

La componente neuropatica nella lombalgia/lombosciatalgia cronica

Fisiopatologia, clinica e trattamento farmacologico

Introduzione

La lombalgia/lombosciatalgia (*low back pain-LBP* nella letteratura anglosassone) è definita come una sintomatologia dolorosa localizzata sotto i margini costali e al di sopra delle pieghe glutee inferiori, accompagnata o meno da dolore all'arto inferiore¹. Costituisce una delle condizioni di dolore più comuni nella pratica clinica: la sua prevalenza nel corso della vita è infatti stimata intorno al 70% nei Paesi industrializzati². Anche se la maggior parte delle lombalgie/lombosciatalgie acute si risolve, una importante proporzione di pazienti sviluppa una sintomatologia cronica o ricorrente. La forma cronica (sintomatologia persistente oltre le 12 settimane) interessa i 2/3 dei pazienti che hanno presentato una sintomatologia acuta³. In una revisione sistematica recente⁴ la prevalenza della lombalgia/lombosciatalgia cronica oscilla tra il 5,9 e il 18,1%. In uno studio epidemiologico italiano (InChianti Study)⁵ la prevalenza della sintomatologia lombalgia/lombosciatalgia cronica è risultata del 31,5%. La persistenza della sintomatologia e l'intensità della stessa, nonché la frequenza di ricorrenza dei sintomi, determinano spesso la comparsa di altre patologie in comorbidità, come depressione e disturbi del sonno⁶.

Nella lombalgia/lombosciatalgia cronica sono coinvolte due componenti principali: la componente infiammatoria (definita anche nocicettiva) e la componente neuropatica. La prima risulta dalla attivazione dei noci-

ettori che innervano i ligamenti, le articolazioni, i muscoli e i tendini, in risposta ai processi infiammatori, danno tissutale e stress biomeccanico (*componente infiammatoria della lombalgia/lombosciatalgia cronica*). La componente neuropatica si estrinseca invece nel dolore che deriva dai processi patologici che coinvolgono direttamente le radici nervose del midollo spinale in connessione con gli arti inferiori, nonché l'innervazione patologica dei dischi lombari danneggiati^{7,8}. Entrambe le componenti nocicettiva e neuropatica contribuiscono al dolore: ma il dolore nocicettivo è sensibile ai FANS, mentre il dolore neuropatico è prevalentemente sensibile ai farmaci antidepressivi e antiepilettici⁹, ed entrambi rispondono agli oppioidi (nei pazienti resistenti). La componente neuropatica è spesso sottodiagnosticata e non adeguatamente trattata, come si evince da una recentissima revisione sistematica della letteratura¹⁰.

Se le due componenti non vengono correttamente individuate si rischiano terapie inadeguate, inclusa la chirurgia, che non risolvono il problema¹¹.

Fisiopatologia della componente neuropatica

La componente nocicettiva della lombalgia/lombosciatalgia cronica è determinata da un danno tissutale infiammatorio in atto, ed è espressa dal dolore localizzato al rachide lombare o ai muscoli e tessuti molli della

fascia toraco-lombare, senza coinvolgimento dei nervi e/o delle radici nervose.

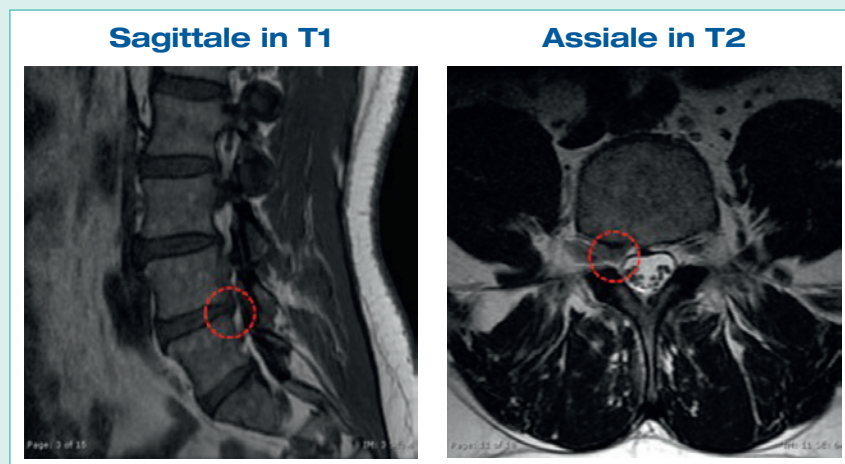
La componente neuropatica della lombalgia/lombosciatalgia cronica è prodotta invece da un danno sia del sistema nervoso periferico afferente, sia del sistema nervoso centrale. Secondo la definizione della *International Association for the Study of Pain (IASP)*, il dolore neuropatico è "un dolore che origina come conseguenza diretta di una lesione o malattia che interessa il sistema somatosensitivo"¹².

