

SERIE EDITORIALE

# **Disease** **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

## **Duloxetina, gabapentin, pregabalin: sappiamo come prescriverli nel dolore?**

**Per una corretta applicazione  
in Medicina Generale della Nota 4 AIFA**

---

a cura di

**Pierangelo Lora Aprile e Giuseppe Ventriglia**

con la collaborazione di

**Cesare Bonezzi, Giorgio Cruccu, Guido Fanelli, Diego Fornasari**



SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Pierangelo Lora Aprile

Segretario Scientifico e Responsabile Nazionale, Area Medicina del Dolore e Cure Palliative, Società Italiana di Medicina Generale

Giuseppe Ventriglia

Responsabile Nazionale Area Formazione Società Italiana di Medicina Generale

Giorgio Cruccu

Direttore Dipartimento Scienze Neurologiche, Sapienza Università di Roma

Diego Fornasari

Professore Dipartimento Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano

Guido Fanelli

Ordinario Cattedra Anestesia e Animazione, Università di Parma; Presidente Commissione Ministeriale Nazionale Terapia del Dolore e Cure Palliative per lo sviluppo della Legge 38/2010

Cesare Bonezzi

Centro di Terapia del Dolore, Fondazione S. Maugeri, Pavia

© Copyright 2012 by Pacini Editore SpA – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore

Via A. Gherardesca 1

56121 Pisa

[www.pacineditore.it](http://www.pacineditore.it)

[info@pacineditore.it](mailto:info@pacineditore.it)

*Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo non condizionato di Pfizer Italia

Omaggio per i Signori Medici

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)



# Indice

Prefazione <i>Guido Fanelli</i> .....	5
Introduzione <i>Pierangelo Lora Aprile</i> .....	6
Cos'è un "dolore neuropatico" <i>Giorgio Cruccu</i> .....	8
Come riconoscere un dolore neuropatico in ambulatorio? <i>Cesare Bonezzi</i> .....	9
Introduzione .....	9
La valutazione "bedside" del paziente con dolore .....	9
Come applicare la Nota 4 (Ovvero quando duloxetina-gabapentin e pregabalin sono rimborsati dal SSN: un percorso guidato in 3 tappe) <i>Pierangelo Lora Aprile</i> .....	14
Prima tappa .....	14
Seconda tappa.....	15
Terza tappa .....	16
Indicazioni cliniche correlate all'applicazione della Nota 4 <i>Giorgio Cruccu</i> .....	18
Le radicolopatie da compressione .....	18
Nevralgia post-herpetica: quali farmaci sono appropriati.....	19
Neuropatie periferiche: polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose: neuropatia diabetica, associata a malattia neoplastica, da compressione/infiltrazione tumorale, post-radioterapia, post-chemioterapia .....	19
Nevralgia trigeminale .....	21
Dolore centrale: post-ictus, da lesione midollare .....	21
Sclerosi multipla .....	22
I farmaci della Nota 4 <i>Diego Fornasari</i> .....	23
Duloxetina .....	23
Gabapentin e pregabalin .....	24
Glossario .....	25

Il dolore persistente nell'ambito delle cure primarie, secondo una indagine condotta dall'OMS nel 1998 su 5.447 soggetti in 15 Centri del mondo, risulta avere una prevalenza del 20%.

L'indagine ISTAT sullo stato di salute degli italiani rileva che il 59,1% della popolazione italiana over 74 anni sente di stare "male" o "molto male" ed è indubbio che tale percezione può essere pesantemente condizionata dal dolore in considerazione che tra le prime dieci malattie croniche dichiarate, sei hanno a che fare con una sindrome algica.

Il progetto "Ospedale senza dolore" (nato con l'accordo tra il Ministro della Sanità, le Regioni e le Province autonome del 24 maggio 2001 con la finalità di offrire la realizzazione, a livello regionale, di progetti finalizzati al miglioramento del processo assistenziale rivolto in maniera specifica al controllo del dolore) non ha prodotto i risultati attesi.

Questi sono stati i motivi per cui la Commissione Ministeriale Cure Palliative e Terapia del dolore, che ho l'onore di presiedere, ha dato ampio supporto all'emanazione della legge 38/2010, la cui portata, a distanza di ormai due anni, non è ancora stata pienamente compresa. La forza di questa legge è contenuta nell'art. 1 che recita *"la presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore"*.

Ed è per garantire questo diritto che Stato e Regioni si sono impegnati a sottoscrivere un documento, risultato di un percorso complesso di confronto tra tecnici rappresentanti del mondo professionale, delle società scientifiche e del mondo delle organizzazioni non-profit, finalizzato a definire i requisiti e le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento delle strutture di Cure Palliative e di Terapia del Dolore. Tale documento, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale il 25 luglio 2012, conclude la serie di documenti attuativi della Legge e sancisce di fatto l'avvio di quelle profonde riforme strutturali necessarie al Sistema Sanitario per poter mantenere fede a quella tutela del diritto che ha ogni cittadino italiano, di qualsiasi età, sesso, censo, di ricevere sollievo alla sua sofferenza.

Nella stessa legge 38 e di conseguenza nel docu-

mento di intesa Stato-Regioni vi è ampio riferimento al comparto delle Cure Primarie e al ruolo del medico di medicina generale (MMG). In entrambe le Reti (Cure Palliative e Terapia del dolore) il medico di famiglia deve esercitare appieno il ruolo di *gate-keeper* diventando un nodo portante della Rete. L'organizzazione della Rete dei Centri Specialistici in Hub e Spoke deve poter contare su una Medicina Generale matura ed evoluta che si prenda carico dei malati con dolore e, come si afferma nel documento di intesa, conosca e applichi i Percorsi Diagnostico-Terapeutici e Riabilitativi (PDTA-Dolore). In particolare il MMG *"deve essere in grado di effettuare una diagnosi del tipo di dolore, utilizzando semplici strumenti disponibili in ogni ambulatorio, misurarne la intensità e l'impatto sulla qualità di vita, registrando in cartella il dato, come previsto dall'Art. 7 della legge 38/2010, e impostare la terapia"*. Inoltre, continua il documento, *"nelle forme di Aggregazioni Funzionali previste dagli accordi collettivi con la Medicina Generale, sono garantite le competenze in Terapia del Dolore necessarie ad assicurare la continuità della gestione"*.

Da questa premessa si evince come tutta la Rete di Terapia del Dolore confidi nella tenuta del "nodo" della Medicina Generale e ciò significa soprattutto comportamento appropriato, saper coniugare efficacia ed efficienza sia nella diagnosi sia nella terapia. Questo manuale, redatto da esperti nella terapia del dolore, è pensato per il MMG (quindi pensando alla casistica che frequentemente si presenta nei suoi ambulatori) e tocca un tema "spinoso" e di per sé difficile per gli stessi specialisti, ovvero la scelta appropriata dei farmaci nel dolore neuropatico.

L'Agenzia Nazionale sui farmaci (AIFA) ha da tempo emanato una disposizione specifica per guidare il medico a un uso appropriato di alcuni farmaci per il dolore neuropatico. Tuttavia la maggior parte dei medici non ha competenze approfondite per comprenderne appieno le raccomandazioni ivi riportate. Un plauso quindi alla SIMG e agli autori per il loro sforzo formativo ed editoriale, necessario a puntualizzare lo stato dell'arte nel difficile campo di approccio terapeutico al dolore neuropatico.

# Introduzione

Pierangelo Lora Aprile



I cambiamenti demografici, epidemiologici, socio-economici, tecnologici e culturali in atto, l'evoluzione rapida e decisa del comparto ospedaliero verso l'alta intensità, l'alta specializzazione e l'elevata complessità, determinano variazioni a ricaduta sia nelle modalità di interfaccia che sulla organizzazione sanitaria della sanità territoriale e impongono di adeguare il Sistema Sanitario Nazionale per renderlo coerente con le nuove realtà oggi prevalenti. Parte integrante di questo adeguamento è una profonda ristrutturazione della Medicina del Territorio. L'obiettivo è la trasformazione strutturale del sistema della Medicina Generale da comparto residuale a comparto leader delle cure primarie e l'integrazione con gli altri livelli del comparto. La recente ristrutturazione delle Cure Primarie proposto dal Ministro della Salute Balduzzi va esattamente in questo senso.

È ovvio che alla base della re-ingegnerizzazione del comparto deve stare una visione funzionale, lucidamente fondata su principi e regole di efficienza allocativa (le cure primarie consentono la liberazione di risorse specialistiche) di efficienza organizzativa ed erogativi (le cure primarie offrono servizi e cure dove si generano i bisogni ed evitano la dispersione dell'erogazione, causa di costi indiretti e sociali) e di efficienza clinica (una eccellente organizzazione dei processi di cura produce tassi di salute e *outcome* in grado di modificare in maniera sostanziale i profili di morbilità e mortalità delle patologie acute e croniche più frequenti. Il problema clinico "dolore" ha raggiunto proporzioni di assoluto rilievo in termini di sofferenza, disabilità, consumo di risorse sanitarie e sociali, impatto sui servizi di cure primarie e specialistiche ed è attualmente un problema di salute pubblica considerato prioritario. Peraltro proprio nell'approccio al controllo del dolore cronico vi sono oggi a disposizione molti farmaci e tecnologie anche molto costose ed è perciò indispensabile disporre di una "buona bussola" per la scelta giusta. Il Progetto Ministeriale per le Cure Palliative e la Terapia del Dolore, alla cui progettazione e realizzazione ha partecipato la Società Italiana di Medicina Generale, con la legge 38/2010 prima e con il recentissimo documento d'intesa sui criteri di accreditamento tra Stato e Regioni del 25 luglio 2012

mira ad assegnare al MMG un nodo fondamentale della Rete di Terapia del Dolore.

Nel caso in cui il paziente è portatore di dolore cronico, emergono criticità che riguardano innanzi tutto l'ambito definitorio. Non si tratta di un problema relativo solo a necessità di tipo tassonomico/nosologico, ma soprattutto a necessità di definire il dolore cronico in Medicina Generale in relazione al Percorso di Diagnosi e Terapia. È necessario infatti, come per tutti i pazienti portatori di cronicità, superare la logica della assistenza "a prestazione" ed elaborare un "percorso" caratterizzato dal livello di complessità, potenzialmente destinato a durare nel tempo, organizzato in modo da garantire una gestione integrata tra il comparto delle Cure Primarie e Specialistiche in una logica di continuità delle cure (PDT-Dolore). Elementi essenziali per la gestione integrata sono l'identificazione dei pazienti con dolore cronico e la tipizzazione del dolore che consente un approccio terapeutico di tipo farmacologico appropriato.

