità crescente

Iperpatia

Sensazione dolorosa persistente, a comparsa ritardata, particolarmente intensa. Evocata da uno stimolo nocivo in area cutanea con aumentata soglia sensitiva.

Meccanismi del dolore neuropatico

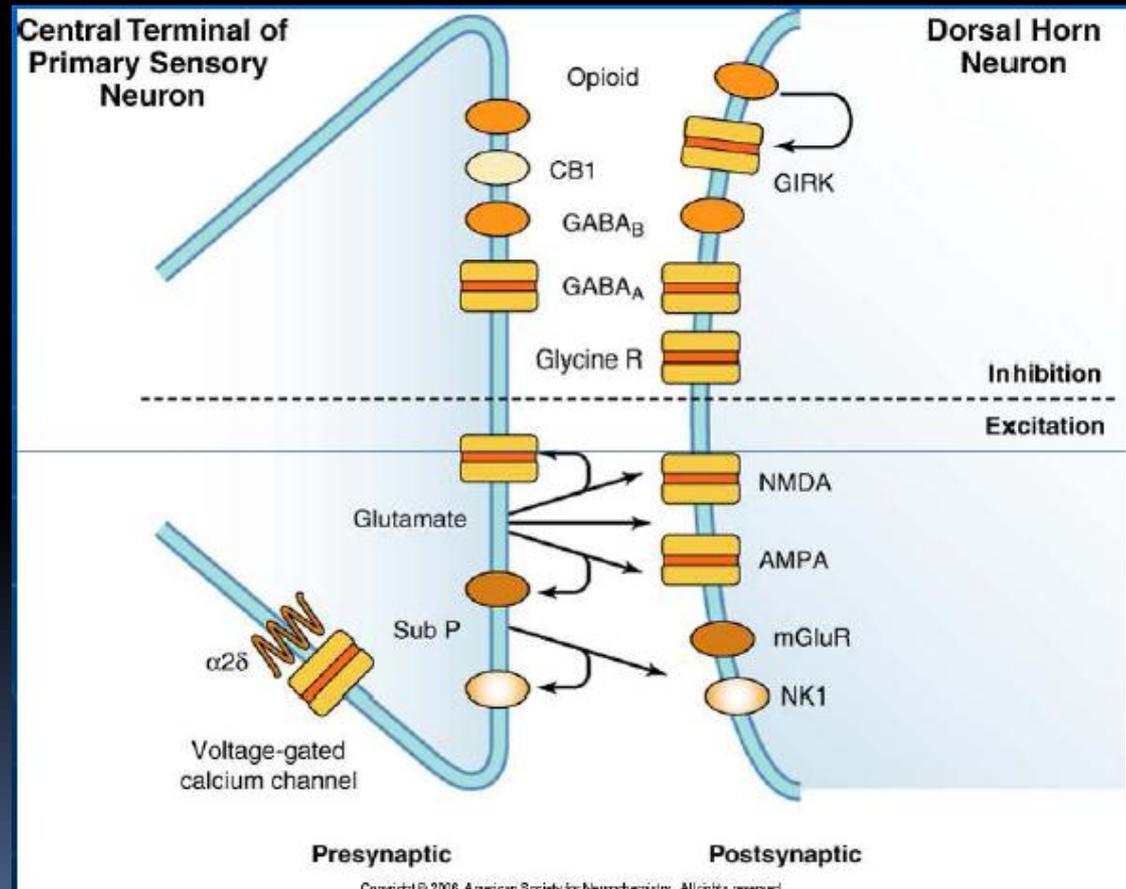
- Il meccanismo centrale spinale prevede:
 - Attività neuronale spontanea,
 - Anomala integrazione temporale dello stimolo nocicettivo
 - Anomalie dell'eccitabilità dei neuroni sensitivi
 - Diminuita inibizione della via spino-talamica
- Il meccanismo centrale sovraspinale:
 - modificazione delle vie di regolazione sovraspinali associate al dolore neuropatico cronico:
 - Tendenza a corticalizzazione del dolore cronico, anche attraverso meccanismi di plasticità corticale e talamica → ipereccitabilità corticale
 - Permanenza di uno stato di "memoria" del dolore

Meccanismi del dolore neuropatico

- Cosa succede a livello cellulare?

Ipereccitabilità neuronale

- Attivazione e iperespressione rec. per Glutammato (canali NMDA e AMPA)
- Attivazione canali al sodio
- Attivazione canali al calcio
- Minor attivazione recettori GABA



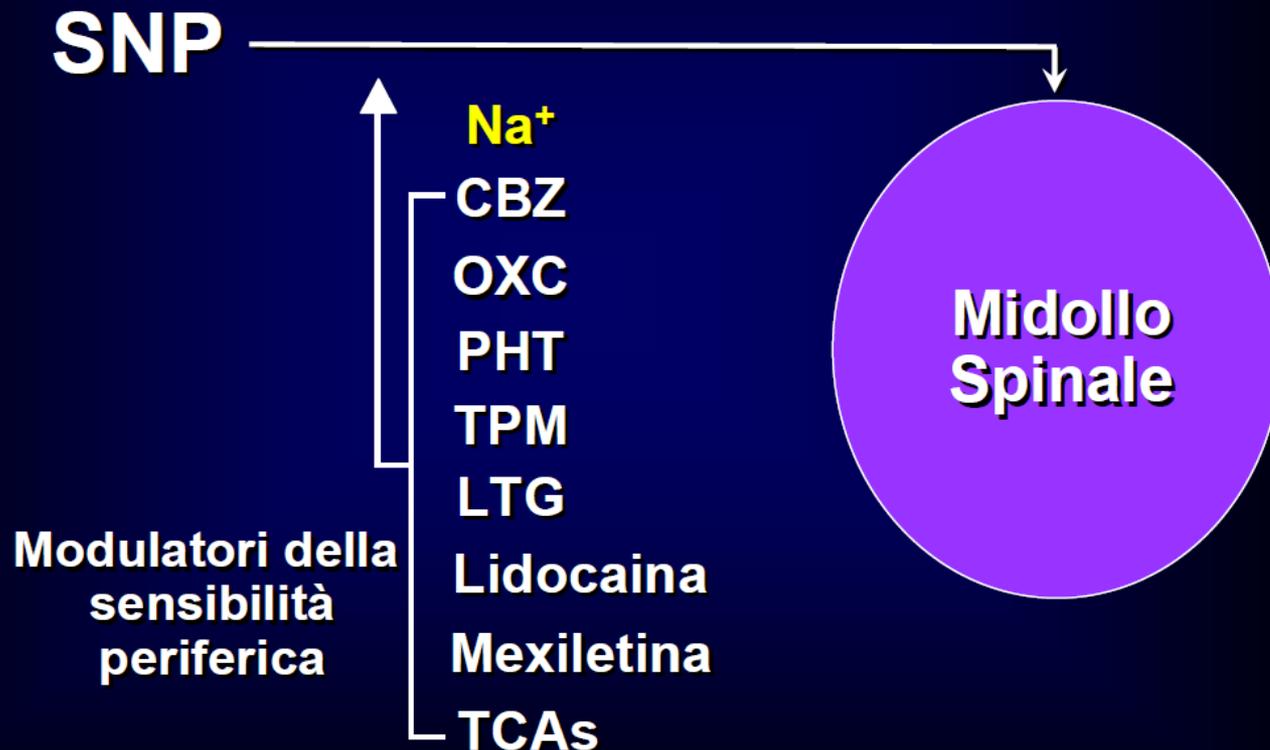
Meccanismi del dolore neuropatico

- Razionale della terapia del dolore neuropatico in base al meccanismo patogenetico
 - Riduzione attività delle fibre sensitive nocicettive
(farmaci bloccanti i canali del sodio, farmaci bloccanti canali al calcio)
 - Riduzione dell'aumentata sensibilità dei neuroni del corno posteriore del midollo spinale
(farmaci bloccanti i recettori NMDA del glutammato, farmaci bloccanti canali al calcio)
 - Potenziamento della trasmissione GABAergica
(farmaci GABA agonisti)
 - Ridotta attività dei meccanismi di inibizione centrale della via del dolore
(farmaci che potenziano la trasmissione serotoninergica e noradrenergica)