Il dolore neuropatico può costituire una importante componente della lombalgia/lombosciatalgia cronica, specialmente in persone con un'ernia del disco che causa irritazione della radice nervosa (Fig. 1), o una stenosi del canale lombare. L'incidenza del dolore radicolare da ernia discale varia tra 1,5 e 18,5%¹³, mentre l'incidenza della stenosi spinale lombare è più rara: intorno a 5 per 100.000 pazienti¹⁴.

I sintomi variano in relazione ai diversi tipi di processi patologici della colonna vertebrale. Questi possono essere causati da: compressione meccanica delle radici nervose (dolore neuropatico radicolare meccanico), lesioni delle arborizzazioni nocicettive nell'ambito del disco degenerato (dolore neuropatico locale) o dall'azione di mediatori infiammatori (chemochine e citochine) che possono originare dal disco degenerato (dolore neuropatico radicolare infiammatorio)^{6,14}. Spesso si verifica una combinazione delle componenti nocicettive e neuropati-

FIGURA 1.

RM del rachide lombare in proiezione sagittale T1 e assiale T2: formazione erniaria pre-intraforaminale dx, leggermente risalita e contigua alla radice L4 dx all'imbocco del canale di coniugazione.



che che configurano una sindrome da dolore misto. I processi patologici sono in genere diversi da paziente a paziente: il medico dovrebbe fare ogni sforzo per identificarli, e impostare quindi una corretta strategia terapeutica personalizzata (Tab. I).

Presentazione clinica e diagnosi

La valutazione di una persona con sospetta lombalgia/lombosciatalgia cronica include una dettagliata anamnesi, un esame obiettivo generale e un esame neurologico completo. Deve essere attuata una valutazione accurata della sensibilità, del movimento e forza muscolare, dei riflessi osteotendinei, e del sistema vegetativo, insieme con l'esame muscoloscheletrico e la palpazione della colonna, al fine di identificare ogni disfunzione neurologica o anomalia strutturale. L'esame clinico di un paziente con lombalgia/lombosciatalgia nel quale si sospetta una componente neuropatica deve focalizzarsi sulla possibile identificazione di una alterazione somatosensitiva, che sia consistente con la distribuzione anatomica e il tipo di sintomi descritti dal paziente^{7 15 16}. I sintomi che aumentano la specificità della lombalgia/lombosciatalgia con componente neuropatica (prevalentemente da erniazione del disco lombare) includono il dolore – maggiore nell'arto inferiore rispetto alla

schiena – con una tipica distribuzione dermatomera dei sintomi neurologici (per es. parestesie), e accentuazione con la manovra di Valsalva (ad es. tosse, starnuto). La radiculopatia dolorosa ha una distribuzione consistente con uno o più dermatomeri, ed è dimostrata dalla presenza di alterazioni sensitive e/o motorie nella zona di distribuzione del dolore. "Sciatica" è il termine comune usato dai medici e dai pazienti per descrivere il pattern di dolore alla schiena, e talvolta alla gamba e al piede, irradiato lungo il nervo sciatico. Secondo un recente studio multicentrico la localizzazione preferenziale del dolore alla regione glutea e all'arto inferiore depone per una componente prevalentemente neuropatica del dolore, mentre la localizzazione alla schiena propende più per un dolore nocicettivo¹⁷. Nell'esame obiettivo la manovra più utilizzata è quella di Lasègue (sollevamento dell'arto inferiore in estensione), che ha una sensibilità del 91%, ancorché bassa specificità diagnostica (26%)¹⁸.

Il paziente può riferire sintomi sensitivi associati al dolore, che consistono in una sensazione alterata (parestesie o iperestesia), ridotta (ipoestesia), risposte abnormi a stimoli non dolorosi (allodinia) o dolorosi (iperalgia), disestesie dolorose parossistiche (ad es. sensazioni di scossa elettrica), o sensazioni termiche anomale (urenti o fredde) (Tab. II).

Esami strumentali

In alcuni pazienti con lombalgia/lombosciatalgia cronica possono essere indicate ulteriori indagini diagnostiche radiologiche e neurofisiologiche.

Gli esami radiologici sono attualmente sovrautilizzati, e vicariano spesso una accurata anamnesi e una attenta valutazione clinica. Esiste una limitata correlazione tra anomalie radiologicamente evidenti e sintomatologia del paziente¹⁹⁻²². Sono in genere prescritti per evidenziare una o più lesioni osteoarticolari e per documentare una componente radicolare. Le evidenze derivanti dalla RM (esame preferenziale) o dalla TC (va specificato il livello dell'esame; ad es. L4-L5, per le notevoli quantità di radiazioni necessarie all'esame) spesso sono aspecifiche e possono quindi non essere rilevanti per le decisioni terapeutiche e la prognosi. Pertanto andrebbero riservate ai pazienti con lombalgia/lombosciatalgia che non migliora dopo trattamento conservativo per 6-8 settimane o in quei pazienti che mostrano chiari sintomi suggestivi di una radiculopatia o di una stenosi spinale^{12 23}.