Nel 2008 la SIMG ha pubblicato un documento di indirizzo che ha rappresentato la sintesi delle attività di analisi, ricerca, formazione e confronto con la Medicina Specialistica del Dolore. Attraverso una metodologia innovativa, descritta nelle sue diverse fasi nel documento, un ristretto gruppo di lavoro interdisciplinare ha elaborato una bozza che si è evoluta arricchendosi del contributo di un panel di esperti, rappresentanti di società scientifiche, associazioni di pazienti e istituzioni autorevoli. Il risultato è stato apprezzato in seno alla Commissione Ministeriale Cure Palliative e Terapia del Dolore tanto che il gruppo di lavoro nominato con lo scopo di scrivere il PDT-Dolore ne ha tenuto in debito conto nel produrre un volume, pubblicato e distribuito ai MMG, che ha costituito la base formativa per il Corso di Formazione Sperimentale a gruppi di MMG in alcune regioni italiane.

Una delle maggiori criticità trovate durante questi corsi e soprattutto in quelli successivi, proposti in altre regioni italiane dalla SIMG in cui era previsto un percorso di audit, è stata la definizione diagnostica del tipo di dolore (neuropatico/nocicettivo) e la scelta dei farmaci antalgici in rapporto alle indicazioni e raccomandazioni internazionali.

L'introduzione da parte dell'Agenzia Nazionale sui Farmaci della Nota 4 per l'uso appropriato dei farmaci e soprattutto la sua ultima revisione (determinazione AIFA luglio 2008) ha senza dubbio contribuito a migliorare l'appropriatezza d'uso di duloxetina, gabapentin e pregabalin da parte del MMG nel controllo del dolore. Tuttavia se risultano chiare le indicazioni relative alle patologie per cui è ammessa la rimborsabilità, non altrettanto chiare risultano invece le definizioni diagnostiche di alcune patologie riportate nella nota.

La SIMG ha quindi ritenuto utile e necessaria un'ampia condivisione da parte di esperti di alcuni criteri e procedure diagnostiche per la identificazione delle patologie oggetto della nota e la

elaborazione di un algoritmo guida, di facile applicazione, che permetta al MMG un corretto orientamento.

Questo manuale contiene alcuni aspetti generali di approccio al dolore neuropatico e ai farmaci utilizzati, la sintesi del metodo diagnostico per accertare la presenza di dolore neuropatico contenuto nel volume ministeriale distribuito ai MMG e infine un percorso a tappe in cui il lettore sarà guidato, speriamo agevolmente, alla scelta coerente dei farmaci della Nota 4 in regime di rimborsabilità.

Si raccomanda la lettura della parte generale, premessa indispensabile per comprendere la Flow-Chart, che sarà fruibile nel contempo come applicazione per Smartphone con il nome di SIMG-Nota 4.

---

# Cos'è un “dolore neuropatico”



**Giorgio Cruccu**

Pare opportuno spiegare preliminarmente che tra i dolori cronici possiamo distinguere due fondamentali tipi di dolore: il dolore nocicettivo e il dolore neuropatico. A questi si possono aggiungere altri due tipi, poco frequenti, denominati psicogenico e idiopatico. Negli ultimi anni si è aggiunto anche il tipo “misto” che più che un “tipo” di dolore identifica un quadro clinico, causato da un'unica patologia, con le caratteristiche dei due dolori nocicettivo e neuropatico. Sono sostenuti da meccanismi fisiopatologici diversi, difficili da separare e quantificare, ponendo quindi non poche difficoltà nell'impostazione del trattamento. Gli esempi più comuni sono rappresentati da alcuni casi di dolore nel paziente con malattia neoplastica e di lombosciatalgia.

Il dolore nocicettivo è il dolore correttamente tradotto dai recettori dolorifici, in sostanza corrisponde ai più comuni dolori somatici e viscerali.

Il dolore neuropatico, secondo la più recente defi-

nizione approvata dalla IASP (*International Association for the Study of Pain*), è “qualunque dolore che sia conseguenza diretta di malattia o lesione del sistema somato-sensoriale, periferico o centrale”. La prevalenza del dolore neuropatico nella popolazione generale, secondo le più recenti e attendibili stime, è del 6-7%.

Nelle patologie primitivamente neurologiche, la frequenza del dolore neuropatico è massima nelle neuropatie periferiche e nelle lesioni del midollo spinale, poi progressivamente si riduce fino a diventare rarissimo nelle lesioni della corteccia cerebrale.

Per quanto riguarda il dolore psicogenico ci si riferisce a un dolore interamente generato da disturbi psichici. Ben diverso è il ruolo dei disturbi psicologici connessi al dolore e al suo perdurare. Il termine idiopatico indica invece quei casi in cui non è identificabile in base alle attuali conoscenze scientifiche un preciso meccanismo patogenetico.

# Come riconoscere un dolore neuropatico in ambulatorio?

Cesare Bonezzi

## Introduzione

Molto è stato scritto a riguardo della valutazione clinica del paziente con dolore. Gli aspetti semantici del dolore e la sua intensità percepita hanno rappresentato per molti anni gli elementi fondamentali per la diagnosi, per la definizione di tipo di dolore (nocicettivo o neuropatico) e per la scelta terapeutica. Alcuni termini utilizzati dal malato (dolore urente, senso di anestesia ecc.) rappresentano ancor oggi indicatori ritenuti utili per la diagnosi differenziale tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico. I “questionari di valutazione del dolore neuropatico” si basano sui termini soggettivi che i pazienti utilizzano per descrivere il dolore. Solo in alcuni compaiono anche sintomi evocati come l'allodinia dinamica meccanica. La pratica clinica quotidiana ha però nel tempo dimostrato che la qualità del dolore percepito dal paziente e la sua intensità non sono così determinanti per la diagnosi. Poiché la scelta di un trattamento deve però essere sempre orientata al tipo di dolore e al meccanismo patogenetico che lo genera, è importante disporre di criteri diagnostici sempre più oggettivi e facilmente applicabili.

Nasce pertanto la necessità di impostare la valutazione clinica del paziente in un altro modo, passando dai descrittori del dolore ai sintomi e ai segni che il medico può ricercare durante la visita con strumenti semplici e non costosi.

Gli aspetti clinici più importanti sono:

- 1) il dolore neuropatico si manifesta nel territorio di innervazione di un nervo periferico, di un plesso, di una radice spinale;
- 2) nel territorio interessato dal dolore si possono rilevare *sintomi negativi* e *sintomi positivi*; di questi ultimi alcuni possono essere correlati al danno tissutale, altri al coinvolgimento dei neuroni spinali.

## La valutazione “bedside” del paziente con dolore

### Prima manovra

**Obiettivo:** ipotizzare la presenza di un dolore neuropatico sulla base dell'estensione dell'area interessata dal dolore.

**Metodo:** disegnare l'area di dolore e confrontarla con le aree di innervazione di cordoni midollari, radici, plessi, nervi periferici.

**Note:** il primo passo di una valutazione “bedside” (ovvero “a letto del malato”) del paziente con dolore si basa sull'identificazione dell'intera area corporea in cui il paziente sente il dolore. Questa manovra si basa sul colloquio con il paziente il quale deve aiutare il medico a “disegnare” (letteralmente, con un pennarello) sulla superficie corporea l'area in cui avverte il dolore. Se possibile è opportuno identificare anche l'area in cui il dolore viene avvertito con la maggiore intensità, e che può estendersi all'intera area o solo a una sua parte.

### Seconda manovra

**Obiettivo:** approfondire l'ipotesi di dolore neuropatico ricercando i segnali indicativi di un possibile danno di fibre nervose.

**Metodo:** ricercare nell'ambito dell'area del dolore la presenza di segni deficit del sistema somato-sensoriale (sintomi negativi).

**Note:** “For a precise clinical evaluation, it is important to assess the patients in a standardized way. A sensory bedside examination should include the following qualities: touch, pinprick, pressure, cold, heat, vibration, temporal summation, and after-sensations”<sup>1</sup>. Per l'esame clinico in Medicina Generale abbiamo scelto di valutare i tre stimoli fondamentali: tattile, puntiforme (*pinprick*) e caldo, perché gli strumenti necessari sono facilmente disponibili: un batuffolo di cotone, una spilla da balia e una provetta contenente acqua calda. Gli stimoli applicati sono essenziali per l'identificazione, rispettivamente, dell'integrità delle fibre tattili, nocicettive mieliniche e nocicettive amieliniche.

Le linee guida per la valutazione del dolore neuropatico<sup>2</sup> riportano le tre tipologie di fibre del sistema somato-sensoriale (A-beta, A-delta e C) e gli stimoli utili per la loro identificazione (Tab. I).

In pratica, si consiglia di applicare, sulla superficie cutanea nell'area di dolore disegnata, i tre stimoli in successione (tattile, puntiforme e caldo), rilevando se esistano deficit sensoriali. È sempre opportuno ripetere le varie manovre per superare le eventuali difficoltà che possono insorgere nella relazione con

**TABELLA I.**Strumenti diagnostici per l'ipotesi di dolore neuropatico (Cruccu et al., 2011)<sup>3</sup>.

Fibre	Stimolo	Modalità di valutazione		
		Clinica	Quantitativa sensoriale	Strumentale
A-beta	Tatto	Batuffolo di cotone	Filamento di von Frey	Studio della conduzione nervosa (potenziali evocati sensitivi)
	Vibrazione	Diapason 128 Hz	Vibrometro	
A-delta	Stimolo puntorio	Graffetta da documenti o spilla da balia	Aghi "pesati"	Potenziali evocati laser
	Freddo	Thermoroller	Thermotest	Nessuno
C	Caldo	Thermoroller	Thermotest	Biopsia cutanea
	Brucciore (dolore urente)	Nessuno	Thermotest	

il paziente e nelle sue capacità di collaborazione. Il significato patologico (ossia un esame clinico indicativo di possibile dolore neuropatico) va dato alle perdite evidenti di sensibilità e non alle forme sfumate ("mi pare di sentirlo meno"... "è un po' meno caldo" e così via) o distribuite "a macchia di leopardo".

Nella pratica clinica quotidiana troviamo peraltro casi in cui non è facile identificare il danno di fibra pur essendo evidente la presenza di un dolore connesso a patologia neurologica. Ne sono esempio:

- 1) la nevralgia essenziale del trigemino;
- 2) le radicolopatie in fase acuta;
- 3) le plessopatie secondarie a interessamento neoplastico o ad altro processo estrinseco (es. endometriosi) in fase iniziale.

### Terza manovra

**Obiettivo:** identificare nel territorio di dolore la presenza di sintomi "positivi" (allodinie) indicativi di processi di sensibilizzazione dei nocicettori periferici o dei neuroni spinali.

**Metodo:** applicazione di stimoli non dolorosi, come quello tattile (sfioramento della cute con un batuffolo di cotone o pennello) o quello ottenuto con altri stimoli meccanici lievi (*pinprick*, pressione digitale). Vedi Tabelle II e III.

Bisogna distinguere in base alla sede in cui gli stimoli vengono applicati.