Meccanismi del dolore neuropatico

- terapia in base al meccanismo patogenetico

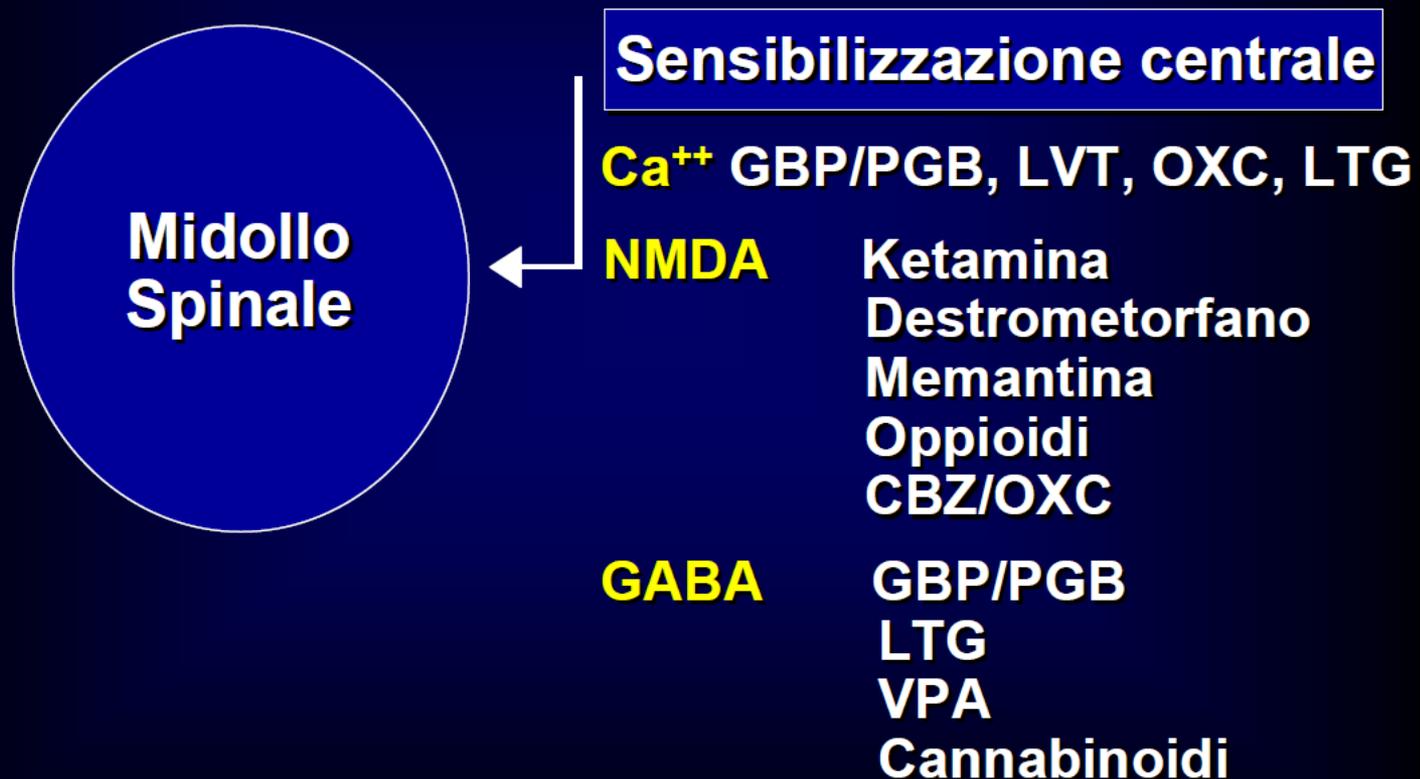
Modulatori della sensibilizzazione periferica



Meccanismi del dolore neuropatico

- terapia in base al meccanismo patogenetico

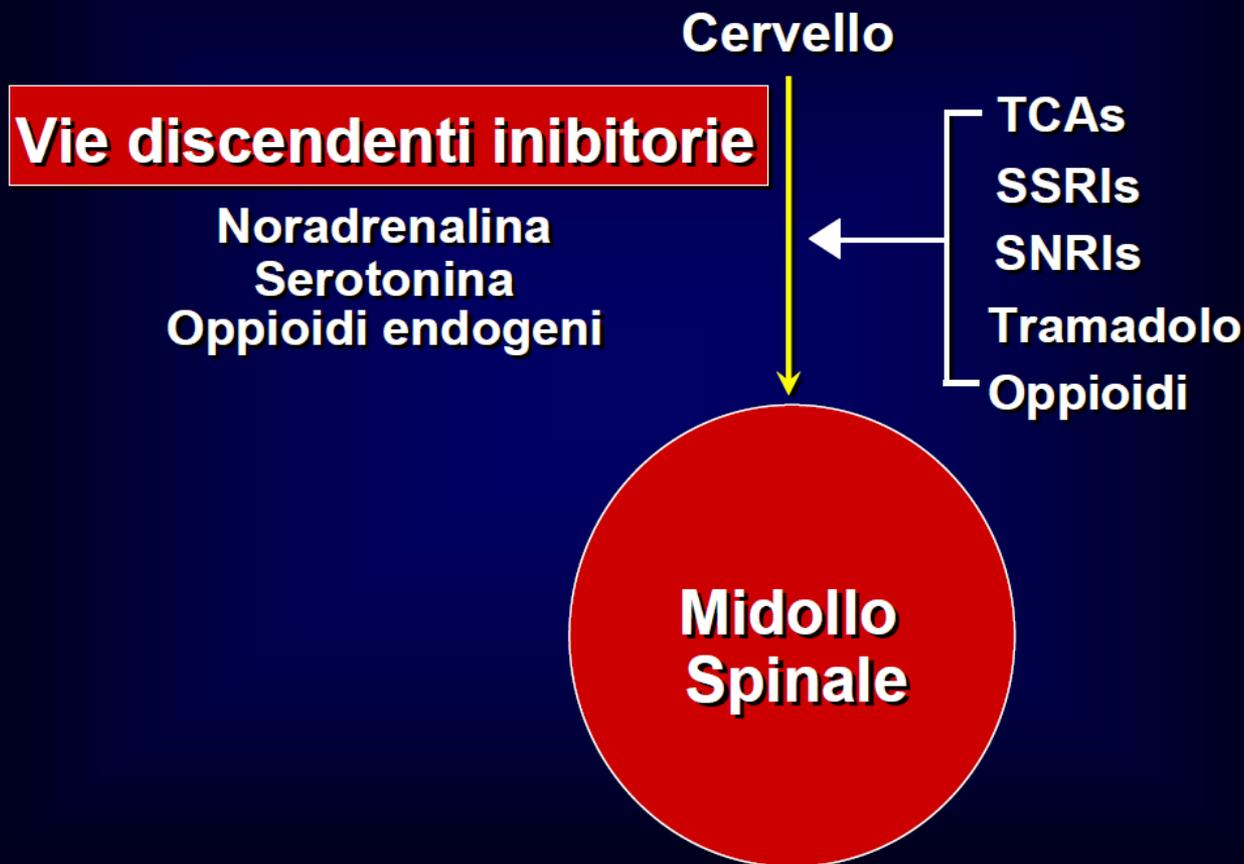
Modulatori della sensibilizzazione centrale



Meccanismi del dolore neuropatico

- terapia in base al meccanismo patogenetico

Modulatori delle vie inibitorie discendenti



Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici**

Meccanismo d'azione

Canali Na⁺	Fenitoina Carbamazepina Lamotrigina Valproato
Canali Ca⁺⁺	Etosuccimide Gabapentin Pregabalin
Recettori GABA	Barbiturici Benzodiazepine
Metabolismo GABA	Gabapentin Pregabalin Vigabatrin Valproato
Recettori glutammato (NMDA)	Felbamato Topiramato Carbamazepina

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

GABAPENTIN

- **Meccanismo d'azione**

- Blocco dei canali al calcio di tipo L (legame a subunità $\alpha_2\text{-}\delta$)
- Effetto neuroprotettivo nei confronti della tossicità indotta da attivazione dei recettori NMDA
- Aumento dei livelli cerebrali di GABA (neurotrasmettitore inibitore), per effetto di aumento della sintesi e del rilascio
- Inibizione del rilascio delle monoamine

- **Indicazioni**

- Sindromi dolorose in neuropatia diabetica e nevralgia post-erpetica
- Sindromi dolorose in radicolopatie
- Epilessia

Farmaci per il dolore neuropatico

- Farmaci antiepilettici:

GABAPENTIN

- Indicazioni

ATC	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI TERAPEUTICHE
N03AX12	Gabapentin	<p>Epilessia parziale semplice, complessa, a secondaria generalizzazione in pazienti refrattari agli antiepilettici tradizionali o intolleranti ad essi.</p> <p>Gabapentin è indicato in adulti e bambini maggiori di 12 anni, in associazione ad altri antiepilettici in pazienti non adeguatamente controllati da tali farmaci impiegati da soli o in associazione.</p> <p>Gabapentin è anche indicato come terapia addizionale in bambini di età compresa fra 3 e 12 anni.</p> <p>Gabapentin è indicato nel <i>trattamento del dolore neuropatico in adulti a partire dai 18 anni.</i></p>

- L'efficacia clinica del GBP nei confronti del placebo è dimostrata da diversi studi randomizzati controllati su due forme specifiche di dolore neuropatico: **neuropatia diabetica e nevralgia post-erpetica**
- Tuttavia le indicazioni si allargano al generico "dolore neuropatico" che si riferisce anche a nevralgia trigeminale o sdr del tunnel carpale

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

GABAPENTIN

- **Efficacia**

- Il dosaggio terapeutico del farmaco varia da 900 a 3600 mg, mediamente si ottiene una buona efficacia con 1200-1500mg
- Le evidenze disponibili dimostrano che il GBP non è superiore alla stessa Carbamazepina, antiepilettico che agisce sui canali Na^+ (Wiffen et al. Cochrane 2005), questo vale soprattutto nel trattamento della Nevralgia del Trigemino

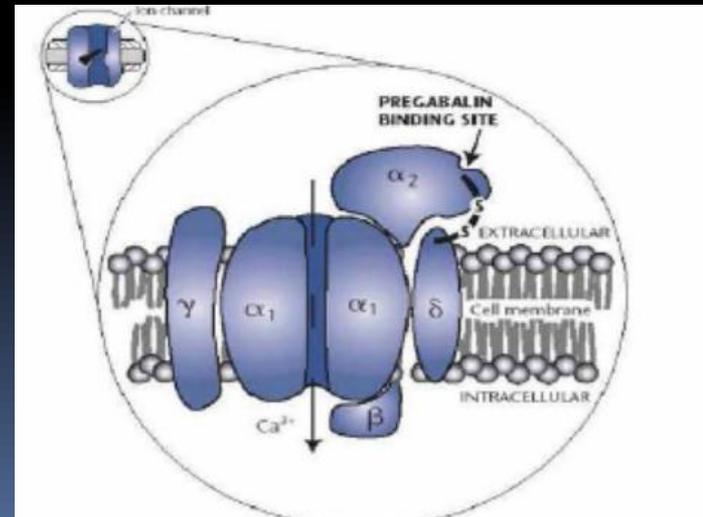
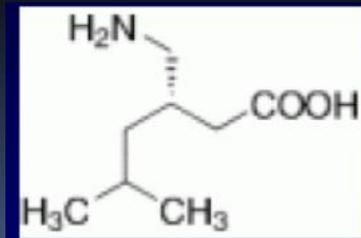
Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

PREGABALIN

- **Meccanismo d'azione**

- Si lega alla subunità α_2 - δ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti con affinità 2-3 volte superiore rispetto al GBP
- Modula l'ingresso di calcio a livello presinaptico
- Riduce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (Glutamato, Sostanza P, Noradrenalina)



Farmaci per il dolore neuropatico

- Farmaci antiepilettici:

PREGABALIN

- Profilo farmacocinetico

Variabile	Pregabalin	Rilevanza clinica
Assorbimento	$T_{max} \leq 1$ ora	Rapido raggiungimento dei livelli plasmatici
Biodisponibilità	$\geq 90\%$	Somministrazione indipendente dall'assunzione di cibo
Farmacocinetica	Lineare	Chiara relazione dose-risposta
Steady state	24-48 ore	Aggiustamento posologico rapido
Legame proteico	Assente	Facilitato passaggio della barriera emato-encefalica
Metabolismo epatico	Assente (< 2%)	Assenza di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti Non induce né inibisce gli enzimi epatici (es. CYP450)
Escrezione renale	98% immodificato	Aggiustamento posologico in presenza di disfunzione renale

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

PREGABALIN

- **Indicazioni**

- Le stesse di GBP (dolore neuropatico + epilessia) con evidenze cliniche in nevralgia post-erpetica e neuropatia diabetica
- Disordine d'ansia sociale e generalizzata

The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy | D.R.P. Guay 2005

Pregabalin in Neuropathic Pain: A More “Pharmaceutically Elegant” Gabapentin?