L'elettromiografia (EMG) e l'elettroencefalografia (ENG) (studio della conduzione nervosa sensitiva e motoria) sono i principali esami neurofisiologici utilizzati nella valutazione di pazienti con lombalgia/lombosciatalgia cronica, orientati alla conferma dell'esistenza di una radiculopatia e a escludere la presenza di altri disturbi del nervo periferico (ad es. mononeuropatia o plessopatia). Tali indagini, inoltre, servono a chiarire quale radice nervosa è coinvolta, quale tipo di alterazione è presente (ad es. demielinizzazione, perdita assonale, presenza di blocchi di conduzione), oltre a fornire dati sulla severità e sulla cronicità delle alterazioni della radice nervosa²⁴. Un limite di tali indagini neurofisiologiche è costituito dalla loro sensibilità tempo-dipendente, poiché le alterazioni delle radici nervose possono non essere evidenziabili fino a 3 settimane dopo l'esordio dei sintomi^{24 25}.

Va considerato, inoltre, che le fibre nervose coinvolte nella conduzione del dolore sono in particolare le fibre afferenti di piccolo diametro: la velocità di conduzione sensitiva nervosa valuta solo la funzione delle fibre mieliniche più grosse, per cui un deficit nella funzione delle piccole fibre potrebbe

TABELLA I.

Patologie responsabili di lombalgia/lombosciatalgia cronica.

<p>Discopatia intervertebrale. Il nucleo polposo del disco intervertebrale contiene fibre di collagene ed elastina nell'ambito di un gel idratato di proteoglicani. La degenerazione del disco è associata a fissurazioni anulari e disidratazione del nucleo polposo, e può portare a una ridotta altezza del disco, compromissione della funzione meccanica, rottura, e compressione delle radici dei nervi spinali. Anche le strutture nervose e vascolari presenti all'interno del disco per reazione ai mediatori infiammatori causano la comparsa di una lombalgia</p>
<p>Fissurazioni anulari. Sono la causa più comune di sciatiche di minore entità, come risultato di traumi ripetuti del rachide; di norma vanno incontro a risoluzione spontanea dopo circa 24-30 settimane. In alcuni pazienti le fissurazioni non si risolvono e progrediscono verso una degenerazione cronica del disco</p>
<p>Prolasso del disco. Il prolasso del disco intervertebrale risulta dall'erniazione centrale di materiale nucleare attraverso la rottura posteriore dell'anello fibroso nello spazio epidurale. In base alla dimensione, posizione e numero di livelli coinvolti può essere compressa una o più radici spinali. Le erniazioni centrali del disco possono produrre – se rilevanti – una mielopatia per compressione diretta del midollo spinale se sopra L2, oppure disfunzione della vescica, dell'ampolla rettale e disfunzioni sessuali (anestesia a sella) per compressione delle radici dei nervi sacrali; in quest'ultima evenienza i pazienti vanno valutati in emergenza</p>
<p>Osteoartrosi vertebrale. Le modificazioni osteoartrosiche che coinvolgono le faccette articolari sono abbastanza comuni e includono un restringimento dello spazio articolare dovuto ad assottigliamento degenerativo della cartilagine, presenza di cellule infiammatorie e mediatori, aumentata vascolarizzazione, rimodellamento osseo subcondrale, e formazione di osteofiti, che possono contribuire all'esordio/mantenimento della lombalgia e alla stenosi spinale. Queste alterazioni osteoartrosiche, particolarmente la formazione di osteofiti, possono contribuire alla stenosi foraminale con conflitto e compressione delle radici nervose, e determinare quindi lo sviluppo di una lombosciatalgia, con dolore di tipo radicolare</p>
<p>Spondilolistesi. È causata da un difetto nella componente interarticolare con conseguente spostamento in avanti di una vertebra rispetto alla sottostante</p>
<p>Spondilolisi. È un difetto caratterizzato dalla interruzione della parte posteriore dell'arco vertebrale, quale risultato di una combinazione di una demineralizzazione ossea e trauma ripetuti durante la crescita, con una certa familiarità per il disturbo</p>
<p>Artropatia delle faccette articolari lombari. Si tratta di una osteoartrosi delle articolazioni apofisarie sinoviali a livello lombare ed è virtualmente universale dopo i 60 anni</p>
<p>Stenosi spinale. Il canale lombare di norma ha un diametro di oltre 12 mm in anteroposteriore e un'area di più di 77 mm² in proiezioni sagittali. Una riduzione del 50% dell'area determina deficit motori e sensitivi. Un diametro inferiore a 10 mm rappresenta una stenosi assoluta. La stenosi della colonna lombare può essere associata a dolore assiale o radicolare, ma il sintomo cardine è la <i>claudicatio neurogena</i> (esaurimento della forza agli arti inferiori dopo pochi passi), che ha una sensibilità e specificità dell'88 e 34%, rispettivamente</p>
<p>Ipertrofia del ligamento giallo. Il ligamento giallo si estende lungo il versante posteriore della colonna vertebrale e connette le lamine delle vertebre adiacenti producendo forza e stabilità. Lo sviluppo di ipertrofia del ligamento giallo è multifattoriale: è associata all'età avanzata, allo stress meccanico, a un aumentato indice di massa corporea, e ad alterazioni nelle concentrazioni delle citochine e degli inibitori delle proteinasi. Può contribuire allo sviluppo di una stenosi spinale, specie quando si verifica in associazione con altri processi patologici che restringono il canale spinale, inclusa l'artropatia delle faccette articolari e la protrusione discale</p>
<p>Adesione epidurale. Insieme all'aracnoide può svilupparsi dopo chirurgia spinale e infezioni delle meningi: porta ad aderenze che si formano intorno alle radici dei nervi spinali lombari causando irritazione cronica e sciatica</p>
<p>Sindrome piriforme. È una causa comunemente sottodiagnosticata di dolore gluteo e sciatica causati dalla compressione e irritazione del nervo sciatico a opera del muscolo piriforme: Il nervo sciatico passa attraverso il muscolo piriforme nel 10% della popolazione e viene compresso dalla contrazione e accorciamento del muscolo</p>