#### 1) Presenza di lesioni cutanee (ferite, ustioni ecc.)

Lo stimolo meccanico (lieve tocco-pressione: allodinia statica) e lo stimolo caldo (< 45°C) nel territorio lesionato evocano dolore (allodinia primaria o meccanica statica) per il meccanismo della sensibilizzazione del nocicettore periferico.

Gli stimoli tattili (sfioramento: allodinia dinamica meccanica o allodinia secondaria) o puntiformi

nell'area circostante evocano dolore per il meccanismo della sensibilizzazione dei neuroni spinali

#### 2) Presenza di sofferenza neurologica (evidenziata dall'esame precedentemente effettuato e dal territorio di dolore)

Gli stimoli tattili (sfioramento o allodinia dinamica meccanica) nel territorio neurologico possono suscitare una sensazione disestesica di diversa intensità da interpretare come un meccanismo patogenetico connesso alla sofferenza delle fibre tattili (moltiplicazione d'impulsi). Questo fenomeno può talvolta rendere difficile la valutazione dei deficit delle sensibilità. È singolare come questo fenomeno si riduca significativamente con l'applicazione di una pressione sul nervo a monte della lesione (tourniquet).

Gli stimoli tattili (sfioramento o allodinia dinamica meccanica o allodinia secondaria) al di fuori del territorio neurologico possono invece essere correlati al fenomeno della sensibilizzazione spinale.

Si può verificare anche la possibilità che fibre danneggiate (in genere piccole fibre) possano liberare sostanze (ad es. *Nerve Growth Factor*, NGF) che a loro volta sensibilizzano i nocicettori di fibre nocicettive sane presenti nello stesso territorio. Si verifica la situazione in cui la lieve pressione può generare dolore (allodinia primaria) in alcune aree e contemporaneamente anche in aree circostanti (allodinia secondaria). Tale quadro si può riscontrare nella neuropatia post-herpetica e nelle lesioni nervose periferiche.

#### 3) Presenza di processo patologico somatico o viscerale nei tessuti sottostanti

Gli stimoli tattili (sfioramento o allodinia dinamica meccanica) nel territorio cutaneo sovrastante la lesione possono suscitare dolore per il fenomeno della sensibilizzazione spinale. Il dolore è evocabile

**TABELLA II.**Definizione e valutazione di segni e sintomi positivi e negativi nel dolore neuropatico (Arning, 2009) <sup>1</sup>.

Sintomi/ segni	Definizione	Valutazione, esame clinico	Risposta attesa patologica
<b>Segni e sintomi negativi</b>			
Ipoestesia	Sensazione ridotta per stimoli non dolorosi	Toccare la cute con un pennello, con batuffolo di cotone o con una garza	Percezione ridotta, sensazione di cute addormentata
Pall-Ipoestesia	Sensazione ridotta alla vibrazione	Applicare il diapason in corrispondenza di un'articolazione o di un osso	Percezione ridotta
Ipoalgesia	Sensazione ridotta a uno stimolo doloroso	Pungere la cute con un singolo stimolo appuntito	Percezione ridotta, sensazione di addormentamento
Ipoestesia termica	Sensazione ridotta a uno stimolo termico caldo o freddo	Appoggiare alla cute un oggetto freddo a 10°C (roller metallico, provetta di vetro con acqua, acetone) o un oggetto caldo a 45°C (roller caldo o provetta di vetro con acqua)	Percezione ridotta
<b>Sensazione dolorosa spontanea</b>			
Parestesia	Sensazione continua non dolorosa (formiche che camminano)	Grado di intensità (0-10), area in cm <sup>2</sup>	–
Dolore parossistico	Dolore di pochi secondi come una scarica elettrica	Numero/tempo, grado di intensità 0-10, soglia di stimolazione	–
Dolore superficiale	Sensazione dolorosa superficiale continua spesso di carattere urente	Grado di intensità, area in cm <sup>2</sup>	–
<b>Dolore evocato</b>			
Allodinia meccanica dinamica	Stimolo lieve non doloroso in movimento sulla cute	Sfiorare la cute con un pennello, un batuffolo di cotone, una garza	Dolore rapido urente superficiale. Presente nella zona primaria colpita che interessa anche la cute sana circostante (zona secondaria)
Allodinia meccanica statica	Dolore evocato da uno stimolo pressorio statico non doloroso applicato alla cute	Lieve pressione meccanica manuale sulla cute	Dolore sordo. Presente in un'area (lesionata o sensibilizzata) dove sono presenti i terminali nervosi afferenti (zona primaria)
Iperalgesia meccanica puntoria	Dolore evocato da uno stimolo puntiforme non doloroso	Applicare manualmente alla cute uno stimolo puntiforme (spilla da balia, oggetto appuntito, filamento di von Frey)	Dolore rapido superficiale. Presente nell'area primaria lesionata che si estende anche all'area sana circostante (area secondaria)
Sommazione temporale	L'applicazione ripetuta di uno stimolo nocivo sempre uguale viene percepita come una sensazione dolorosa sempre più intensa ( <i>wind-up</i> )	Pungere la cute con una punta smussa a intervalli inferiori a 3 secondi per 30 secondi	Dolore superficiale acuto di intensità crescente
Allodinia al freddo	Dolore evocato da uno stimolo freddo non doloroso	Toccare la cute con un oggetto portato alla temperatura 20°C (roller metallico, bicchiere d'acqua). Controllo con oggetto a temperatura cutanea	Sensazione dolorosa spesso urente. Presente nell'area lesionata o sensibilizzata (area primaria)
Allodinia al caldo	Dolore evocato da uno stimolo caldo non doloroso	Toccare la cute con un oggetto alla temperatura di 45°C (roller metallico, bicchiere d'acqua). Controllo con oggetto a temperatura cutanea	Sensazione dolorosa urente. Presente nell'area lesionata (area primaria)
Allodinia somatica meccanica profonda	Dolore evocato da una pressione non dolorosa sui tessuti somatici profondi	Pressione lieve sui muscoli o articolazioni	Dolore profondo nei muscoli e articolazioni

**TABELLA III.**

Il dolore evocato (Baron, 2010) <sup>7</sup>.

<b>Dolore evocato</b>			
Allodinia dinamica meccanica	Dolore evocato da uno stimolo non doloroso indotto sfiorando lievemente la cute	Sfiorare la cute con un pennello, un batuffolo di cotone o una garza	Dolore pungente superficiale presente nell'area primaria di lesione ma che interessa anche la cute sana (area secondaria)
Iperalgesia statica meccanica	Dolore evocato da una lieve pressione statica sulla cute	Applicare manualmente una lieve pressione sulla cute	Dolore sordo presente in un'area lesionata e sensibilizzata (area primaria)
Iperalgesia meccanica puntoria (pin-prick)	Dolore evocato da uno stimolo puntorio normalmente non doloroso	Pungere la cute con una punta smussa o con filamento di von Frey	Dolore puntiforme superficiale presente sia nell'area primaria sia secondaria
Sommazione temporale	Dolore progressivamente crescente ( <i>wind-up</i> ) evocato dall'applicazione di singoli stimoli dolorosi identici	Pungere la cute con uno stimolo puntiforme a intervallo inferiore a 3 secondi per 30 secondi	Dolore pungente superficiale di intensità crescente
Iperalgesia al freddo	Dolore evocato da uno stimolo freddo non doloroso	Toccare la cute con un oggetto a temperatura di 20 gradi (roller metallico, bicchiere di acqua, acetone). Per controllo toccare la cute con oggetto a temperatura cutanea	Sensazione dolorosa spesso urente presente nell'area principale lesionata
Iperalgesia al caldo	Dolore evocato da uno stimolo caldo non doloroso	Toccare la cute con un oggetto alla temperatura di 40°C (roller metallico, bicchiere d'acqua). Come controllo toccare la cute con un oggetto a temperatura cutanea	Sensazione dolorosa urente presente nell'area primaria
Iperalgesia meccanica somatica profonda	Dolore evocato da uno stimolo pressorio applicato ai tessuti profondi	Applicare una lieve pressione sulle articolazioni o sui muscoli	Dolore profondo alle articolazioni o ai muscoli

anche con stimoli meccanici pressori lievi ma non con lo stimolo caldo. L'area di allodinia dinamica meccanica non è necessariamente sovrastante il danno tissutale.

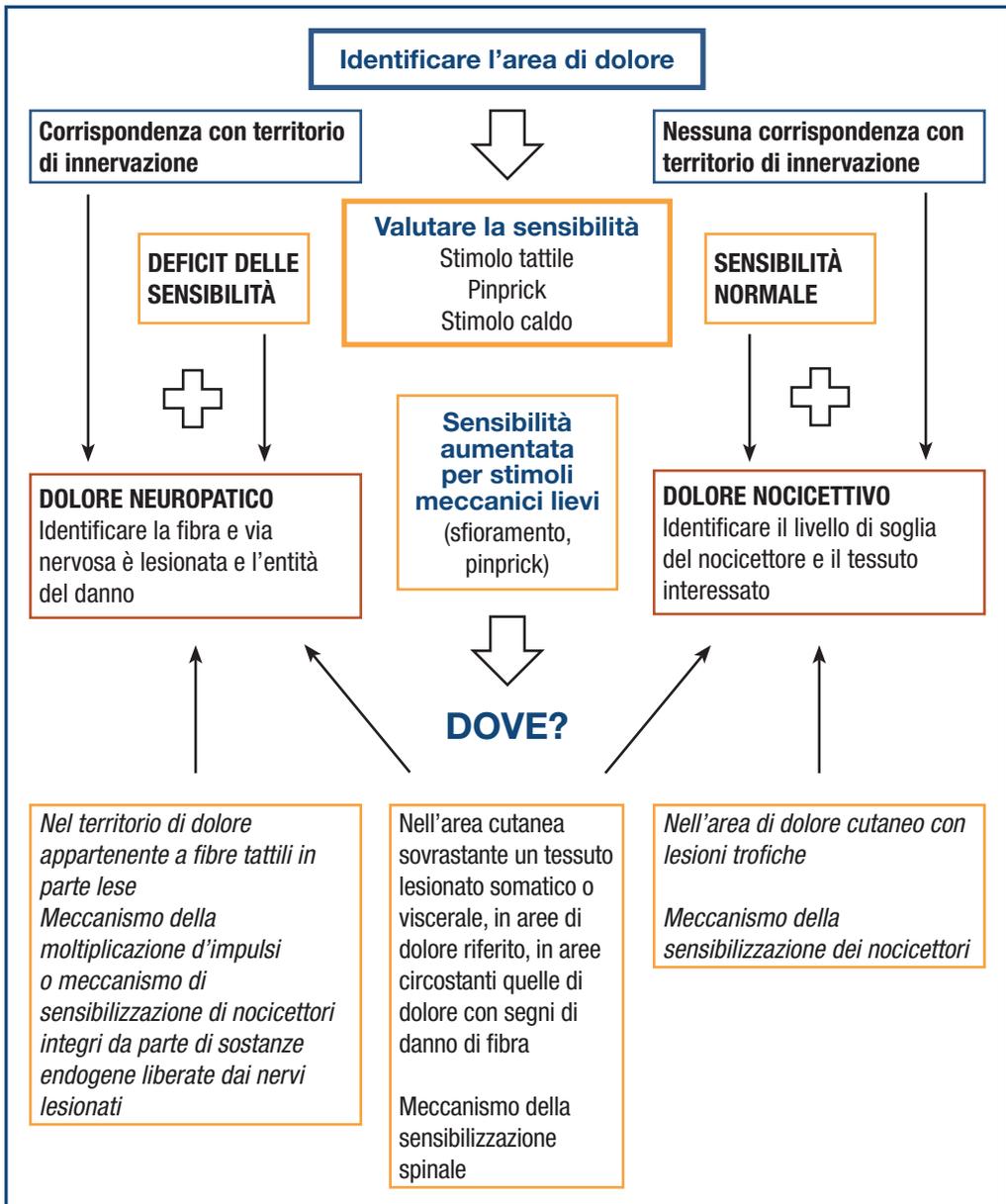
Gli stimoli pressori di diversa intensità possono evidenziare il meccanismo della sensibilizzazione dei nocicettori tissutali profondi (miofasciali, viscerali ecc.) sia per l'insorgenza di fenomeni secondari (contrazioni muscolari riflesse del dolore viscerale) sia per la presenza di processi infiammatori tissutali primitivi. Le patologie articolari e la eventuale condizione di sensibilizzazione dei nocicettori, possono essere valutate mediante induzione di movimenti attivi e passivi.