David R.P. Guay, PharmD

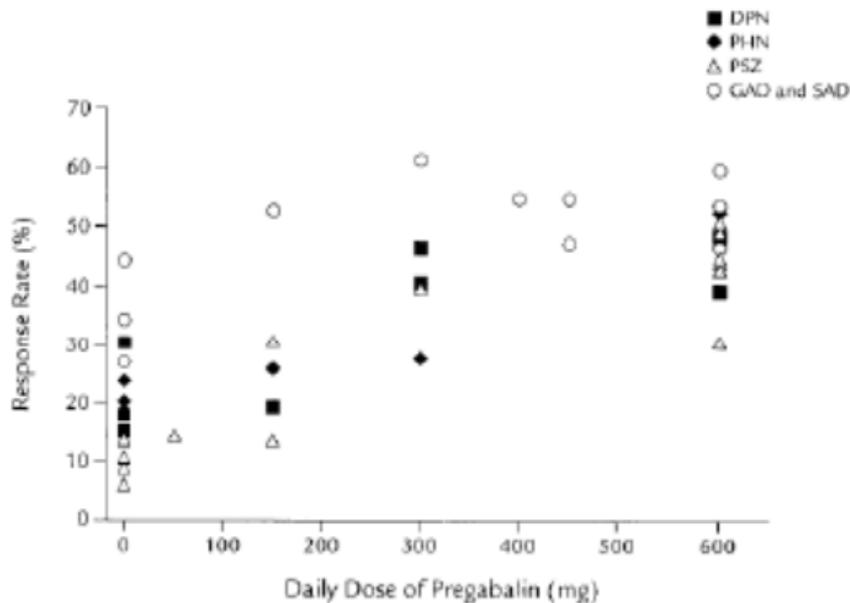
Farmaci per il dolore neuropatico

- Farmaci antiepilettici:

PREGABALIN

- Efficacia

- Dosaggi da 150 a 450 mg/die
- Necessità di titolazione graduale (50 e 25 mg)



Response rates of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN), postherpetic neuralgia (PHN), refractory partial-onset seizures (PSZ), and generalized and social anxiety disorders (GAD and SAD).

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

PREGABALIN

- **Efficacia nel dolore neuropatico periferico**

- **Efficacia di pregabalin dimostrata in studi in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su più di 10.000 pazienti**
- **Significativa riduzione del dolore già dopo la prima settimana**
- **Efficacia a lungo termine mantenuta negli studi in aperto ≥ 1 anno**
- **Semplicità posologica BID: 150-600 mg/die**
- **Significativa riduzione delle interferenze con il sonno, associate al dolore, già dopo la settimana 1**
- **Effetti indesiderati generalmente lievi o moderati che tendono a risolversi spontaneamente**

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

 - PREGABALIN e GABAPENTIN**

- **Tollerabilità**

 - Gli effetti collaterali più comuni in corso di terapia con GBP e PGB sono vertigini e sonnolenza
 - Una % non trascurabile presenta edema periferico (dose dipendente : 11% con GBP e 19% con PGB)
 - In pratica clinica PGB può associarsi ad insorgenza di irritabilità, talora ipertensione, sensazione di spossatezza
 - Pur non essendoci allo stato attuale dai dati della letteratura sostanziali differenze di tollerabilità tra GBP e PGB → nella pratica clinica il GBP sembra meglio tollerato e meglio maneggevole anche ad alti dosaggi.

Farmaci per il dolore neuropatico

- Farmaci antiepilettici:

PREGABALIN e GABAPENTIN

- Profilo farmacocinetico

	Pregabalin	Gabapentin
Assorbimento	Non-saturabile nel range terapeutico	Saturabile
Biodisponibilità	≥ 90%	≤ 50%
Dosaggio giornaliero	BID/TID	TID

- Teoricamente profilo farmacocinetico migliore per PGB

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antiepilettici:**

CARBAMAZEPINA

- **Meccanismo d'azione:**

- Blocco dei canali del sodio voltaggio dipendenti

- **Indicazioni:**

- Stabilita efficacia nella **nevralgia trigeminale** (indicazione registrata)
- alcune evidenze di efficacia nella **neuropatia diabetica** (Eisenberg et al, Drugs 2007)
- Epilessia focale (farmaco di prima scelta)

Farmaci per il dolore neuropatico

- Farmaci antiepilettici:

CARBAMAZEPINA

- Tollerabilità:

EFFETTI COLLATERALI

Comuni (20-50%)

- Sedazione
- Cefalea
- Nistagmo
- Atassia e vertigini
- Leucopenia

Rari (<5%)

- Reazioni cutanee
- Distonia
- Tremori
- Confusione
- Diplopia
- Disartria
- Depressione
- Allucinazioni

Rischi maggiori

- Rash cutanei (forme fatali tipo Stevens-Johnson ora meno frequenti), epatite acuta
- Agranulocitosi, trombocitopenia

Farmaci per il dolore neuropatico

■ Farmaci antiepilettici:

CARBAMAZEPINA

- Interazioni farmacologiche:

- Riduzione dei livelli plasmatici di CBZ per contemporanea assunzione di altri antiepilettici (fenitoina e fenobarbital)
- Modificazione della concentrazione plasmatica di fenitoina, lamotrigina, topiramato
- Aumento dell'epatotossicità indotta da isoniazide
- Antagonismo con l'effetto di alcuni miorilassanti (non depolarizzanti)
- Il valproato e la lamotrigina aumentano la concentrazione plasmatica dei metaboliti attivi della CBZ (il valproato fino a 4 volte)
- Gli antibiotici macrolidi, i bloccanti dei canali calcio, la digossina, la fluoxetina e numerosi altri farmaci aumentano la concentrazione plasmatica della CBZ

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antidepressivi:**

- Meccanismi d'azione:

- Effetto sui meccanismi di controllo discendenti che utilizzano come neurotrasmettitore la **5 idrossi-triptamina (5HT)** e la **noradrenalina (NA)**
- Riduzione della quota d'ansia e depressione correlata al dolore
- Proprietà anestetiche locali (antidepressivi tricilici)

Farmaci per il dolore neuropatico

- **Farmaci antidepressivi:**

- Meccanismi d'azione:

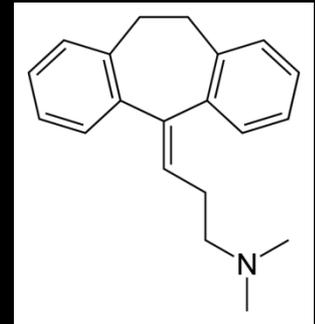
- **Antidepressivi Triciclici** → inibitori non selettivi del reuptake delle monoamine
- **Antidepressivi SSRI** → inibitori selettivi del reuptake della Serotonina
- **Antidepressivi SNaRI** → inibitori del reuptake della Serotonina e della Noradrenalina
- **Antidepressivi NaRI** → inibitori selettivi del reuptake della Noradrenalina

Farmaci per il dolore neuropatico

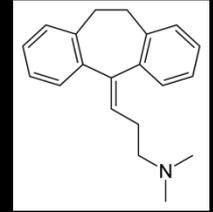
■ Farmaci antidepressivi:

Antidepressivi triciclici:

- Inibizione non selettiva della ricaptazione delle monoamine
- Interagiscono con recettori istaminergici, alfa-adrenergici, muscarinici
- **Amitriptilina, imipramina, nortriptilina** → efficacia nella terapia del dolore neuropatico nei vari trial clinici
- Tuttavia nessun triciclico ha una indicazione specifica per il dolore neuropatico
- L'amitriptilina (Laroxyl) è il più utilizzato tra i triciclici nel trattamento del dolore neuropatico, a fronte di numerose evidenze scientifiche presenti in letteratura (Cochrane database 2005)



Farmaci per il dolore neuropatico



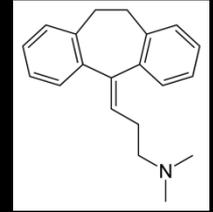
■ Farmaci antidepressivi:

Antidepressivi triciclici:

- Efficacia

Farmaco	Condizione clinica	studi	N°pts	% pts pain relief	drop out per AE
Amitriptyline 75 mg	Polineuropatia	1 RCT favorevole	33	66	3/36
Amitriptyline media 90 mg	neuropatia diabetica	1 RCT favorevole	29	51	3/32
Amitriptyline media 65-73 mg	Nevralgia postherpetica	2 RCT favorevoli	58	44-66	6/59
Amitriptyline 75 mg	dolore centrale post-stroke	1 RCT favorevole	15	66	0/15
Amitriptyline 25 - 75 mg	neuropatia HIV	2 RCT non favorevoli	208	46-50	3/46 +nr
Amitriptyline media 50 mg	spinal cord injury pain	1 RCT non favorevole	84	18	7/44
Amitriptyline 10 - 125 mg	phantom limb pain	1 RCT non favorevole	39	nr	2/20
Imipramine 100-200 mg	Neuropatia diabetica	3 RCT favorevoli	50	44-89	9/64
Imipramine 150 mg	polineuropatia	1 RCT favorevole	29	48	0/37
Nortriptyline 30 mg	Neuropatia diabetica	1 RCT favorevole	18	88	0/18
Nortriptyline media 89 m	Nevralgia postherpetica	1 RCT favorevole	56	32	7/59
Clomipramine 75 mg	Neuropatia diabetica	1 RCT favorevole	19	52	3/24
Desipramine media 167 mg	Nevralgia postherpetica	1 RCT favorevole	19	63	5/23
Desipramine 200 mg	Neuropatia diabetica	2RCT favorevoli	39	36-55	5/47

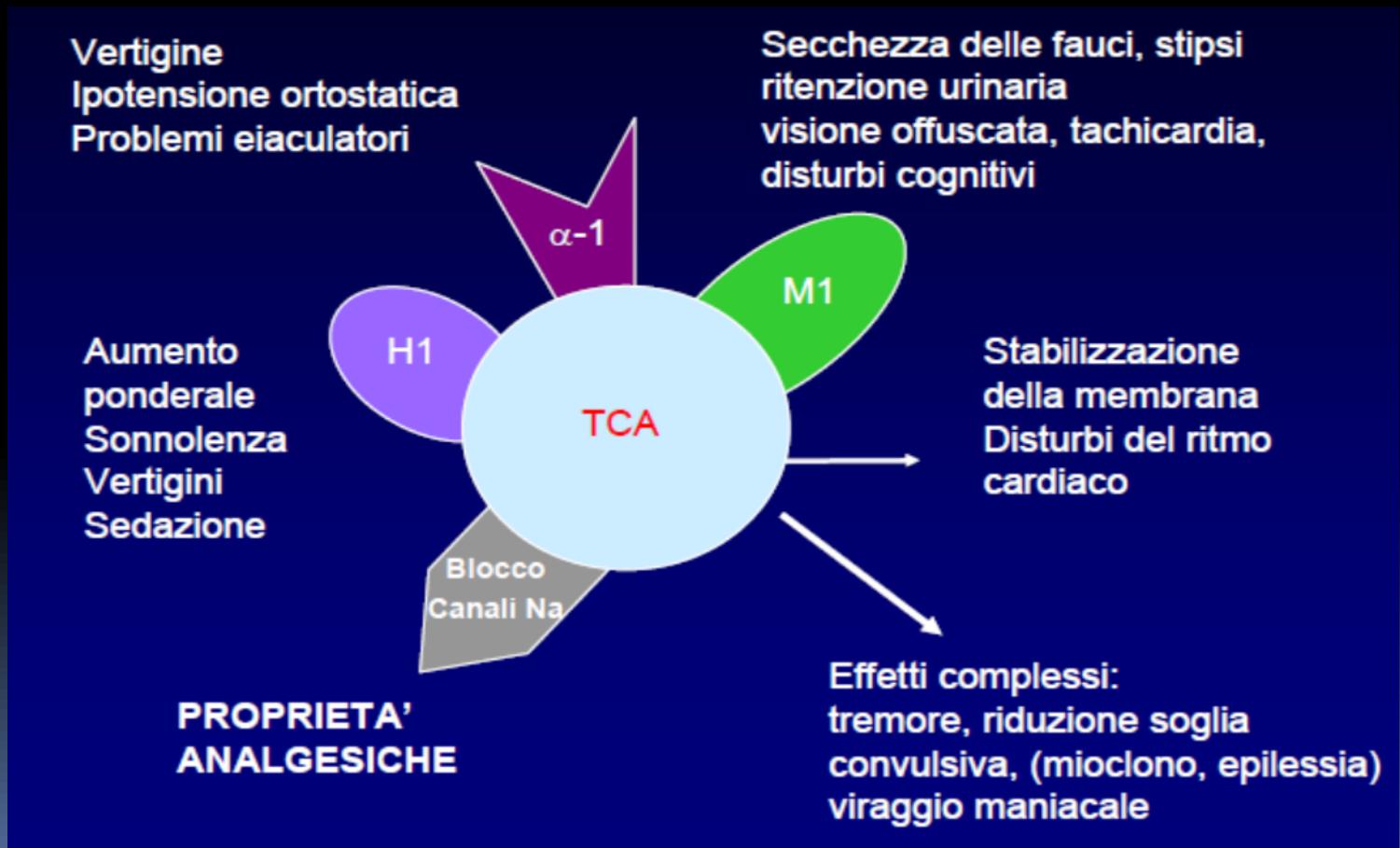
Farmaci per il dolore neuropatico



■ Farmaci antidepressivi:

Antidepressivi triciclici:

- Tollerabilità



Farmaci per il dolore neuropatico

■ Farmaci antidepressivi:

SNaRI → Duloxetina

- Inibiscono la ricaptazione di Serotonina e Noradrenalina
- Azione inibitoria sul dolore nasce dal potenziamento delle vie discendenti inibitorie presenti nel SNC
- Duloxetina entrata recentemente in commercio
- La Duloxetina ha indicazione a trattamento del **dolore neuropatico diabetico periferico** (grazie a evidenze derivati da trial clinici)
- Dosaggio raccomandato di Duloxetina è di 60 mg (iniziare con 30), incrementabile a un massimo di 120 mg/die

Farmaci per il dolore neuropatico

- Farmaci antidepressivi:

SNaRI → Duloxetina

Efficacia:

PAIN MEDICINE
Volume 8 • Number 5 • 2007

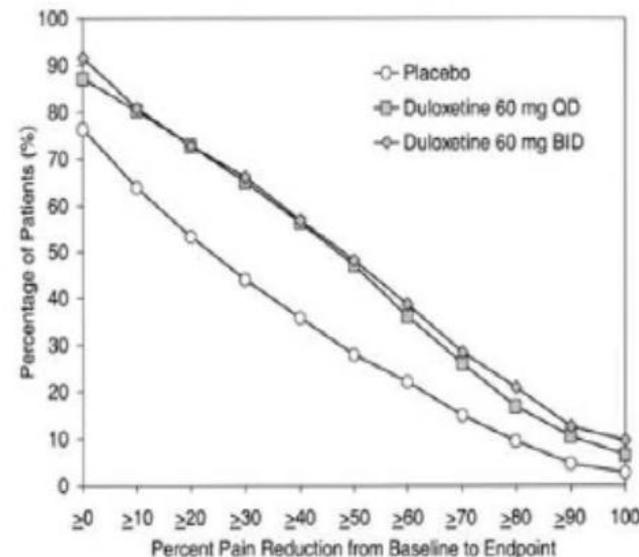
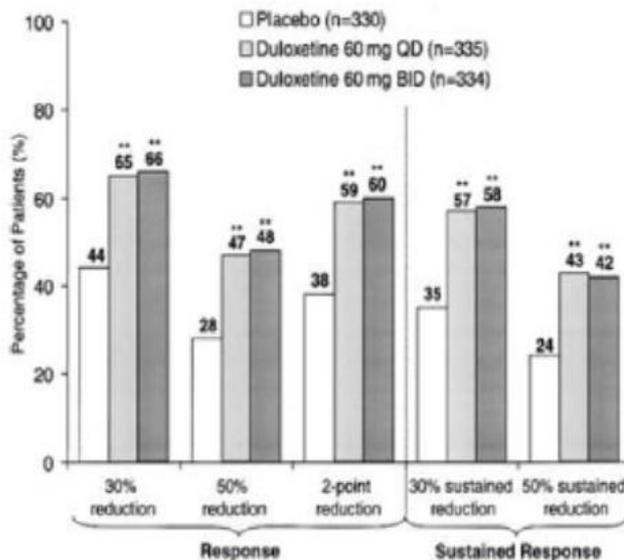
ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Duloxetine for the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Response Profile

Yili L. Pritchett, PhD,* Bill H. McCarberg, MD,† John G. Watkin, DPhil,‡ and Michael J. Robinson, MD§

Duloxetine DPNP Response Profile

403

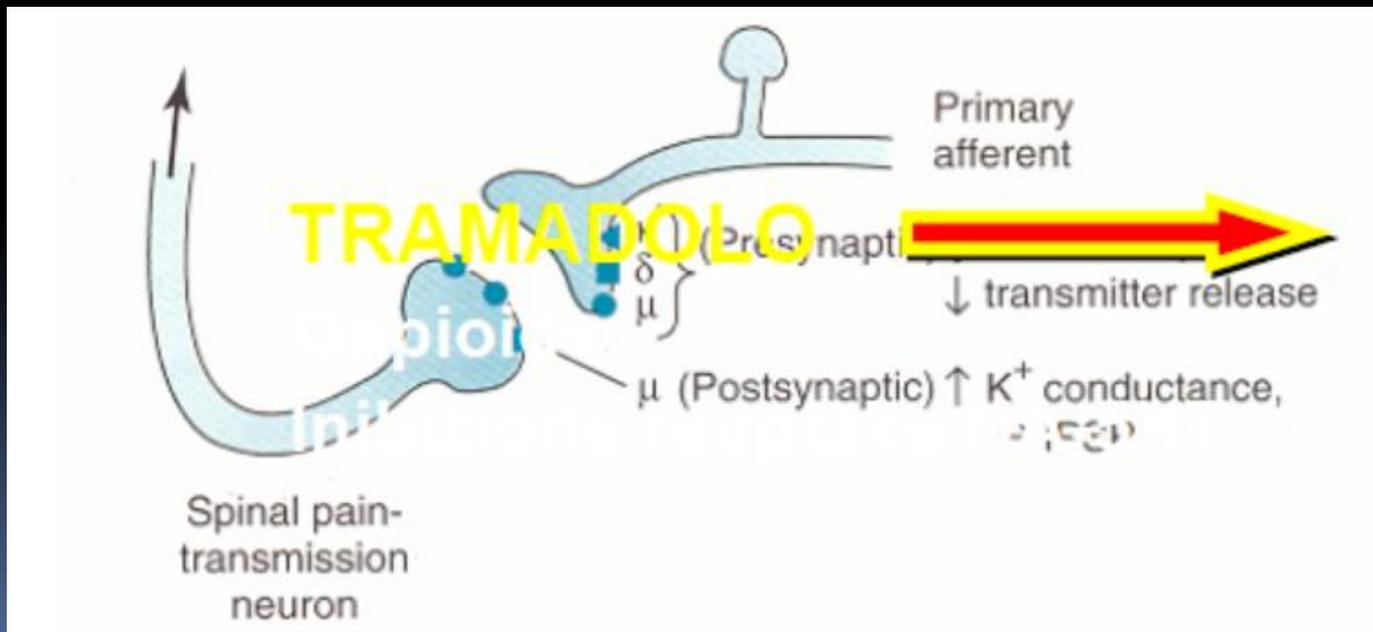


Farmaci per il dolore neuropatico

■ Farmaci Oppioidi:

Meccanismo d'azione:

- Azione sui recettori μ , δ , κ , spinali con riduzione dell'ingresso di Ca^{++} a livello presinaptico e aumento di K^+ a livello post-sinaptico
- Azione sovraspinale sul dolore sfruttando il circuito limbico e il tronco encefalico

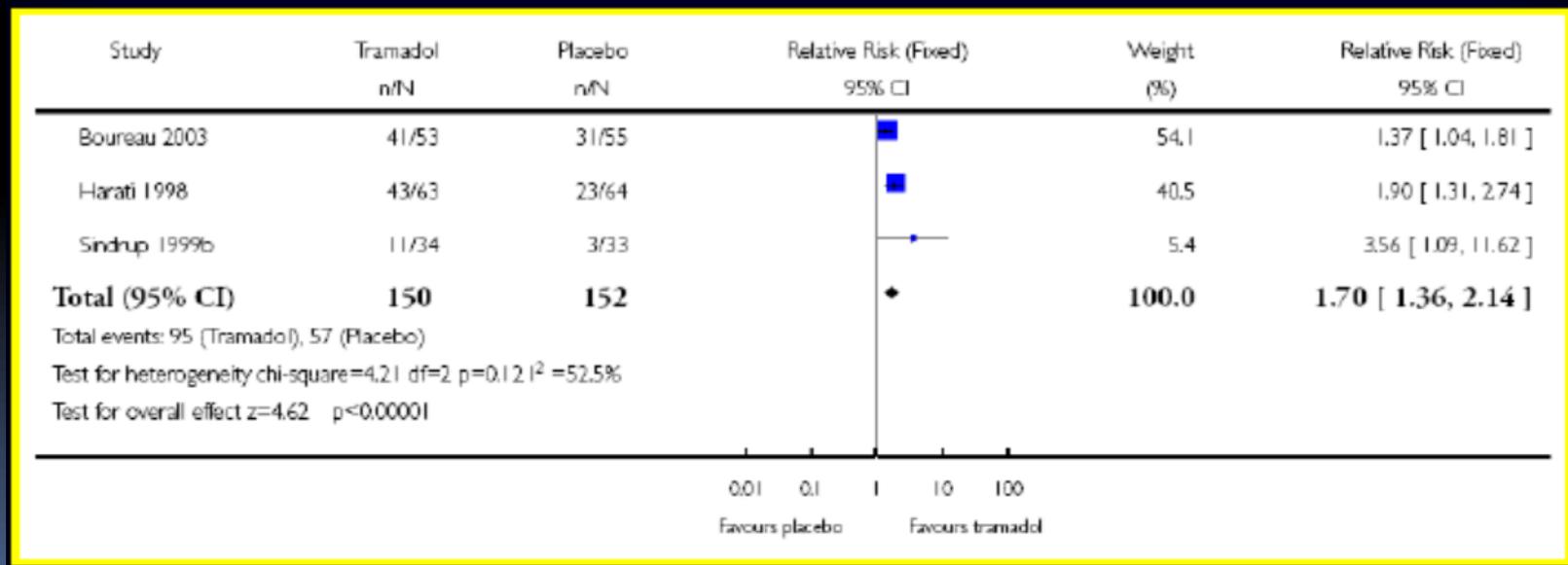


Farmaci per il dolore neuropatico

■ Farmaci Oppioidi:

Tramadolo:

- Tramadolo è uno dei farmaci oppiacei più utilizzati nel dolore neuropatico.
- Facilità di somministrazione e maneggevolezza del farmaco anche ad alte dosi



Farmaci per il dolore neuropatico

■ Farmaci Oppioidi:

Altri:

Table 9. Published Data for the Use of Opioids in Neuropathic Pain

Agent	Study	Evidence Level	Reference
Morphine	IV in multiple sclerosis	IIb	176
	IV in central pain	Ib	177
	Oral with gabapentin in PHN, PDN	Ib	178
Oxycodone	Oral—PHN	Ib	179
	Controlled release—PDN	Ib	180
	Controlled release—PDN	Ib	181
Hydromorphone	No studies		
Fentanyl	IV v diazepam	Ib	182
	Transdermal v placebo	IIa	157
	Transdermal v placebo	III	183
Buprenorphine	Intrathecal—phantom pain	III	84
	IV post thoracotomy (i)	IIb	85
	IV post thoracotomy (ii)	Ib	86
	Transdermal—neuropathic & nociceptive pain	III	87
	Transdermal—mixed neuropathic pain	III	23
	Transdermal—mixed neuropathic pain	Ib	124
	Transdermal—mixed neuropathic pain	Ib	126
Methadone	Oral—low dose	Ib	188
	Oral methadone/morphine ratio study	III	189

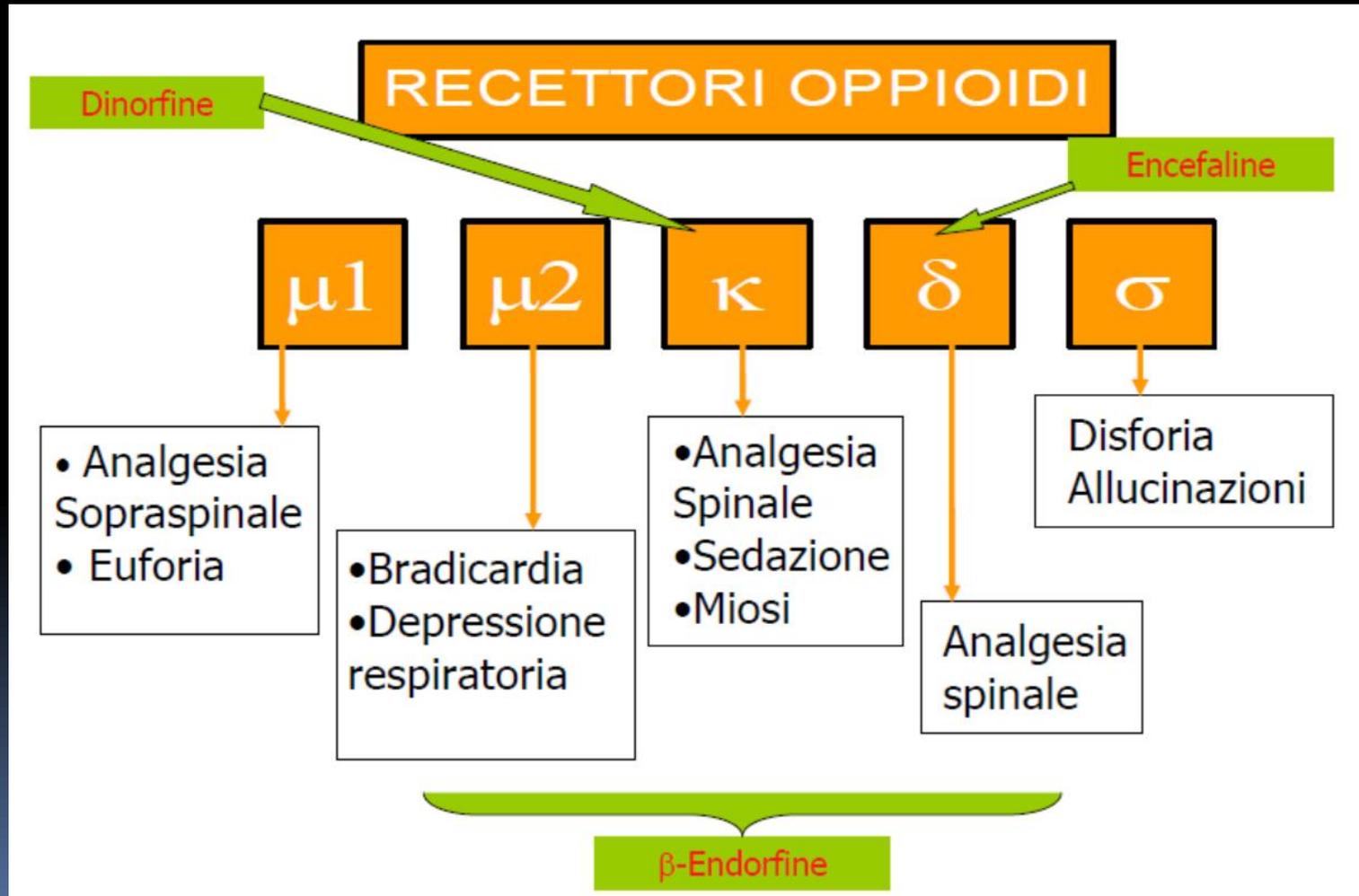
PHN, post-herpetic neuralgia; PDN, Painful diabetic neuropathy.