TABELLA II.

Segni e sintomi variamente associati a dolore neuropatico.

Iperalgesia: stimoli dolorosi avvertiti in maniera amplificata
Allodinia: stimoli non dolorosi (ad es. tattili) vengono avvertiti come dolorosi
Parestesie: sensazioni sensitive abnormi (a tipo formicolii, punture di spilli, ecc.)
Disestesie: sensazioni di un certo tipo vengono avvertite come di un altro (ad es. stimolo tattile avvertito come termico)
Iperestesie: stimoli sensitivi avvertiti con maggiore intensità
Ipoestesie: riduzione della percezione di uno stimolo sensitivo

sfuggire a questa valutazione²⁶. L'evidenza di una compromissione della radice motoria, derivante principalmente dall'esame EMG, in un paziente con lombalgia/lombosciatalgia cronica, indirizza a un trattamento più aggressivo, sia farmacologico che chirurgico, con la finalità di contenere la disabilità motoria, facilitarne il recupero, e prevenire una complicità rilevante (*sciatica paralitica* dei chirurghi).

Il gap costituito dalla limitata correlazione tra valutazione neuroradiologica/neurofisi-

logica e quadro clinico può essere superato integrando queste indagini con una serie di questionari ad hoc, che consentono di caratterizzare più approfonditamente la lombalgia/lombosciatalgia. Tra i più utilizzati sono il *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4), il *PainDETECT* (PD-Q) e lo *Standardized Evaluation of Pain* (StEP). Questi sono i soli strumenti di screening specificamente validati in pazienti con lombalgia/lombosciatalgia²⁷⁻²⁹.

Il DN4 comprende sia domande che test fisici e ha dimostrato alta sensibilità e specificità per evidenziare la componente neuropatica in pazienti con lombalgia/lombosciatalgia cronica²⁹. Il PD-Questionnaire identifica i tipici segni e sintomi del dolore neuropatico, il pattern di decorso del dolore e la presenza di dolore irradiato²⁷. È un questionario di facile somministrazione, anche nel setting di cure primarie, e ha dimostrato alta sensibilità, specificità e accuratezza in pazienti con lombalgia/lombosciatalgia cronica. Lo StEP include sei domande e dieci test fisici, e ha dimostrato di poter discriminare con una elevata sensibilità e specificità tra dolore radicolare e dolore non neuropatico²⁸.

Terapia farmacologica

L'obiettivo del trattamento della lombalgia/lombosciatalgia cronica è la riduzione del dolore, il mantenimento delle funzioni delle strutture nervose e la prevenzione di future esacerbazioni. Per la gestione della patologia sono disponibili numerose linee guida terapeutiche basate sulle evidenze scientifiche²⁸⁻³¹. Tutte raccomandano un approccio multimodale alla gestione della lombalgia/lombosciatalgia cronica, combinando terapie farmacologiche per il trattamento sintomatico con approcci non farmacologici, come attività fisica e interventi comportamentali e psicosociali.