*È evidente che queste manovre ci consentono di porre l'ipotesi di tipo di dolore (nocicettivo o neuropatico), fanno sorgere il sospetto di una sensibi-*

*lizzazione dei neuroni spinali e ci informano che nel territorio lesionato la soglia del nocicettore è diminuita. Su queste informazioni è possibile impostare una terapia più mirata e sicuramente evitare inutili prescrizioni farmacologiche o terapia invasive.*

#### **Bibliografia**

- 1 Arning K, Baron R. *Evaluation of symptom heterogeneity in neuropathic pain using assessments of sensory functions.* Neurotherapeutics 2009;6:738-48.
- 2 Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment.* Pain 2011;152:14-27.
- 3 Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009.* Eur J Neurol 2010;17:1010-8.
- 4 Attal N, Bouhassira D, Baron R, et al. *Assessing*



Schema della visita per identificazione del tipo di dolore.

- 5 Backonja MM, Galer BS. *Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain.* Neurol Clin 1998;16:775-90.
- 6 Herr K. *Neuropathic pain: a guide to comprehensive assessment.* Pain Manag Nurs 2004;5(4 Suppl 1):9-18.
- 7 Baron R, Binder A, Wasner G. *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment.* Lancet Neurol 2010;9:807-19.

# Come applicare la Nota 4

(Ovvero quando duloxetine-gabapentin e pregabalin sono rimborsati dal SSN: un percorso guidato in 3 tappe)



**Pierangelo Lora Aprile**

*“Le Note limitative prodotte dall’Agenzia Italiana del Farmaco sono uno strumento normativo volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali. Originariamente pensate come strumento di governo della spesa farmaceutica, le Note sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l’appropriatezza d’impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate. In questo senso, tra gli strumenti che regolano l’accesso ai farmaci, le Note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple. La revisione periodica delle Note risponde, quindi, appieno all’esigenza di aggiornare le limitazioni rispetto alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica. Nel corso del tempo, infatti, le Note hanno subito un’evoluzione nei contenuti e nelle finalità, sempre per tenere conto delle novità emerse sull’efficacia dei singoli farmaci o sulla presenza e frequenza di reazioni avverse”<sup>1</sup>.*

Questa premessa è doverosa per focalizzare i criteri che l’Agenzia regolatoria ha scelto per fissare i limiti della rimborsabilità dei farmaci in oggetto. Purtroppo, nello specifico caso della terapia farmacologica del dolore di tipo neuropatico, le cose non sono così semplici per una serie di dati oggettivi, peraltro riportati nel capitoletto “background” in premessa alla disposizione stessa. La definizione di dolore neuropatico è stata soggetta a molte revisioni e solo nel 2008 è stata universalmente riconosciuta quella proposta da Treede nel 2008 all’*International Association for the Study of Pain (IASP)* come “dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso”. L’identificazione del dolore neuropatico si è basata fino ad oggi su di un mix di condizioni che sono confondenti: denominatori comuni essenzialmente clinici: presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata

a persistenza per settimane, mesi o anni), risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi e antinfiammatori non steroidei significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici). Inoltre, riporta sempre AIFA nel suo documento: “Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L’approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatologico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell’ambito di sperimentazioni cliniche controllate”.

Con queste premesse è ben comprensibile la “confusione” dei medici (non solo quelli di Medicina Generale) nell’applicare criteri della Nota 4 che sono riferiti spesso a patologie di difficile diagnosi anche con l’ausilio di esami strumentali. Si propone pertanto un percorso guidato in dieci tappe sequenziali che il medico potrà valutare in caso di incertezza.

## Prima Tappa

Stabilire se vi sono le condizioni generali per applicare la Nota: il dolore è “grave” e “persistente”?

## Gravità del dolore

La Scala Analgesica OMS del 1986, rivista nel 1996, definisce nel dolore da cancro il dolore “grave” (o severo) quando la sua intensità supera il valore di 7 alla scala NRS (*Number Ratio Scale*). Vi sono a tutt’oggi molte perplessità della comunità scientifica nell’applicare a ogni tipo di dolore (esempio al Dolore Cronico di natura non oncologica) la Scala Analgesica. Il Board scientifico ha ritenuto che lo spirito della Legge evidenziasse più che l’intensità del dolore maggiore /uguale a 7, la non tollerabilità del dolore stesso. La Scala Numerica è una scala unidimensionale, ovvero misura con un numero una serie di fattori che possono influenzare il dolore, ma che possono differire dal grado di tollerabilità del dolore stesso. Un malato può riferire NRS = 6, ma ritenere il suo dolore perfettamente tollerabile, per

<sup>1</sup> AIFA - Agenzia Italiana del farmaco - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/note-aifa>

contro un dolore NRS = 4 in alcuni malati è ritenuto del tutto intollerabile perché interferisce in maniera importante sulle proprie attività. Da qui la necessità di adattare al singolo malato la raccomandazione AIFA di dolore “grave”. Il Board scientifico propone di prendere tre criteri di cui uno è di per sé sufficiente:

- NRS  $\geq 7$  (dolore grave) o “poco tollerabile”, a giudizio del paziente, o con interferenza a svolgere le proprie attività.

### **Durata del dolore**

Molto si è scritto su “Dolore Cronico e Persistente” cercando invano di identificare un criterio univoco (temporale o legato alla guarigione della malattia generante il dolore). Il Board scientifico propone di prendere tre criteri di cui uno è di per sé sufficiente:

- dolore persistente = dolore ancora presente (che persiste) quando è stata superata la fase acuta.

## **Seconda Tappa**

Stabilire se la patologia identificata prevede la rimborsabilità: gabapentin e pregabalin sono rimborsabili?

### **Neuralgia post-erpetica**

Se l'infezione erpetica si trova ancora in fase acuta (sono ancora presenti lesioni pustolose) sono indicati gli antivirali sistemici e gli steroidi, mentre non vi sono evidenze di efficacia di gabapentin e pregabalin (attenzione! la prescrizione è in ogni caso off-label, perché tali farmaci sono indicati per la polineuropatia post-erpetica). Se l'infezione è in fase post-acuta (guarigione delle pustole e persistenza delle aree ipercromiche) o cronica (dolore che persiste dopo la guarigione dall'infezione acuta) è necessario verificare se la neuralgia è clinicamente correlabile a infezione da herpes zoster e soprattutto se lo è topograficamente (disposizione metamERICA): in questi casi gabapentin e pregabalin sono farmaci appropriati e rimborsati con l'applicazione della Nota 4. Nel caso in cui non corrisponda il territorio di dolore con i metameri interessati dall'infezione gabapentin e pregabalin possono essere farmaci appropriati se il dolore è neuropatico (vedi capitolo sulla diagnosi), ma non è applicabile la Nota 4 per cui non sono rimborsabili.

### **Neuropatia associata a malattia neoplastica**

Debbono essere soddisfatte tre condizioni presenti tutte insieme: 1. deve esserci il dato anamnestico di neoplasia correlabile al dolore in atto; 2. deve esserci una documentazione radiologica e/o eco-

grafica che documenti la presenza del tumore; 3. debbono essere rilevati i segni di deficit (vedi diagnosi di dolore neuropatico) nel territorio del nervo interessato dal dolore. Nel caso in cui manchi solo l'ultimo criterio gabapentin e pregabalin possono essere indicati, ma non rimborsabili.

### **Dolore post ictus o da lesione midollare**

*Dolore post-ictus.* Due le condizioni per la rimborsabilità: 1. deve esserci il dato anamnestico di ictus; 2. il dolore deve essere compreso nel territorio del difetto sensitivo-termo-dolorifico prodotto dall'ictus. In questi casi gabapentin e pregabalin sono indicati e rimborsabili.

*Lesione midollare.* Due le condizioni per la rimborsabilità: 1. l'esame obiettivo è positivo per danno midollare focale (ad es. mielopatie post-traumatiche, da compressione discale, osteofitotica, sirringomielia) o danno midollare diffuso (mielopatia da HIV, da malattia degenerativa); 2. la diagnosi è confermata da una risonanza magnetica. In questi casi gabapentin e pregabalin sono rimborsati in caso contrario i farmaci possono essere indicati, ma non rimborsabili.

### **Polineuropatie, multilineuropatie, mononeuropatie dolorose**

Questo capitolo va letto con attenzione perché è fonte della maggior confusione tra i MMG (e non solo!). Si invita pertanto il lettore che desidera maggiori informazioni ad approfondire i capitoli specifici e soprattutto a valutare attentamente la nota del Box 1. Non verranno definiti invece i criteri di rimborsabilità dei farmaci in presenza di dolore associato a *sclerosi multipla*. La complessità correlata ai dolori associati alla sclerosi multipla (di tipo talvolta nocicettivo, talvolta neuropatico, talvolta con sindrome mista) richiede necessariamente che la diagnosi di dolore trattabile con gabapentin o pregabalin venga confermata dallo specialista. Per tutte le patologie di questo capitolo deve essere soddisfatto un criterio comune, ovvero *gabapentin e pregabalin sono rimborsabili solo se un trattamento con farmaci triciclici e carbamazepina è stato inefficace oppure se tale trattamento è controindicato*. Di seguito invece i criteri specifici per ogni tipo di poli/mononeuropatia.