- Risultati positivi per Ossicodone in pz diabetici e con nevralgia post-erpetica
- Trial positivi anche per Metadone (PN) e Morfina (PHN) e Tapentadolo

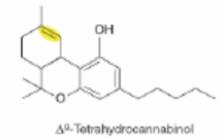
Farmaci per il dolore neuropatico

■ Farmaci Oppioidi:

- Tollerabilità:



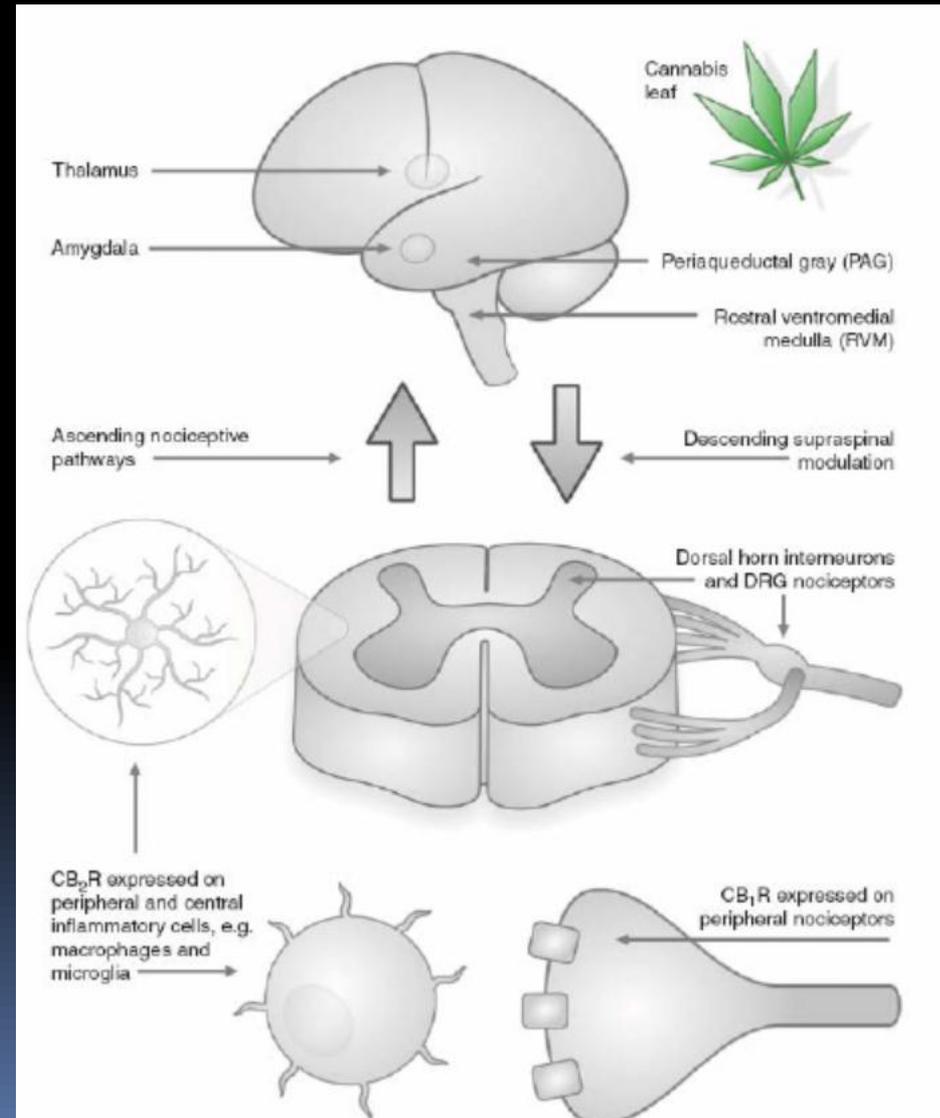
Farmaci per il dolore neuropatico



■ Farmaci

Cannabinoidi:

- Meccanismo: agiscono sui recettori cannabinoidi (CB₁R e CB₂R)
- **Recettori CB₁R**: si trovano a livello di SNC (ipotalamo, ippocampo, amigdala)
- **Recettori CB₂R**: cellule T del sistema immunitario, studi recenti → anche SNC



Farmaci per il dolore neuropatico



■ Farmaci ad azione locale:

Capsaicina

- Composto alcaloide , responsabile del sapore piccante del peperoncino
- Meccanismo: la somministrazione a bassa dose della sostanza(0,007%-0.012%) va a desensibilizzare i recettori TRPV₁ (espresso sia nella terminazione sensitiva che nel mastocita tissutale) → desensitizzazione del canale al Ca⁺⁺ (senza generare effetto pungente)
- Indicata nel dolore di origine nocicettiva

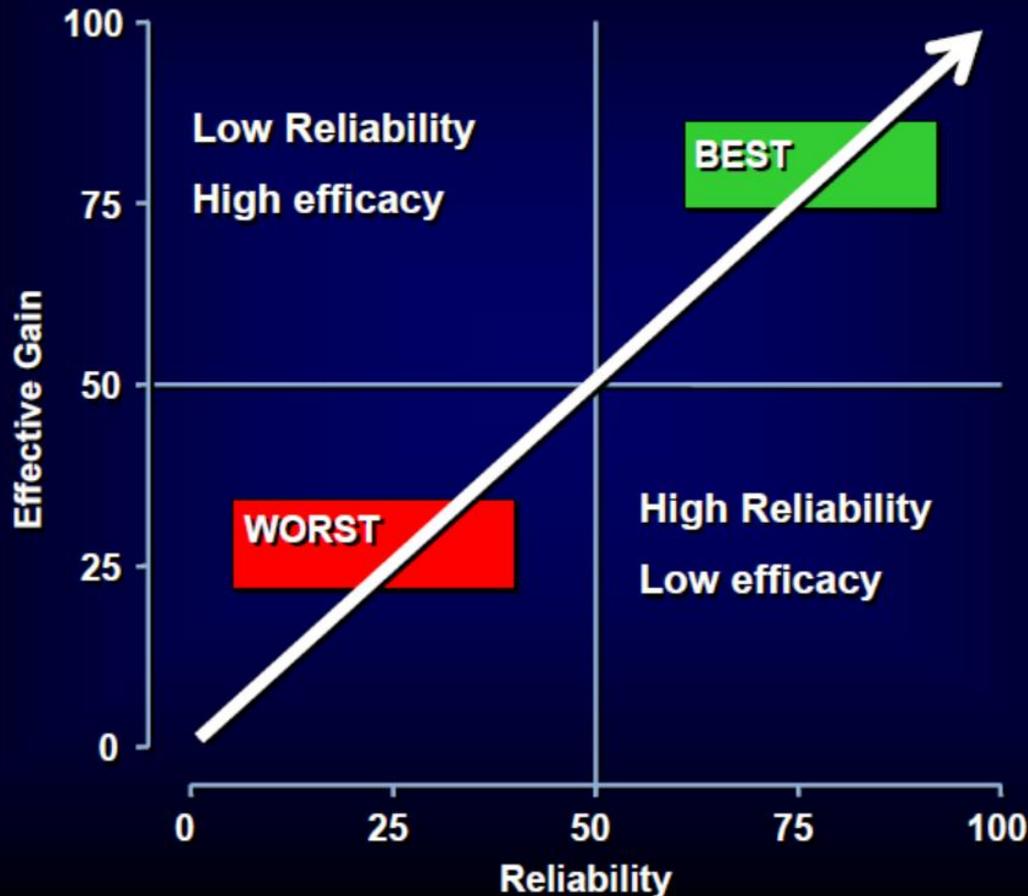
Lidocaina

- Farmaco anestetico locale, somministrato sotto forma di crema topica

Farmaci per il dolore neuropatico

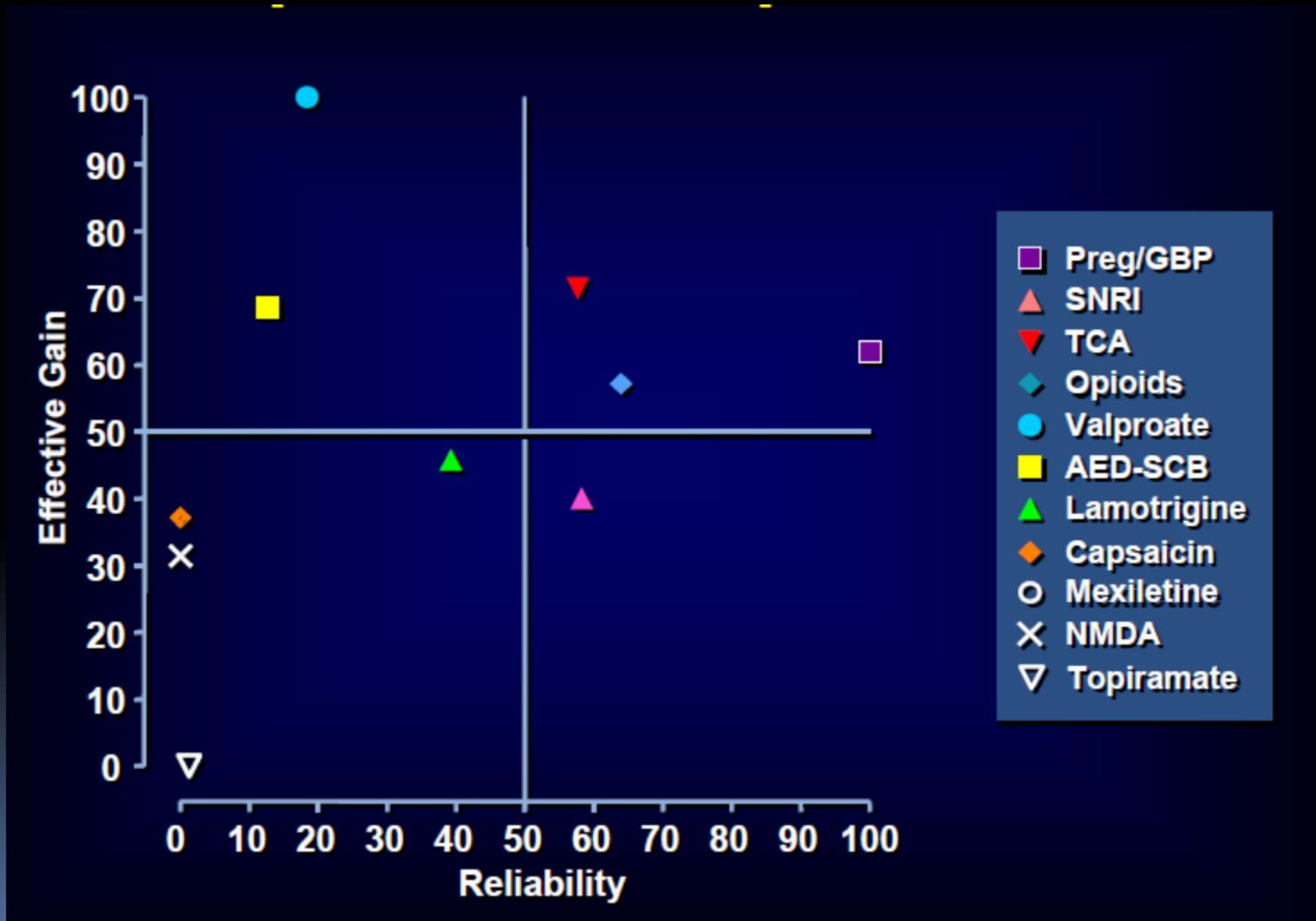
- Efficacia dei farmaci per il dolore neuropatico:

Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



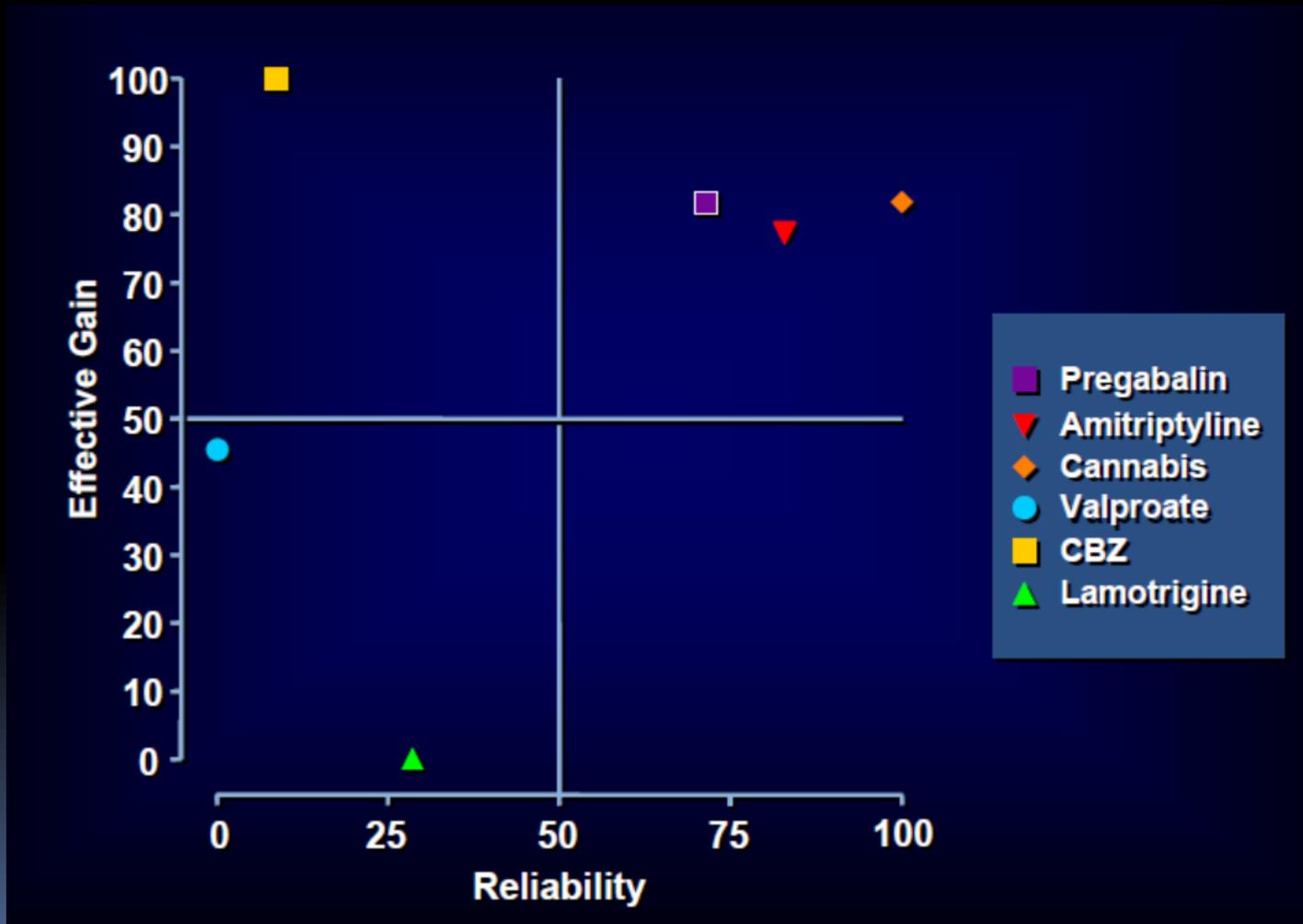
Farmaci per il dolore neuropatico

- Efficacia dei farmaci per il dolore neuropatico periferico:



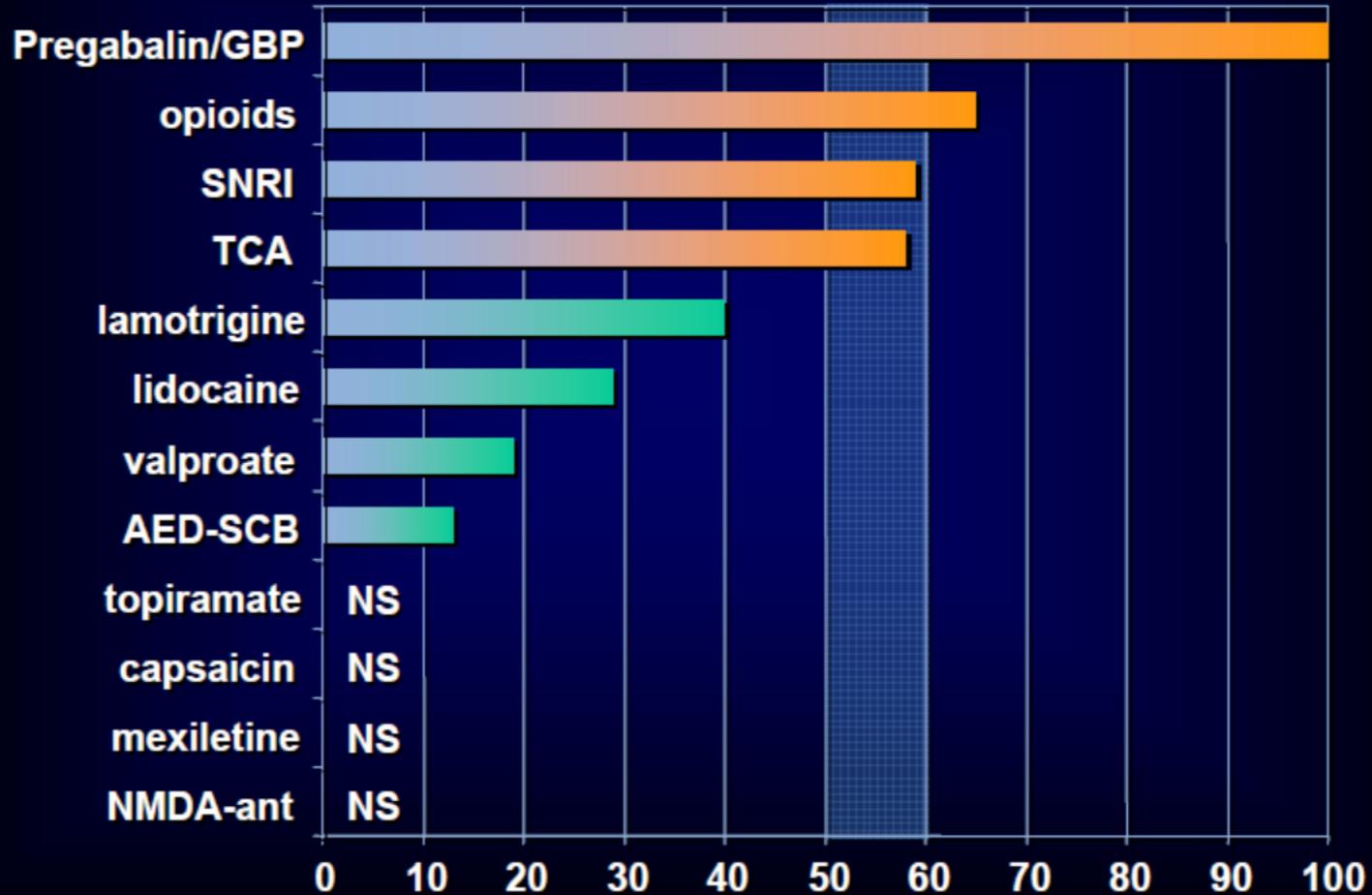
Farmaci per il dolore neuropatico

- Efficacia dei farmaci per il dolore neuropatico centrale:



Farmaci per il dolore neuropatico

- Efficacia dei farmaci per il dolore neuropatico:



Farmaci per il dolore neuropatico

■ Evidenze dei farmaci per dolore neuropatico:

Farmaci ad alta evidenza

Pregabalina/GBP
Periferico e Centrale

TCA
Periferico e Centrale

Oppioidi
Periferico

Cannabinoidi
Centrale

SNRI
Periferico

AED-SCB
Nevralgia trigemino

Farmaci inefficaci o con insufficiente evidenza

Fentanyl cerotto
Nessun trial ufficiale

Topiramato
Inefficace nel Periferico

SSRI
Inefficaci nel Periferico

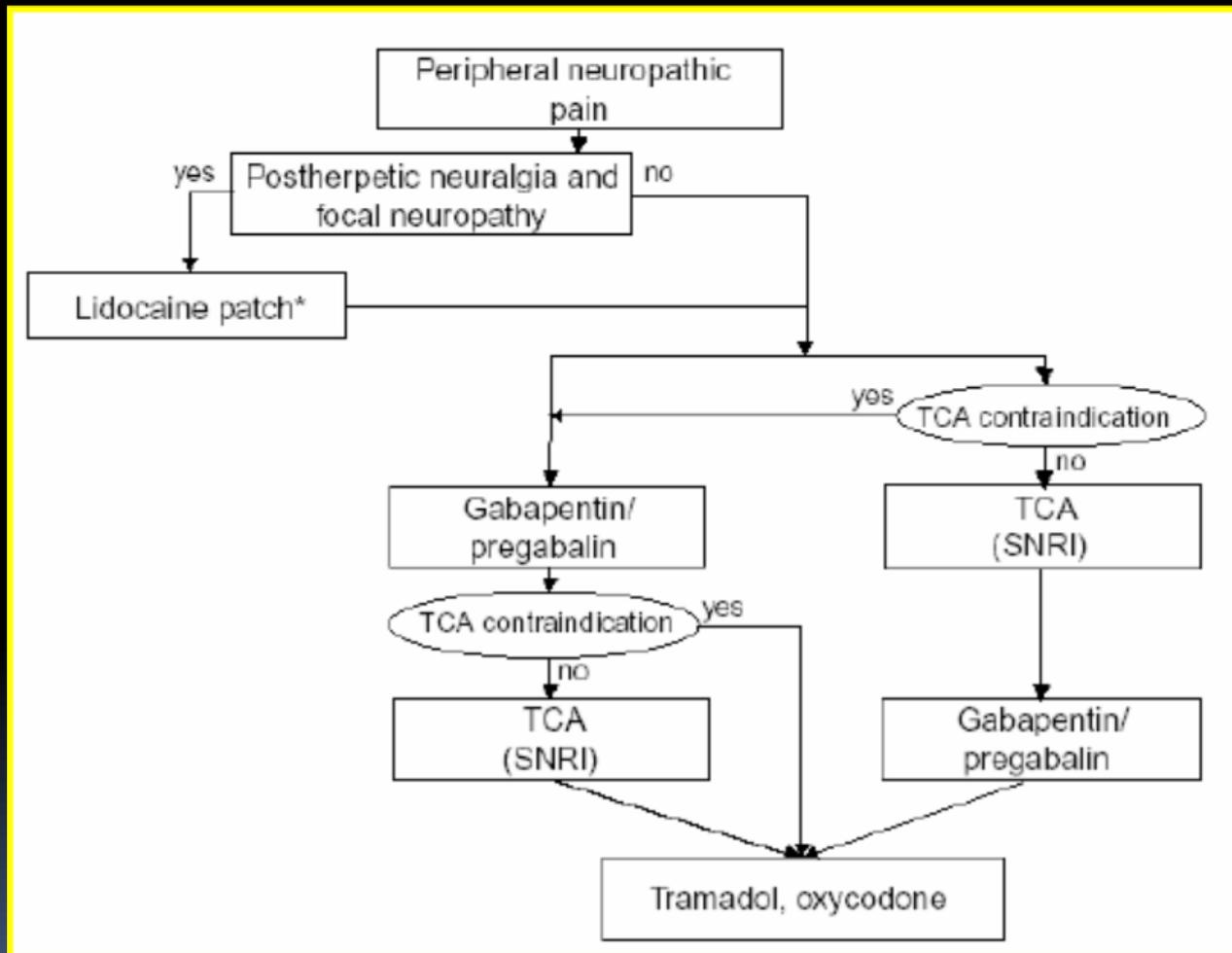
Antagonisti NMDA
Inefficaci nel Periferico

Mexiletina
Inefficace in tutto

Capsaicina
Insufficiente evidenza

Farmaci per il dolore neuropatico

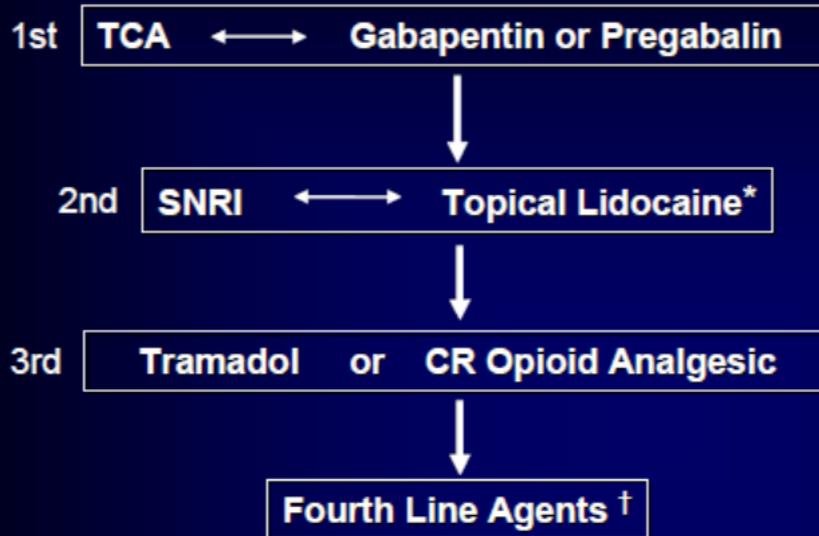
- Algoritmo terapeutico:



Farmaci per il dolore neuropatico

■ Algoritmo terapeutico:

Canadian Pain Society guidelines



Add additional agents sequentially if partial but inadequate pain relief ‡

* 5% gel or cream - useful for focal neuropathy such as postherpetic neuralgia. Lidocaine patch not available in Canada.

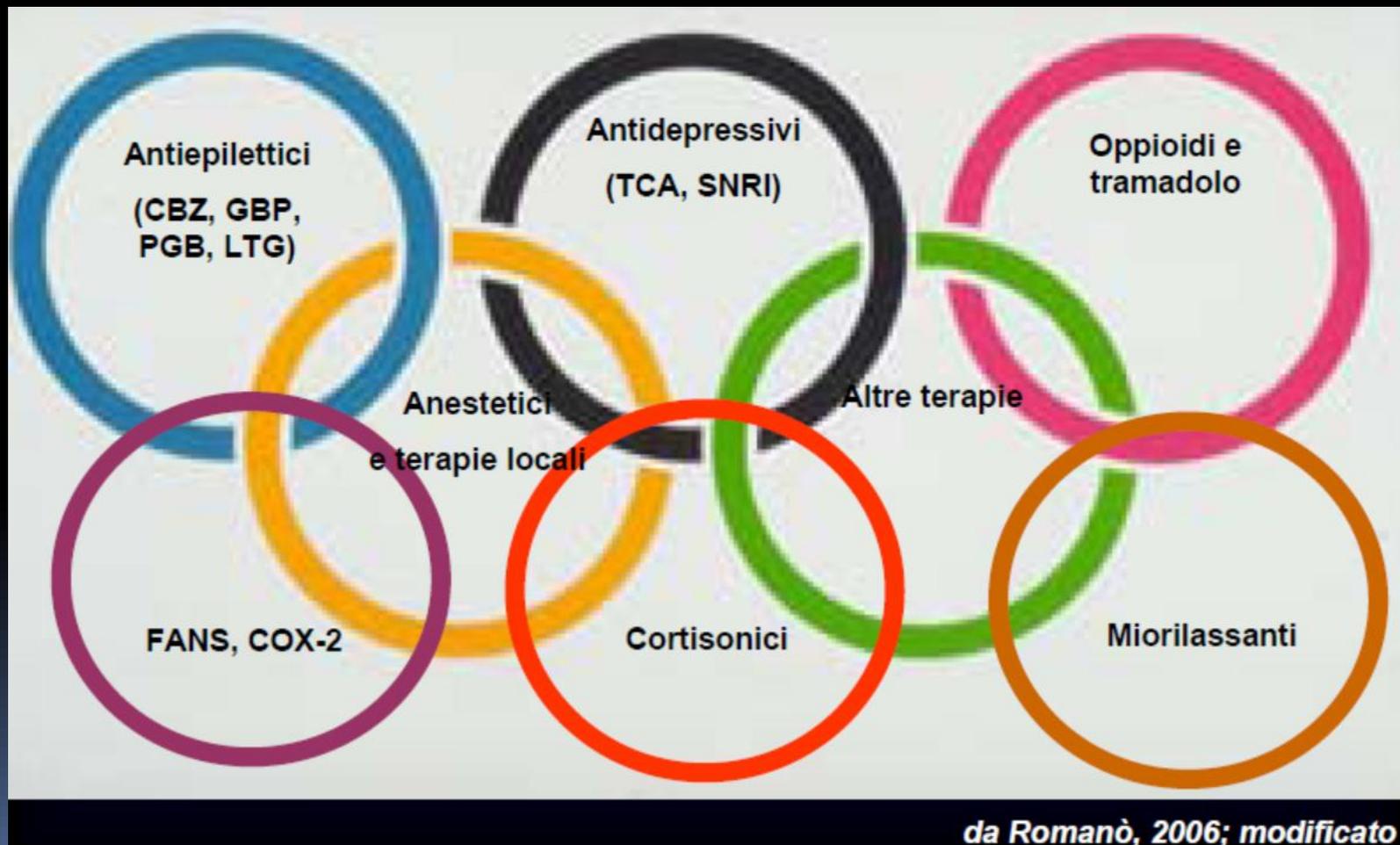
† e.g. Cannabinoids, methadone, lamotrigine, topiramate, valproic acid.

‡ Do not add SNRI to TCA

SNRI: serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant; CR: controlled-release

Farmaci per il dolore neuropatico

- Possibili associazioni nei dolori misti:



FINE

Grazie per l'attenzione