La scelta terapeutica va personalizzata sulla base della natura e gravità dei sintomi, presenza di condizioni comorbide (ad es. depressione, alterazioni del sonno notturno), possibili effetti indesiderati e interazioni farmacologiche, rischio di abuso o uso improprio, e costi. Queste linee guida, tuttavia, non includono raccomandazioni specifiche per il trattamento della compo-

nente neuropatica della lombalgia/lombosciatalgia cronica.

Terapia del dolore neuropatico

Il trattamento farmacologico del dolore neuropatico è stato studiato in pazienti con nevralgia post-herpetica o neuropatia diabetica periferica dolorosa: le possibilità di estensione di questa terapia alla lombalgia/lombosciatalgia cronica non sono note. Di norma non più della metà dei pazienti beneficiano della terapia farmacologica disponibile per il dolore neuropatico, considerando altresì la collateralità associata, che può contribuire alla limitata qualità di vita dei pazienti. Inoltre, gli studi condotti sinora sono in genere a breve termine (meno di 3 mesi) e quindi con una evidenza limitata di efficacia e tollerabilità nel lungo termine. I trattamenti farmacologici disponibili includono: paracetamolo (acetaminofene), FANS, antidepressivi, antiepilettici, oppioidi, e trattamenti topici, utilizzati sulla scorta dell'approccio "a gradini" della OMS (Fig. 2)³². I farmaci con l'indicazione "dolore neuropatico" in genere mostrano una modesta efficacia in pazienti con lombalgia/lombosciatalgia cronica. Quest'ultima affermazione deriva dai risultati degli studi clinici con-

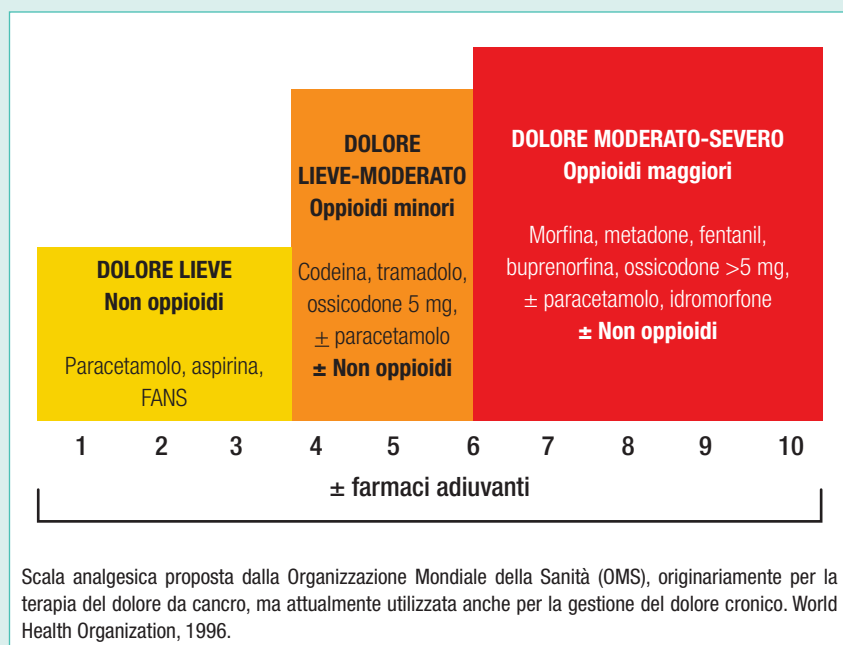
dotti in questa indicazione terapeutica, che mostrano un limite rilevante nella selezione non accurata dei pazienti con una componente neuropatica significativa¹².

Come terapia di prima linea sono raccomandati i farmaci per via orale: paracetamolo e FANS hanno come bersaglio la componente nocicettiva della lombalgia/lombosciatalgia e non hanno effetti sulla componente neuropatica dolorosa. Pur se ampiamente utilizzato, paracetamolo ha evidenze di inefficacia in questa patologia³³. I farmaci antidepressivi sono spesso utilizzati in pazienti con dolore neuropatico, particolarmente in quelli con comorbidità per ansia e depressione. Revisioni sistematiche mostrano che gli antidepressivi triciclici – ad es. amitriptilina – e gli inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina – duloxetina e venlafaxina – sono efficaci nel trattamento del dolore neuropatico³⁴⁻³⁶. Alcuni farmaci antiepilettici, come gabapentin e pregabalin, sono frequentemente usati nel trattamento del dolore neuropatico; la loro attività si estrinseca attraverso il loro legame con i canali alfa-2-delta del calcio³⁷.