### **Radicolopatie da compressione**

Si tratta di un dolore proiettato nel territorio di pertinenza metamERICA del nervo interessato (ad es. dolore che insorge per presenza di compressione su una radice). La Nota 4 recita: “Al momento non sono disponibili evidenze o analogie fisiopatologiche che giustificano la rimborsabilità dei farmaci

### BOX 1: Attenzione

#### Dolori nocicettivi di origine infiammatoria confusi con “lombosciatalgie” o “cervicobrachialgie”

È esperienza comune che dolori che si estendono agli arti spesso vengano diagnosticati come dolori di tipo “neuropatico”. È da ricordare che dolori cronici di origine infiammatoria possono dare luogo a dolori anche distanti dal luogo di insorgenza (esempio le sacro-ileiti in cui il dolore può essere riferito anche sotto al ginocchio). Si tratta in questi casi di dolori riferiti, dovuti al fenomeno dell’ipersensibilizzazione spinale. In questi casi la disposizione non è mai metamerica e il dolore non è neuroaptico. *I farmaci di riferimento sono gli antinfiammatori e gli steroidi per cui gabapentin e pregabalin non sono indicati (il loro uso è off label)* anche se, dato il loro meccanismo d’azione sulla pre-sinapsi potrebbe esserci un razionale farmacologico.

*in Nota 4”* per questo motivo gabapentin e pregabalin non sono rimborsabili. In presenza di segni/sintomi di componente neuropatica (EMEA), pur in assenza di evidenze specifiche, in considerazione del difficile discriminare tra dolore ancora di origine nocicettiva (prime fasi della compressione) da quello di origine neuropatica (fasi successive) e dalla possibile veloce evoluzione si ritiene di indicare come appropriati i farmaci gabapentin e pregabalin. Tali farmaci rientrano nelle indicazioni del farmaco (quindi on label), ma restano non rimborsati (esclusi dalla Nota 4).

#### Polineuropatia diffusa

Il dolore si presenta con distribuzione simmetrica distale dei disturbi sensitivi o sensitivo-motori (polineuropatie diabetiche, da intossicazioni professionali, da HIV, da farmaci, da polichemioterapia, infiammatorie tipo Guillain-Barré). La diagnosi etiologica è fatta con gli esami di laboratorio. La rimborsabilità è condizionata dalla presenza di due criteri: 1. l’esame obiettivo documenta un difetto della sensibilità, l’abolizione/riduzione dei riflessi profondi ± difetto di forza elementare; 2. l’esame elettro-neurografico è positivo. Solo se queste due condizioni sono soddisfatte gabapentin e pregabalin sono rimborsabili. Questo non vale per le polineuropatie diabetiche dolorose (vedi capitolo specifico).

#### Neuropatia focale

Il dolore si presenta con distribuzione variabile a seconda delle strutture nervose interessate (ad es. post-chirurgiche, post-radioterapia e post-traumatiche, da intrappolamento come nel tunnel carpale/tarsale e nella meralgia parestetica di Roth) oppure associate ad altra patologia (ad es. connettiviti, infettive, da accumulo, ecc.). In queste patologie esistono condizioni diverse:

- *neuralgie iatrogene*. Deve esserci il dato anamnestico di lesione chirurgica coerente con il dolore che corrisponde al territorio del nervo leso;
- *neuralgie post-radioterapia*. Deve esserci il dato

anamnestico di radioterapia (anche eseguita molti anni prima) e deve essere rilevabile un difetto sensitivo o sensitivo-motorio nel territorio nervoso corrispondente. Se non vi sono entrambe le condizioni gabapentin e pregabalin possono essere indicati, ma non rimborsabili;

- *neuropatie da intrappolamento*. Deve esserci un difetto sensitivo o sensitivo motorio nel territorio di un nervo periferico, ma la diagnosi deve essere confermata da un esame elettro-neurografico.

#### Terza tappa

Stabilire se la neuropatia nel soggetto diabetico prevede la rimborsabilità: duloxetina, gabapentin e pregabalin sono rimborsabili?

È bene seguire questi semplici passi per identificare se i farmaci in oggetto sono indicati e rimborsabili dal SSN.

Il primo passo, anche se sembra banale, è verificare che il malato abbia dolore. Solo in questo caso i farmaci antalgici sono appropriati! (vedi Box 2).

Il secondo passo è verificare se il dolore è di tipo neuropatico. Non tutti i dolori agli arti dei malati diabetici sono neuropatici! La diagnosi di dolore neuropatico può essere sospettata con l’esecuzione di un semplice esame obiettivo come descritto nel capitolo specifico.

L’esecuzione di un esame elettro-neuro-miografico è richiesta quale condizione per l’applicazione della Nota 4.

Tuttavia vi sono polineuropatie a carico delle piccole fibre mieliniche di tipo C in cui l’esame strumentale è completamente negativo. La polineuropatia delle piccole fibre C si diagnostica con l’esame obiettivo rilevando il deficit alla sensibilità termica (provetta di acqua calda a 42°C circa). In questo caso duloxetina, gabapentin e pregabalin sono indicati, ma non rimborsabili dal SSN secondo quanto riportato nella Nota 4.

Si rammenta come l’esecuzione dell’esame elettro-

neurografico (come del resto il test con il monofilamento e l'uso del diapason) siano importanti nello screening delle polineuropatie nel paziente diabetico per anticipare la diagnosi rispetto alla comparsa del dolore!

In sintesi, nel malato diabetico, si possono avere le seguenti condizioni:

- **dolore non neuropatico** (sistema somato-sensoriale integro alle prove di sensibilità ed elettro-

neurografia negativa). Duloxetina/gabapentin/pregabalin non rimborsabili;

- **dolore neuropatico** (rilevati segni di deficit del sistema somato-sensoriale con le prove di sensibilità, ma elettro-neuro-miografia negativa). Duloxetina/gabapentin/pregabalin non rimborsabili;
- **dolore neuropatico** (elettro-neuro-miografia positiva). Duloxetina/gabapentin/pregabalin rimborsabili.

#### **BOX 2: Attenzione** **Neuropatia diabetica e neuropatia diabetica dolorosa**

*La neuropatia diabetica* è una complicazione della malattia diabetica: la terapia più efficace è la stabilizzazione e l'ottimizzazione del controllo glicemico. Non vi è nessuna evidenza, in mancanza di dolore, sull'efficacia dei farmaci in oggetto.

*La neuropatia diabetica dolorosa* è una malattia a sé stante. Il controllo glicemico è sempre auspicabile, può migliorare il dolore rallentando il peggioramento, ma è inefficace sul controllo del sintomo. È necessario utilizzare farmaci per il dolore neuropatico (duloxetina, gabapentin, pregabalin) associati o meno a farmaci antalgici (paracetamolo, oppiacei).

# Indicazioni cliniche correlate all'applicazione della Nota 4

Giorgio Cruccu

## Le radicolopatie da compressione

### Il dolore lombare

La lombalgia, di per sé, è un dolore nocicettivo puro, che origina dai nocicettori tissutali presenti nelle diverse strutture della colonna vertebrale, dalle articolazioni e dai dischi intervertebrali dai legamenti ai muscoli paravertebrali, dalla dura madre e dalle radici spinali (nel perinervio). L'interessamento di queste strutture può generare dolore in regione lombare ma anche dolore riferito all'arto inferiore, evento che spesso è causa di errori diagnostici.

### La "sciatica"

La sciatica, invece, è un dolore proiettato (termine sovrapponibile a "irradiato") all'arto inferiore, è di origine ectopica (cioè "fuori dalle sedi naturali" rappresentate dai nocicettori) ossia nasce nelle fibre nervose presenti in una radice spinale coinvolta. Il coinvolgimento di una radice è prodotto dall'insulto meccanico esercitato da ernie discali o da becchi osteofitici nel forame intervertebrale. Il dolore conseguente all'interessamento delle radici spinali L4, L5 e S1 è percepito in aree sotto al ginocchio, ed è generalmente facile riconoscerne i territori (superficie mediale della gamba per L4, superficie laterale della gamba e dorso del piede per L5, superficie posteriore della gamba e pianta del piede per S1). È molto più difficile riconoscere i dolori causati dal coinvolgimento delle radici prossimali (L1-L3) perché si confondono facilmente con i dolori muscoloscheletrici all'inguine, all'anca, all'articolazione sacro-iliaca, al ginocchio. Nella diagnosi differenziale va tenuta in considerazione la caratteristica superficiale del dolore e delle parestesie.

In questi casi, che si presentano come eventi acuti, non sono presenti segni e sintomi neurologici "deficitari" sia nell'esame clinico, sia negli esami strumentali.

### La radicolopatia

La radicolopatia spondilogenetica si presenta allorché gli stessi insulti alla radice spinale che ne avevano prodotto l'infiammazione giungono a produrre un danno assonale, con conseguente degenerazione a valle. La sintomatologia e la diagnosi sono assai più semplici, perché anziché sulla capacità del

paziente di descrivere i territori dolenti ci si basa su precisi segni neurologici deficitari. Anche in questo caso il territorio corrisponde alla radice interessata. La modalità sensoriale che più ricalca esattamente i dermatomeri è quella termo-dolorifica, il cui deficit andrà cercato nei territori già descritti. Al deficit sensitivo si possono aggiungere la riduzione focale di un riflesso osteotendineo, il rotuleo o l'achilleo, o il deficit di forza nel mettersi sulle punte dei piedi (S1), nella flessione dorsale del piede (L5) o nell'estensione della gamba sulla coscia (L2-L4). Il dolore diventa costante e, oltre al dolore profondo con qualità tensiva o crampiforme, si associa quello superficiale, più spesso bruciante.

I tre quadri possono essere variamente mescolati. Da un punto di vista diagnostico è importante ricordare che la risonanza magnetica, da sola, è inutile, perché la frequenza con cui evidenzia protrusioni discali e altre alterazioni, del tutto asintomatiche, è assai elevata. Il paziente non può essere avviato all'intervento senza passare attraverso un'elettromiografia, peraltro assai sensibile e che può risultare alterata anche in assenza di deficit di forza clinicamente apprezzabili. Il criterio neurologico con cui si richiede il parere chirurgico, tuttavia, è la dimostrazione elettromiografica di fibrillazioni abbondanti, ovvero di una significativa perdita di fibre motorie in atto. A quel punto, con il livello radicolare ben identificato, diventa necessaria la risonanza magnetica per determinare cosa comprime la radice e la sua operabilità.

In tutti gli altri casi occorre riuscire a gestire il paziente.

In fase acuta è indicato un trattamento antinfiammatorio con corticosteroidi o farmaci antinfiammatori non steroidei, avendo cura di evitare le manovre che potrebbero stirare la radice.

Appena possibile il paziente dovrebbe essere avviato al nuoto e alla ginnastica posturale globale sotto la guida di un fisioterapista esperto.