L'utilizzo degli oppioidi è di limitata efficacia, sulla base di una recente revisione sistematica³⁸. Tapentadolo, un agonista recettoriale degli oppioidi e inibitore del reuptake della

FIGURA 2.

Approccio farmacologico al trattamento del dolore neuropatico.



noradrenalina, ha mostrato efficacia simile all'ossicodone nel trattamento della lombalgia/lombosciatalgia cronica. È risultato infatti efficace in pazienti con dolore nocicettivo e neuropatico^{39,40}, con una migliore tollerabilità gastrica e più alta aderenza al trattamento in confronto a ossicodone⁴¹.

Dati preliminari suggeriscono una certa efficacia dei cerotti contenenti capsaicina all'8% nel trattamento del dolore neuropatico periferico in pazienti adulti⁴²⁻⁴⁴. La lidocaina blocca i canali del sodio voltaggio-dipendenti e quindi i potenziali di conduzione dei nocicettori nella zona dove viene applicata⁴⁵.

I farmaci miorilassanti hanno maggior efficacia rispetto a placebo per la lombalgia aspecifica, con maggiori evidenze per l'utilizzo più nelle forme acute che sul dolore cronico. Iniezioni epidurali di corticosteroidi sono frequentemente utilizzate nella gestione del dolore radicolare. In pazienti ben selezionati per questa tipologia di lombalgia/lombosciatalgia i corticosteroidi mostrano un beneficio importante in confronto a placebo e al trattamento conservativo per circa 6 settimane⁴⁶.

Terapia integrata della lombalgia/lombosciatalgia cronica

Malgrado la disponibilità di trattamenti potenzialmente utili nella lombalgia/lombosciatalgia cronica, una certa percentuale di pazienti è resistente alle cure farmacologiche. Dal momento che la lombalgia/lombosciatalgia cronica è spesso caratterizzata da entrambe le componenti nocicettiva e neuropatica, una terapia di combinazione con farmaci con diversi meccanismi d'azione sembrerebbe un'opzione terapeutica utile. Tuttavia le evidenze cliniche a supporto di questo approccio sono limitate⁴⁷. Il trattamento dovrebbe essere condotto mediante una politerapia razionale, diretta alle diverse componenti della lombalgia/lombosciatalgia cronica⁴⁸.

In questo ambito trovano impiego farmaci ad attività neurotrofica, che esercitano nell'organismo un'azione fisiologica di promozione della integrità anatomica e funzionale delle strutture nervose periferiche, e sono utilizzati anche per il recupero delle alterazioni radicolari alla base della componente neuropatica della lombalgia/lombosciatalgia cronica. Tali farmaci, costituiti

principalmente dal complesso vitaminico B e da integratori come acido alfa-lipoico e palmitoiletanolamide, hanno evidenze scientifiche di efficacia e tollerabilità, e qualche evidenza di potenziamento degli effetti antidolorifici dei farmaci per la sintomatologia algica.

Complesso vitaminico B

Una serie di evidenze sperimentali conferma l'utilità dell'associazione delle vitamine del complesso B ai FANS nel trattamento della lombosciatalgia acuta⁴⁹. Le vitamine B hanno una propria azione analgesica – specie la B12 – e un effetto sinergico con i FANS⁵⁰. Le vitamine del gruppo B in associazione ai FANS consentono, inoltre, una riduzione posologica di questi ultimi, una precocità della risposta terapeutica, e una più breve durata del trattamento nei pazienti con lombosciatalgia⁵¹.

In modelli animali la vit. B12 ha ridotto l'intensità del dolore e determinato una riduzione dell'allodinia in modelli di dolore neuropatico in ratti, effetto indotto anche dalla vit. B1⁵². Ciò è interessante poiché diclofenac, quando somministrato da solo, non ha effetti sull'allodinia negli stessi modelli animali, confermando identica inefficacia nel dolore neuropatico nell'uomo⁵³. È noto infatti che l'effetto analgesico dei FANS si estrinseca sulla componente nocicettiva/infiammatoria della lombalgia/lombosciatalgia, mentre le vitamine B inibiscono alcuni processi fisiopatologici coinvolti nel dolore neuropatico. In pazienti con componente mista del dolore la combinazione FANS + vitamine del complesso B è particolarmente efficace, per un effetto terapeutico sinergico⁵⁴.