Nel dolore cronico è fondamentale una terapia combinata in cui farmaci oppioidi, farmaci antinfiammatori, farmaci ad azione sui canali del sodio e del calcio, che agiscono sulle fibre o a livello sinaptico vengono prescritti in base al quadro clinico riscontrato e alle caratteristiche generali e psicologiche del paziente.

## **Nevralgia post-herpetica: quali farmaci sono appropriati**

Il virus varicella-zoster, acquisito dopo varicella più o meno manifesta, alberga nei neuroni sensitivi dei gangli spinali. In condizioni di immunosoppressione, o per cause ignote, si moltiplica in uno o raramente alcuni gangli spinali dello stesso lato del corpo. Discende lungo le fibre nervose sensitive fino alla cute, dove produce la classica eruzione zosteriana. Nei pazienti correttamente trattati e di età inferiore ai 60 anni, la probabilità che il dolore persista oltre il periodo dell'eruzione è minima. Nei pazienti ultra 60enni o che non abbiano subito assunto la terapia corretta il dolore può persistere a tempo indeterminato. Maggiore è l'età, maggiore la durata del dolore post-herpetico.

I neuroni sensitivi possono andare incontro a morte, degenerazione assonica o demielinizzazione, con in seguito processi di rigenerazione e rimielinizzazione. Sicché i pazienti con nevralgia postherpetica possono manifestare differenti quadri clinici e differenti sintomi. Vi può essere un'area di anestesia, o un'area di allodinia allo sfioramento, o entrambe nello stesso paziente. Il dolore può essere costante o parossistico, disestesico o a scarica, di diversa intensità ed estensione.

La diagnosi è elementare, si fonda sulla presenza di dolore e disturbi sensitivi sia negativi (deficit delle sensibilità) sia positivi (dolore e allodinia) in uno o più dermatomeri contigui, che erano stati sede dell'eruzione cutanea e che sono riconoscibili anche a distanza di tempo per il lungo persistere delle discromie cutanee. I dermatomeri più frequentemente interessati sono quelli toracici, in particolare mediotoracici, seguiti dalla branca oftalmica del trigemino, mentre sono assai più rari agli arti. Naturalmente problemi diagnostici potrebbero nascere nel caso di *zoster sine herpete*, ovvero senza una manifesta eruzione cutanea, ma si tratta di un'eventualità estremamente rara.

## **Neuropatie periferiche: polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose: neuropatia diabetica, associata a malattia neoplastica, da compressione/infiltrazione tumorale, post-radioterapia, post-chemioterapia**

Le neuropatie periferiche si classificano in focali (mono-neuropatie e multi-neuropatie) e diffuse (poli-neuropatie).

I sintomi delle malattie del sistema nervoso periferico possono essere sensitivi, motori e vegetativi.

Tradizionalmente, all'interno delle prime due categorie, si distinguono i sintomi positivi e i sintomi e segni negativi.

I *sintomi sensitivi negativi* consistono nell'ipoestesia (riduzione della sensibilità) e nell'anestesia (abolizione della sensibilità). Il danno delle fibre mieliniche di grosso calibro (fibre tattili e propriocettive A beta) si manifesta con i disturbi sensitivi deficitari coinvolgenti la sensibilità tattile, vibratoria, il senso di posizione e di movimento, con il conseguente sviluppo di atassia. I riflessi osteotendinei possono essere ridotti o aboliti. Il danno delle fibre mieliniche di piccolo calibro e delle fibre amieliniche (fibre A delta e C) si manifesta con i deficit sensitivi termodolorifici. Solitamente le neuropatie provocano un danno omogeneo delle fibre mieliniche di piccolo e grande calibro e delle fibre amieliniche. In alcune condizioni, però, si verifica un danno prevalente (talora esclusivo) a carico di specifiche fibre afferenti comportando una sintomatologia differente in base alle fibre coinvolte.

I *disturbi sensitivi positivi* includono sia le sensazioni sgradevoli come le parestesie e le disestesie, sia un dolore vero e proprio. Le parestesie sono sensazioni abnormi spontanee non dolorose. La più comune è la sensazione di formicolio. Le disestesie sono sensazioni spiacevoli, spontanee o evocate. Una forma molto comune di disestesia è la sensazione spontanea o evocata di spilli o aghi. Il dolore neuropatico vero e proprio si manifesta con delle sensazioni di bruciore, di scossa elettrica ma volte anche di costrizione profonda. All'esame clinico si può riscontrare l'allodinia meccanica dinamica (dolore evocato dal tocco lieve o dallo sfioramento).

I *disturbi motori negativi* consistono nella paresi (riduzione di forza) o nella paralisi (assenza della contrazione muscolare). Nelle mono-neuropatie traumatiche il deficit motorio consiste, frequentemente, in una paralisi che coinvolge tutti i muscoli innervati dal nervo coinvolto a valle della sede del trauma. Nelle neuropatie infiammatorie demielinizzanti il disturbo motorio, talvolta preponderante rispetto a quello sensitivo, consiste in una paresi di grado severo, ad andamento simmetrico. Nelle neuropatie traumatiche il disturbo motorio è dovuto a una diretta interruzione degli assoni motori, con lo sviluppo di atrofia muscolare, mentre nelle neuropatie demielinizzanti l'assone è integro e il disturbo motorio è causato dalla demielinizzazione che comporta un blocco di conduzione. In questo caso non si sviluppa atrofia. Nelle forme più comuni di neuropatia, come la neuropatia diabetica o le neuropatie tossiche, i disturbi motori sono solitamente molto trascurabili e intervengono successivamente al danno sensitivo.

Le *manifestazioni motorie positive* sono le mioclimie, le fascicolazioni e i crampi. Le mioclimie sono contrazioni ripetitive della stessa unità motoria, causate da un danno focale a carico dell'assone motorio. Le fascicolazioni sono contrazioni di singole unità motorie dovute a una condizione di sofferenza del motoneurone spinale o dell'assone motore. I crampi sono contrazioni locali e dolorose di un muscolo o di gruppo di muscoli, provocati da un danno focale degli assoni motori. Sia le mioclimie sia le fascicolazioni che i crampi compaiono, tuttavia, anche in soggetti sani.

I *disturbi vegetativi* sono dovuti al danno delle fibre amieliniche. In alcune forme di neuropatia (ad esempio l'amiloidica), a causa del selettivo danno delle fibre amieliniche, i sintomi vegetativi sono predominanti e si manifestano con: disturbi gastrointestinali (diarrea notturna), genitourinari (scomparsa dell'erezione, vescica atonica), cardiovascolari, (ipotensione ortostatica, sincope) e anidrosi.

In seguito al danno nervoso periferico si possono sviluppare anche *alterazioni trofiche* a carico della cute, dell'osso e delle strutture connettivali in genere. La cute diviene sottile, ipercheratosica, anelastica e ulcerosa. Le unghie appaiono fragili, con strie longitudinali. Anche l'osso va incontro a processi regressivi, con osteoporosi e aumento del rischio di frattura.

### Neuropatia diabetica

Il diabete mellito induce una neuropatia periferica in circa il 50% dei casi, e una neuropatia dolorosa nel 20% circa. Esistono diverse forme di neuropatia diabetica, a seconda che il meccanismo patogenetico prevalente sia quello dismetabolico o quello micro-angiopatico. La forma di gran lunga più comune è la *polineuropatia simmetrico-distale, lunghezza-dipendente*. Questa polineuropatia inizia a manifestarsi nei territori più distanti dal corpo cellulare perché l'insulto metabolico interferisce con il flusso assoplasmatico, cosicché maggiore è la lunghezza dell'assone e più precocemente si manifesterà la disfunzione (con parestesie ai piedi) e poi la perdita di funzione (con ipoestesia prima ai piedi e poi alle gambe). Se la perturbazione persiste, cominciano deficit di forza alle estremità inferiori e quindi disturbi sensitivi alle mani. Nello stesso paziente possono coesistere segni negativi e sintomi positivi, come le parestesie e il dolore, ma indipendentemente dal tipo di disturbo, la diagnosi si fonda sul reperto di una distribuzione dei disturbi prima a calza e poi, eventualmente, a calza e guanto. Il quadro iniziale più frequente è caratterizzato da anestesia vibratoria a gambe e piedi, dolore ai piedi e dolore crampiforme ai polpacci.

L'esame elettro-neurografico, che esplora le fibre di grosso calibro, pur rivelandone il danno non è indispensabile alla diagnosi, anche se è comunque utile, sia per escludere altri tipi di neuropatia, sia per affrontare in modo quantitativo il monitoraggio nel tempo.

### Altre neuropatie dolorose

Nel corso della malattia diabetica, possono occasionalmente manifestarsi le *"neuropatie delle piccole fibre"*, di diagnosi molto più difficile perché i pazienti conservano perfettamente le fibre motorie e quelle tattili e l'esame elettro-neurografico risulta normale. Nel dubbio di una neuropatia delle piccole fibre è consigliabile inviare il paziente allo specialista. In ogni caso durante l'esame clinico, la mancanza della sensibilità allo stimolo caldo può far nascere il sospetto e indurre a un trattamento d'attesa prima dell'indispensabile approfondimento diagnostico.

Anche le *neuropatie da chemioterapia* si manifestano come polineuropatie simmetrico-distali. L'oxaliplatino produce una classica polineuropatia, ma si caratterizza per le intense manifestazioni disestesiche che compaiono in tempi estremamente rapidi (anche nei primi cicli di trattamento) nella maggior parte dei pazienti. Il bortezomib è un inibitore del proteasoma ed è attualmente utilizzato nel trattamento del mieloma multiplo. Si ritiene che, modulando l'attività del proteasoma, possa modificare il catabolismo di molte proteine e, quindi, promuovere indirettamente l'apoptosi cellulare. Il bortezomib provoca una neuropatia assonale prevalentemente sensitiva a distribuzione distale, in cui è presente dolore accanto ai chiari segni e sintomi deficitari. Anche i taxani spesso provocano neuropatie dolorose.

Occorre tener presente che mentre i derivati del platino provocano la morte cellulare e quindi la maggior parte dei disturbi sono irreversibili, gli altri chemioterapici prima citati, interferiscono con il trasporto assonale e al termine della chemioterapia inizia un consistente processo di reinnervazione che può parzialmente restituire la funzione e che di solito porta alla completa risoluzione del dolore.

La *polineuropatia assonale sensitiva da HIV* colpisce circa il 50% di questi pazienti. Questa neuropatia può avere due principali meccanismi: neurotossico o da danno indiretto da HIV. Attualmente la neurotossicità della terapia si è notevolmente ridotta e si ritiene che la polineuropatia assonale sensitiva sia solitamente causata dal virus HIV, attraverso meccanismi immuno-mediati. La polineuropatia assonale sensitiva in corso di HIV si manifesta cli-

nicamente con disturbi prevalentemente sensitivi, in cui solitamente predominano i disturbi "positivi" come le disestesie e il dolore. Tali disturbi sensitivi si localizzano prevalentemente a livello distale, con tipica distribuzione a calza e si accompagnano a una riduzione dei riflessi osteotendinei. La neuropatia in corso di HIV è spesso la causa di un dolore che non risponde alle terapie.