La combinazione delle vitamine del gruppo B con i corticosteroidi ne potenzia gli effetti terapeutici nelle patologie degenerative del rachide lombare, determinando una maggior rapidità e beneficio terapeutico antidolorifico⁵⁵. La vitamina B6 svolge un importante ruolo nella trasformazione del 5-idrossitriptofano in serotonina (neurotrasmettitore coinvolto nel controllo del dolore), e la vitamina B1 favorisce un blocco ganglionare e la soppressione della stimolazione nervosa a livello muscolare, con conseguente effetto analgesico⁵⁶. L'attività della vit. B12 sulla componente dolorosa è attribuita alla facilitazione della trasmissione noradrenergica e serotoninergica, responsabile della inibizione

del sistema nocicettivo e/o della sintesi dei mediatori della infiammazione⁵⁷.

Gli effetti terapeutici delle vitamine B1, B6 e B12 in questa patologia sono supportati da una serie di evidenze⁵⁸⁻⁶¹ che mostrano anche un potenziamento analgesico dose-dipendente: a dosaggi più elevati corrispondono benefici più immediati e sostenuti sulla sintomatologia dolorosa; in tale prospettiva l'utilizzo per via parenterale del complesso vitaminico B agevola gli obiettivi di cura.

Bibliografia

- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al.; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. *Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain*. Eur Spine J 2006;15(Suppl 2):S192-300.
- Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, et al. *Priority medicines for Europe and the World: 2013 update*. World Health Organization; Geneva, Switzerland. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf?ua=1.
- Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, et al. *Clinical course of non-specific low back pain: A systematic review of prospective cohort studies set in primary care*. Eur J Pain 2013;17:5-15.
- Hoy D, Bain C, Williams G, et al. *A systematic review of the global prevalence of low back pain*. Arthritis Rheum 2012;64:2028-37.
- Cecchi F, Debollini P, Lova RM, et al. *Epidemiology of back pain in a representative cohort of Italian persons 65 years and older: InCHIANTI Study*. Spine 2006;31:1149-55.
- Freyhagen R, Baron R. *The evaluation of neuropathic components in low back pain*. Curr Pain Headache Rep 2009;13:185-90.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. *Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology 2008;70:1630-5.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. *Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations*. Pain 2013;154:2249-61.
- Finnerup NB, Jensen TS. *Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain—a critical analysis*. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:107-15.
- Baron R, Binder A, Attal N, et al. *Neuropathic low back pain in clinical practice*. Eur J Pain 2016;20:861-73.
- Smith BH, Torrance N, Bennett MI, et al. *Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community*. Clin J Pain 2007;23:143-9.
- Hooten WM, Cohen SP. *Evaluation and treatment of low back pain: a clinically focused review for primary care specialists*. Mayo Clin Proc 2015;90:1699-718.
- Melancia JL, Francisco AF, Antunes JL, et al. *Spinal stenosis*. Handb Clin Neurol 2014;119:541-9.