Altre due comuni fonti di neuropatia dolorosa sono i traumi e gli interventi chirurgici. I sintomi e i segni delle *neuropatie post-traumatiche* andranno ricercati nel territorio tronculare a valle della lesione e possono essere i più svariati a seconda del tipo e dell'entità del danno subito dal tronco nervoso.

Tra queste forme posttraumatiche annoveriamo le cosiddette sindromi algodistrofiche: *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS), in particolare quella tipo II. Le due sindromi hanno in comune dolore spontaneo ed evocato intenso, allodinia al freddo, vistose modificazioni vegetative, con edema della mano o del piede (sono più frequenti agli arti). Nel caso della CRPS II, un tempo denominata *causalgia*, il nervo ha subito un trauma grave, spesso con lacerazione, e l'esame elettro-neurografico risulta sempre alterato. In entrambi i casi è opportuno riferire il paziente allo specialista del dolore. È opportuno ricordare che la CRPS di tipo I, a differenza della precedente, non mostra segni e sintomi di danno nervoso e neppure positività alle indagini elettro-neurografiche.

Tra le neuropatie post-traumatiche si ricorda l'avulsione del plesso brachiale, in cui la lesione è spesso talmente prossimale da causare la morte del corpo cellulare dei neuroni sensitivi del ganglio spinale e quindi la degenerazione non solo del moncone periferico ma anche di quello centrale, con deafferentazione dei neuroni di secondo ordine delle corna posteriori del midollo. Si tratta di una condizione con dolore estremo e spesso farmacoresistente.

Ogni intervento chirurgico potrebbe esitare in un *dolore neuropatico post-chirurgico*, ma alcuni interventi lo producono con maggiore frequenza: l'estrazione del terzo molare incluso o disodontiasico può provocare danno al nervo alveolare inferiore e al nervo linguale, mentre gli interventi di implantologia possono recare danno al nervo alveolare inferiore, con deficit sensitivi o dolore nel territorio del labbro inferiore e del mento. Le mastectomie possono ledere il nervo intercostobrachiale, con dolore nella regione dell'ascella, parte laterale del torace e mediale del braccio. Le toracotomie possono naturalmente condurre a dolore da lesione dei nervi intercostali. Anche interventi in cui non ci si attende una lesione di tronchi nervosi maggiori, come quelli al ginocchio o per ernia inguinale, possono, ma non frequentemente, essere causa di dolore.

## Neuralgia trigeminale

La neuralgia trigeminale si distingue in classica o essenziale (non vi è altra causa dimostrabile se non un contatto neurovascolare tra una piccola arteria e la radice trigeminale in fossa cranica posteriore) e sintomatica (secondaria a patologie neurologiche maggiori, quali la sclerosi multipla o tumori benigni dell'angolo pontocerebellare: meningiomi, neuroma dell'acustico, colesteatomi).

La neuralgia trigeminale sintomatica interessa il 15% dei pazienti. L'età di esordio è solitamente superiore a 50 anni, con una incidenza massima tra 60 e 70.

La sintomatologia è peculiare e non lascia spazio a errore: dolore parossistico (improvviso, molto intenso e della durata di pochi secondi, spesso descritto come scossa elettrica o pugnalata) in una divisione trigeminale, più spesso la mascellare, poi la mandibolare. Nella maggior parte dei casi il dolore è innescato dalle cosiddette manovre trigger, ovvero da stimoli del tutto innocui come radersi, asciugarsi il viso, struccarsi, mangiare, lavarsi i denti, parlare. Nelle forme tipiche non vi sono altri disturbi sensitivi. Per escludere una forma sintomatica è indispensabile l'esecuzione di una risonanza magnetica o lo studio neurofisiologico dei riflessi trigeminali.

La neuralgia trigeminale è una forma del tutto peculiare di dolore neuropatico e risponde elettivamente ai farmaci bloccanti i canali del sodio, anziché ai trattamenti oggetto della nota 4.

## Dolore centrale: post-ictus, da lesione midollare

### *Dolore centrale post-ischemico*

Corrisponde alla vecchia "sindrome talamica". Da tempo si è compreso che non è indispensabile la lesione talamica ma che basta una lesione anche molto piccola lungo le vie sensitive cerebrali che impegni anche le vie dolorifiche. Il paziente di solito presenta un'emiparesi lieve o moderata, a fronte di una severa emisindrome sensitiva (segni motori sfumati e segni e sintomi sensitivi marcati).

Il dolore riguarda un territorio corporeo di estensione sempre inferiore a quella del deficit sensitivo e non ne eccede mai i confini. Può essere di tipo il più variabile, ma è caratteristica l'allodinia al freddo. È importante ricordare che il dolore centrale post-ischemico può cominciare a manifestarsi *anche molti mesi dopo l'ictus*.

Un fenomeno patognomonico, ma in verità poco frequente, è l'iperpatia talamica: ripetendo uno stimolo acuto (per esempio con lo stuzzicadenti) in territorio anestetico, all'inizio il paziente non avverte

lo stimolo, poi, all'improvviso, si scatena il dolore e questo persiste per alcuni secondi oltre la sospensione dello stimolo.

La prevalenza del dolore centrale, così come appena descritto, è in realtà molto bassa, entro il 5-7% dei casi nelle ultime stime. Per contro molti pazienti emiplegici sviluppano dolori muscolo-scheletrici secondari al deficit di forza, alla spasticità e alle conseguenti anomalie posturali. L'esempio più classico è la spalla distrofica. In questi casi è molto importante la fisioterapia e i comuni farmaci analgesici non hanno che un modesto successo. Troppo spesso si ricorre agli oppiacei e a dosi elevate per ottenere un effetto sovrspinale a volte eccessivo e debilitante.

### **Mielopatie traumatiche**

Circa il 50% dei mielolesi, oltre al problema del deficit motorio e sensitivo, hanno anche dolori che ne inficiano la qualità di vita più del deficit motorio. I dolori dei mielolesi interessano sia la regione corporea deficitaria (dolore sottolesionale) sia il segmento spinale traumatizzato (dolore lesionale). In parte essi rivestono le caratteristiche del dolore neuropatico centrale (come diretta conseguenza dei danni sul fascio spinotalamico

del midollo), ma spesso anche del dolore nocicettivo con spasmi in flessione assai dolorosi e con gli immancabili dolori muscoloscheletrici di chi deve combattere con una postura forzatamente anomala.

In questi pazienti è opportuna una terapia combinata che deve tener presente i tipi di dolore presenti. Nel dolore centrale si è dimostrata una discreta efficacia da parte dei gabapentinoidi.

### **Sclerosi multipla**

La sclerosi multipla si accompagna a dolore nei 3/4 dei casi. Tra dolori neuropatici e nocicettivi, la sclerosi multipla è la condizione che presenta la maggiore varietà di tipi di dolore a diverso meccanismo fisiopatogenetico. Una recente revisione della letteratura ne descrive ben 11 tipi diversi.

È consigliabile, quindi, far riferimento allo specialista neurologo, con un'unica eccezione: al presentarsi improvviso di un nuovo tipo di dolore che si accompagna o meno ad altri sintomi neurologici, molto probabilmente il paziente è incappato in una nuova poussée con reazione autoanticorpi-mielina in corso. Il paziente, quindi, o ottiene la visita specialistica immediatamente o dovrebbe essere subito trattato con corticosteroidi ad alto dosaggio.

In accordo con le linee guida internazionali, duloxetina, gabapentin e pregabalin sono farmaci di prima linea nel trattamento del dolore neuropatico<sup>1</sup>. Essi devono la propria efficacia analgesica principalmente alla capacità di inibire la trasmissione sinaptica nelle corna posteriori del midollo spinale, limitando il passaggio di stimoli dolorosi al talamo e alla corteccia. Nei prossimi paragrafi vengono richiamate le principali caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di queste molecole.

## Duloxetina

### Farmacodinamica

La duloxetina<sup>2</sup> è un potente inibitore della ricaptazione di noradrenalina e serotonina. A livello delle corna posteriori del midollo spinale, questi due neurotrasmettitori sono rilasciati dai neuroni delle vie discendenti inibitorie e modulano negativamente la trasmissione sinaptica tra il neurone nocicettivo (nocicettore), che conduce stimoli dolorosi provenienti dalla periferia (cute, visceri, articolazioni, ecc.) e il neurone di II ordine spino-talamico, che convoglia tali stimoli nei centri superiori di integrazione. La trasmissione sinaptica tra nocicettore e neurone spino-talamico è mediata principalmente dal neurotrasmettitore glutammato, rilasciato dal nocicettore, che si lega ai suoi recettori AMPA e NMDA espressi sulla membrana post-sinaptica del neurone spino-talamico<sup>3</sup>. Serotonina e noradrenalina, in maniera diretta o indiretta, inibiscono il rilascio di glutammato dal nocicettore, limitando il numero di stimoli che potranno raggiungere il talamo e la corteccia. I neuroni delle vie discendenti, a livello dei loro terminali presinaptici presenti nelle corna posteriori, e le cellule gliali circostanti sono dotati di trasportatori di membrana che rimuovono dallo spazio extracellulare serotonina e noradrenalina, interrompendone l'azione. La duloxetina, inibendo l'azione di questi trasportatori, favorisce l'accumulo di serotonina e noradrenalina, prolungandone gli effetti analgesici.

### Farmacocinetica

La biodisponibilità orale della duloxetina è mediamente del 50% con il picco di concentrazione

che si realizza dopo 6 ore dalla somministrazione (t<sub>max</sub>). L'emivita della molecola è 10-12 ore (t<sub>1/2</sub>) e pertanto lo stato stazionario (steady-state) viene raggiunto dopo 3 giorni. La duloxetina si distribuisce diffusamente nell'organismo, con un legame alle proteine plasmatiche di circa il 90% che non si modifica in funzione di variazioni della concentrazione del farmaco entro gli intervalli terapeutici; l'eventuale spiazzamento del legame da parte di altri farmaci co-somministrati non sembra avere rilevanza clinica. La duloxetina subisce un complesso metabolismo epatico con la produzione di numerosi metaboliti. I due enzimi maggiormente coinvolti sono i membri della superfamiglia del CYP450, CYP1A2 E CYP2D6, con un maggior ruolo del primo rispetto al secondo. Il ruolo del CYP1A2 suggerisce qualche attenzione nell'uso del farmaco in popolazioni speciali come le donne e i fumatori. *Nelle donne* il CYP1A2 è meno espresso e pertanto la concentrazione plasmatica del farmaco può, a parità di dosaggi, raggiungere livelli superiori rispetto ai maschi, con rischi maggiori di effetti avversi. *Nei fumatori* il CYP1A2 è indotto dal fumo di sigaretta e pertanto maggiormente espresso, con rischio di ridotte risposte terapeutiche a causa dell'aumentato metabolismo degradativo. La duloxetina viene prevalentemente eliminata per via renale come derivato glucuronato o solfato dei metaboliti ossidati generati dai CYP450.

Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che la duloxetina è un inibitore di media potenza del CYP2D6. Ne deriva che, per esempio, la co-somministrazione di duloxetina e *metoprololo*, farmaco metabolizzato dal CYP2D6, causa un aumento della concentrazione massima e dell'emivita del metoprololo, con un aumento del 180% dell'area sotto la curva (AUC). Pertanto, maggiore cautela dovrebbe essere impiegata nei casi di co-somministrazione di farmaci estensivamente metabolizzati dal CYP2D6, con particolare riferimento a quelli con basso indice terapeutico, quali alcuni *antidepressivi triciclici*, le *fenotiazine* e alcuni antiaritmici di classe 1C come *propafenone* e *flecainide*.

## Gabapentin e pregabalin

### Farmacodinamica

Gabapentin e pregabalin<sup>4</sup> sono due aminoacidi non naturali che presentano alcune analogie strutturali con il GABA. Tuttavia nessuna delle due molecole ha effetti sui sistemi gabaergici neuronali. La loro efficacia analgesica è dovuta all'inibizione dei canali voltaggio-dipendenti del calcio di tipo N, attraverso un legame ad alta affinità con una componente essenziale di tali canali: la subunità  $\alpha 2\delta$ . I canali del calcio di tipo N sono diffusamente distribuiti a livello dei neuroni dove tra le loro funzioni principali vi è quella di controllare il rilascio di neurotrasmettitori. Infatti, a livello dei terminali sinaptici, i neurotrasmettitori sono contenuti in vescicole che si fondono con la membrana presinaptica liberando il loro contenuto nello spazio sinaptico. Tale processo di fusione è strettamente dipendente dalla presenza di ioni calcio che entrano nel terminale dall'esterno, appunto attraverso canali al calcio di tipo N. Tali canali sono come detto dipendenti dal voltaggio al quale si trova la membrana cellulare del neurone e si aprono in seguito alla depolarizzazione causata dall'arrivo del potenziale d'azione. In particolare, nelle corna posteriori del midollo spinale i canali di tipo N contengono la subunità  $\alpha 2\delta$  sono localizzati sul terminale sinaptico del nocicettore e si aprono in seguito all'arrivo dei potenziali d'azione generati in periferia da stimoli dolorosi. Il conseguente aumento di calcio nel terminale causa la fusione delle vescicole e il rilascio del glutammato che stimolerà i suoi recettori sul neurone spino-talamico<sup>3</sup>. Pertanto il blocco dei canali di tipo N da parte di gabapentin e pregabalin interferisce direttamente con i processi di trasmissione degli stimoli dolorosi. Inoltre, in condizioni sperimentali, si è dimostrato che nel dolore cronico di tipo neuropatico il numero di canali N contenenti la subunità  $\alpha 2\delta$  può aumentare fino a 10 volte, fornendo un ulteriore razionale scientifico all'uso di questi farmaci in questa tipologia di dolore.

### Farmacocinetica

Esistono importanti differenze nell'assorbimento dei due farmaci. Gabapentin e pregabalin vengono assorbiti sfruttando una classe di trasportatori intestinali preposti al trasporto facilitato di alcuni aminoacidi neutri. Tuttavia, mentre gabapentin è esclusivamente assorbito tramite questo meccanismo, che è saturabile e che pertanto condiziona la biodisponibilità del farmaco, pregabalin utilizza anche altri meccanismi che gli consentono un assorbimento pressoché completo ai diversi dosaggi. Pertanto la farmacocinetica di pregabalin è maggiormente prevedibile. Nessuno dei due farmaci si lega alle proteine plasmatiche, eliminando ogni rischio di interazione con altri farmaci nella fase di distribuzione. Gabapentin e pregabalin non subiscono alcun metabolismo epatico e vengono eliminati immutati per via renale senza alcun processo di inattivazione metabolica, per cui in caso di ridotta funzionalità renale potrebbe realizzarsi il loro accumulo. Nessuno dei due farmaci, ai dosaggi terapeutici e oltre, ha effetto su alcun membro della superfamiglia del citocromo CYP450, escludendo così ulteriormente ogni rischio di interazioni farmacologiche.

### Bibliografia

- 1 O'Connor AB, Dworkin RH. *Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines*. Am J Med 2009;122:S22-32.
- 2 Knadler MP, Lobo E, Chappell J, et al. *Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions*. Clin Pharmacokinet 2011;50:281-94.
- 3 Fornasari D. *Pain mechanisms in patients with chronic pain*. Clin Drug Investig 2012;32(Suppl 1):45-52.
- 4 Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. *A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin*. Clin Pharmacokinet 2010;49:661-9.

### Messaggi chiave

- Duloxetina, gabapentin e pregabalin devono la loro efficacia analgesica principalmente alla loro capacità di interferire, direttamente o indirettamente, con la trasmissione sinaptica a livello delle corna posteriori del midollo spinale
- Duloxetina è un possibile inibitore del CYP2D6 e deve essere co-somministrata con cautela con alcuni farmaci a ridotta finestra terapeutica metabolizzati da questo enzima
- Gabapentin e pregabalin vengono completamente eliminati per via renale, senza alcun processo di inattivazione metabolica, e pertanto, nel caso di riduzione della funzionalità renale, potrebbe realizzarsi il loro accumulo
- Duloxetina, gabapentin e pregabalin sono complessivamente farmaci ben tollerati

Alfa2-delta-ligandi	Si identifica con questo termine quei farmaci (gabapentina e pregabalin) che si legano alla subunità alfa due delta dei canali del calcio voltaggio dipendenti presenti a livello sinaptico spinale. Questi farmaci hanno un'azione di chiusura sui canali riducendo l'entrata del calcio e quindi l'eccitabilità
Allodinia <sup>1</sup>	Dolore causato da uno stimolo che in condizioni normali non è in grado di evocare dolore Note: lo stimolo porta a un'inaspettata risposta dolorosa. Questo termine clinico non implica un preciso meccanismo patogenetico. L'allodinia può essere indotta da differenti stimoli somatosensoriali applicati a vari tessuti
Crampi	Contrazioni locali e dolorose di un muscolo o di gruppo di muscoli, provocati da un danno focale degli assoni motori (compaiono, anche in soggetti sani)
Dolore neuropatico <sup>1</sup>	Dolore causato da una lesione o malattia a carico del sistema nervoso somatosensoriale Note: il termine dolore neuropatico rappresenta una caratteristica clinica e non una diagnosi e richiede la dimostrata presenza di una lesione o una malattia del sistema nervoso. Il termine lesione può essere utilizzato quando le indagini (radiologiche, neurofisiologiche, biotiche, di laboratorio e altre) dimostrano una anomalia o quando è presente un trauma evidente. Il termine malattia è comunemente utilizzato quando la causa della lesione è nota (ad esempio un infarto cerebrale, una vasculite, il diabete, anomalie genetiche) Con il termine somatosensoriale si indicano le informazioni provenienti dai visceri e dal mondo esterno (vista, udito o olfatto). La sola presenza di sintomi e segni (come il dolore evocato dal tatto) non giustifica l'impiego del termine neuropatico. Alcune patologie, come la nevralgia trigeminale appartengono al dolore neuropatico sulla base delle caratteristiche cliniche più che dalle valutazioni obiettive. Un'altra diagnosi come la neuropatia post-erpetica si basa sulla storia clinica
Dolore neuropatico centrale <sup>1</sup>	Dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale centrale
Dolore neuropatico periferico <sup>1</sup>	Dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale periferico (vedi dolore neuropatico – note)
Fascicolazioni	Contrazioni di singole unità motorie dovute a una condizione di sofferenza del motoneurone spinale o dell'assone motore (compaiono anche in soggetti sani)
Fascio spino-talamico	Rappresenta il secondo neurone ascendente della via termo-dolorifica che collega il neurone spinale al neurone talamico decorrendo nel midollo spinale. Si suddivide in neospino-talamico (tratto laterale) e paleospino-talamico (tratto mediale)
GABA	Identifica l'acido $\gamma$ -amino butirrico. È un aminoacido biologicamente attivo che agisce come neurotrasmettitore che si lega a recettori specifici (recettori GABA) aprendo i canali ionici (canali del cloro). Gioca un ruolo importante nei meccanismi inibitori spinali
Iperalgesia <sup>1</sup>	Dolore intenso causato da uno stimolo che normalmente evoca dolore Note: l'iperlgesia indica un intenso dolore per uno stimolo sovrassoglia. Questo termine clinico non implica un meccanismo patogenetico. Questo termine indica una risposta aumentata a un normale stimolo doloroso sia con soglia normale sia con soglia aumentata come accade nei pazienti con neuropatie
Miochimie	Contrazioni ripetitive della stessa unità motoria, causate da un danno focale a carico dell'assone motorio (compaiono anche in soggetti sani)

<sup>1</sup> "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp. 209-14), *Classification of Chronic Pain*, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle © 1994.

Recettori AMPA	È presente nella membrana postsinaptica; è attivato da uno specifico agonista o alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolpropionato (AMPA). Questo recettore, comprendente numerose subunità, è alla base della trasmissione sinaptica rapida nel sistema nocicettivo
Recettori NMDA	NMDA (N-methyl D-aspartato) analogo chimico del glutamato dà il nome ai recettori ionotropici presenti nell'elemento postsinaptico spinale. Il recettore NMDA è una molecola tetramericata provvista di un canale che in conseguenza di un legame con il glutamato permette l'uscita di ioni potassio e l'entrata di ioni sodio ma soprattutto quella di ioni calcio attraverso la membrana cellulare. Il recettore NMDA è responsabile della trasmissione sinaptica nel sistema nocicettivo. Questi recettori sono alla base del meccanismo della sensibilizzazione spinale
Sensibilizzazione <sup>1</sup>	Risposta aumentata da parte dei neuroni nocicettivi a un normale impulso Note: la sensibilizzazione coincide con una riduzione della soglia o un aumento della risposta sovrasoglia. Si possono osservare scariche spontanee e un allargamento del campo recettoriale
Sensibilizzazione centrale <sup>1</sup>	Aumentata risposta dei neuroni nocicettivi presenti nel sistema nervoso centrale a impulsi afferenti normali o sottosoglia
Sensibilizzazione periferica <sup>1</sup>	Aumentata risposta e riduzione della soglia dei neuroni nocicettivi periferici per uno stimolo del campo recettoriale relativo





Finito di stampare nel mese di Novembre 2012  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