- 14 Cohen SP, Mao J. *Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications*. *BMJ* 2014;348:f7656.
- 15 Cohen SP, Argoff CE, Carragee EJ, et al. *Management of low back pain*. *BMJ* 2008;337:a2718.
- 16 Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, et al. *Low back pain: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain*. *Pain Physician* 2015;18:E333-46.
- 17 Orita S, Yamashita T, Ohtori S, et al. *Prevalence and location of neuropathic pain in lumbar spinal disorders*. *Spine* 2016;41:1224-31.
- 18 Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. *Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study*. *BMJ* 2008;337:a171.
- 19 Wiesel SW, Feffer HL, Rothman RH. *Industrial low-back pain. A prospective evaluation of a standardized diagnostic and treatment protocol*. *Spine* 1984;9:199-203.
- 20 Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L, et al. *Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women*. *Spine* 2005;30:1173-80.
- 21 Ash LM, Modic MT, Obuchowski NA, et al. *Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain*. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1098-103.
- 22 Graves JM, Fulton-Kehoe D, Jarvik JG, et al. *Health care utilization and costs associated with adherence to clinical practice guidelines for early magnetic resonance imaging among workers with acute occupational low back pain*. *Health Serv Res* 2014;49:645-65.
- 23 Saal JA, Saal JS. *Nonoperative treatment of herniated lumbar intervertebral disc with radiculopathy: an outcome study*. *Spine* 1989;14:431-7.
- 24 Sandoval AE. *Electrodiagnostics for low back pain*. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010;21:767-76.
- 25 Plastaras CT. *Electrodiagnostic challenges in the evaluation of lumbar spinal stenosis*. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:57-69.
- 26 Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment*. *Eur J Neurol* 2004;11:153-162.
- 27 Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. *PainDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-20.
- 28 Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, et al. *A novel tool for the assessment of pain: Validation in low back pain*. *PLoS Med* 2009;6:e1000047.
- 29 Attal N, Perrot S, Fermanian J, et al. *The neuropathic components of chronic low back pain: A prospective multicenter study using the DN4 questionnaire*. *J Pain* 2011;12:1080-7.
- 30 Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. *Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, American College of Physicians, American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society*. *Ann Intern Med* 2007;147:478-91.
- 31 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Early management of persistent non-specific low back pain*. 2009. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG88>
- 32 Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. *An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care*. *Eur Spine J* 2010;19:2075-94.
- 33 German Medical Association, National Association of Statutory Health Insurance Physicians, and Association of Scientific Medical Societies. *National disease management guideline: low back pain -short version 4*. 2013. Available from: <http://www.versorgungseleitlinien.de/themen/kreuzschmerz/pdf/nvl-kreuzschmerz-kurz-engl-4.pdf>
- 34 World Health Organization. *Cancer Pain Relief With A Guide To Opioid Availability*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization;1996.
- 35 Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. *Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial*. *Lancet* 2014;384(9954):1586-96.
- 36 Saarto T, Wiffen PJ. *Antidepressants for neuropathic pain*. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2007, CD005454.
- 37 Dharmshaktu P, Tayal V, Kaira BS. *Efficacy of antidepressants as analgesics: A review*. *J Clin Pharmacol* 2012;52:6-17.
- 38 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
- 39 Chung JW, Zeng Y, Wong TK. *Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: Systematic review and meta-analysis*. *Pain Physician* 2013;16:E685-704.
- 40 Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. *Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Intern Med* 2016;176:958-68.
- 41 Steigerwald I, Müller M, Davies A, et al. *Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study*. *Curr Med Res Opin* 2012;28:911-36.
- 42 Galvez R, Schäfer M, Hans G, et al. *Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study*. *Adv Ther* 2013;30:229-59.
- 43 Pergolizzi J, Alon E, Baron R, et al. *Tapentadol in the management of chronic low back pain: a novel approach to a complex condition?* *J Pain Res* 2011;4:203-10.
- 44 Backonja M, Bell C, Blue E, et al. *NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study*. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-12.
- 45 Simpson DM, Brown S, Sampson J, et al. *Controlled trial of high concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy*. *Neurology* 2008;70:2305-13.
- 46 Maihofner CG, Heskamp ML. *Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study*. *Eur J Pain* 2014;18:671-9.
- 47 Mick G, Correa-Illanes G. *Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster – a review*. *Curr Med Res Opin* 2012;28:937-51.
- 48 Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, et al. *Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review*. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:175-200.
- 49 Romanò CL, Romanò D, Lacerenza M. *Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: A systematic review*. *Pain Res Treat* 2012;2012:154781.
- 50 Sattelmayer M, Lorenz T, Röder C, et al. *Predictive value of the Acute Low Back Pain Screening Questionnaire and the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire for persisting problems*. *Eur Spine J* 2012;21(Suppl 6):S773-84.
- 51 Reyes-Garcia G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, et al. *Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat*. *J Pharmacol Toxicol Meth* 1999;42:73-7.
- 52 Rocha-Gonzalez HI, Terán-Rosales F, Reyes-Garcia G, et al. *B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat*. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:84-7.
- 53 Lettko M. *Additive clinical efficacy of B-vitamins orally co-administered with the NSAID diclofenac*. In: *B Vitamins in Pain*, Gerbershagen Ed, 1987.
- 54 Caram-Salas NL, Reyes-Garcia G, Medina-Santillán R, et al. *Thiamin and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats*. *Pharmacology* 2006;77:53-62.
- 55 Granados-Soto V, Sánchez-Ramirez G, la Torre MR, et al. *Effect of diclofenac on the antialloodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat*. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:92-4.
- 56 Weber H, Holme I, Amile E. *The natural course of acute sciatica with nerve root symptoms in a double-blind placebo-controlled trial evaluating the effect of piroxicam*. *Spine* 1993;18:1433-8.
- 57 Medina Santillan R, Reyes Garcia G, Sánchez Mejía JLet al. *Dexamethasone alone versus dexamethasone plus complex B vitamins in the therapy of low back pain*. *Proc West Pharmacol Soc* 2000;43:69-70.
- 58 Zhang M, Han W, Hu S, et al. *Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer*. *Neural Plast* 2013;424651.
- 59 Holmberg SA, Thelin AG. *Predictors of sick leave owing to neck or low back pain: a 12-year longitudinal cohort study in a rural male population*. *Ann Agri Environ Med* 2010;17:251-7.
- 60 Dordain G, Aumaitre O, Eschallier A, et al. *[Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature]*. *Acta Neurol Belg* 1984;84:5-11.
- 61 Jurna I. *Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins*. *Schmerz* 1998;12:136-41.
- 62 Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. *Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000;4:53-8.
- 63 Waikakul W, Waikakul S. *Methylcobalamin as an adjuvant medication in conservative treatment of lumbar spinal stenosis*. *J Med Assoc Thai* 2000;83:825-31.