

L'impiego di L-acetil-carnitina nel dolore neuropatico e nel *mixed pain*

Alberto Magni¹, Diego Fornasari², Stefano Jann³

¹ Responsabile Nazionale Politiche Giovanili SIMG; ² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano; ³ Unità Operativa Complessa di Neurologia, Ospedale di Vaio

Introduzione

Il dolore che origina dall'attivazione fisiologica di recettori nervosi specifici (nocicettori) è una sensazione familiare, frequente, che ha la funzione di evitare l'esposizione dell'organismo a eventi dannosi (dolore nocicettivo). Mentre il dolore nocicettivo è legato all'attivazione fisiologica dei recettori ed è quindi a sistema nervoso intatto, il dolore neuropatico (DN) insorge come conseguenza diretta di una lesione o malattia che colpisce il sistema somato-sensoriale. Il DN deve quindi avere una distinta distribuzione neuroanatomica plausibile e vi deve essere una storia indicativa di una rilevante lesione o malattia che colpisca il sistema somato-sensoriale periferico o centrale.

Le sindromi dolorose neuropatiche si possono suddividere in base alla localizzazione della patologia neurologica.

Si distinguono sindromi dolorose neuropatiche centrali, provocate da: 1) una lesione all'encefalo, e in particolare alla via spino-talamo-corticale (dolore talamico in esiti di infarto cerebrale), 2) o da una lesione del midollo spinale (dolore post-lesione traumatica midollare) 3) oppure da una patologia diffusa del sistema nervoso centrale (dolore in sclerosi multipla); e sindromi dolorose neuropatiche periferiche, quali 4) le polineuropatie dolorose (esempio: polineuropatia diabetica dolorosa), o 5) le sindromi nevralgiche lancinanti (esempio: nevralgia trigeminale), 6) oppure il dolore conseguente alla formazione di un neuroma (dolore del moncone in esiti di amputazione), 7) o infine le sindromi dolorose da intrappolamento del nervo (la sindrome del tunnel carpale).

In alcuni casi la sede della lesione neurologica non è chiaramente definita, e interessa probabilmente sia il sistema nervoso centrale che quello periferico, come 8) nelle sindromi da avulsione delle radici nervose (la sindrome da avulsione traumatica del plesso brachiale) o 9) nell'infezione da herpes zoster (nevralgia post-erpetica).

La corretta diagnosi eziopatogenetica del dolore può permettere un trattamento precoce di malattie neurologiche gravi e invalidanti (esempio: dolore da compressione nervosa da parte di una neoplasia). Talvolta il trattamento della malattia neurologica si riflette anche in una remissione del dolore. L'identificazione della sede della lesione che produce dolore completa le indagini sulla malattia neurologica di base.

Alla base della diagnosi di dolore neuropatico vi è un percorso diagnostico che prende il via chiaramente dall'anamnesi del paziente. Questi riferisce un disturbo non familiare, la sensazione di pelle addormentata, di gonfiore, oppure di trazione-fasciatura. Spesso riferisce un concomitante formicolio, oppure una fastidiosa sensazione di freddo o caldo. Il dolore ha caratteristiche urenti, superficiale o profondo, può essere crampiforme, lancinante, talora parossistico tipo scossa elettrica, talora a punture di spillo. Caratteristico è il dolore che insorge in conseguenza dello sfioramento della cute.

La presentazione del dolore può essere così schematizzata in due forme principali: spontaneo, non indotto da stimolo, ed evocato, provocato da stimoli sensoriali e quindi riproducibile durante l'esame del paziente.

Il dolore neuropatico deve essere quantificato con l'aiuto di scale di misurazione dei

suoi aspetti¹. I sistemi di misurazione variano dai più semplici con analogo visivo, scale numeriche o verbali relative all'intensità del dolore, all'impedimento funzionale e alla qualità di vita del paziente. La VAS (*Visual Analogue Scale*) ove su una linea che va da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore possibile) il paziente deve indicare la propria sintomatologia dolorosa, o utilizzando una NRS (*Numeric Rating Scale*) in cui sono invece segnalati i punti da 0 a 10, e sempre il paziente deve indicare il proprio dolore.

Non è sempre facile discriminare il dolore nocicettivo da quello neuropatico, soprattutto nelle forme miste, in cui entrambi i dolori sono presenti (pensiamo alle radicolopatie). In tali situazioni ci vengono in aiuto dei questionari semplici (*screening tools*) che permettono con una buona approssimazione di evidenziare la componente neuropatica del dolore. Sono numerosi (*ID Pain*, *Pain Detect*, DN4) ma quello più utilizzato anche per semplicità e rapidità di utilizzo è il DN4 (Fig. 1). Nell'arco di pochi minuti permette di diagnosticare il dolore neuropatico con 83% sensibilità e con 90% specificità². L'esame neurologico parte dall'osservazione del paziente: volto, mimica, posture, "pain behaviour", interazioni con l'ambiente e le persone. L'ispezione del territorio dolente mostra che in sede di dolore spesso non vi sono alterazioni tissutali. Talvolta si osserva distrofia cutanea e osteoporosi. Accanto ai disturbi sensitivi, negativi o positivi, vanno ricercati deficit motori che spesso coesistono. Altrettanto importante è evidenziare la presenza di deficit o di iperattività del sistema nervoso vegetativo.

Accanto al dolore spontaneo, descritto dal paziente, assai importante è la ricerca del

FIGURA 1.

Questionario DN4 (da Bouhassira et al., 2005, traduzione italiana a cura di A. Caraceni, E. Zecca, C. Martini).

Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:

Intervista al paziente

Domanda 1: Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?

1.	Bruciante/urente	Sì	No
2.	Sensazione di freddo doloroso	Sì	No
3.	Scosse elettriche	Sì	No

Domanda 2: Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?

4.	Formicolio	Sì	No
5.	Punture di spillo	Sì	No
6.	Intorpidimento	Sì	No
7.	Sensazione di prurito	Sì	No

Esame del paziente

Domanda 3: Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?

8.	Ipoestesia al tatto	Sì	No
9.	Ipoestesia alla puntura	Sì	No

Domanda 4: Nell'area il dolore può essere causato o peggiorato dallo:

10.	Sfioramento della pelle	Sì	No
-----	-------------------------	----	----

dolore evocato. L'iperalgia e l'allodinia sono le due manifestazioni di dolore indotto più frequenti e tipiche nel DN, seppur non patognomiche, potendosi osservare anche in casi di dolore nocicettivo. Nell'iperalgia stimoli solitamente dolorosi producono un dolore di intensità aumentata. Nell'allodinia stimoli normalmente non dolorosi provocano dolore. Distinguiamo l'iperalgia e l'allodinia in base allo stimolo. Tale stimolo può essere termico, meccanico dinamico – o da sfregamento, meccanico o da pressione di un oggetto che produce il dolore.

L'esame clinico può essere completato da indagini neurofisiologiche e morfologiche. Alcune sono in grado di evidenziare deficit a carico delle fibre di grande calibro A beta (ENG, PESS), altre evidenziano maggiormente i deficit a carico delle fibre A delta (potenziali evocati laser, LEP) o delle fibre C (biopsia cutanea). Altre tecniche ancora esplorano entrambe le afferenze sensitive e in particolare la soglia di stimolazione, ma necessitano della collaborazione del paziente (*Quantitative Sensory Testing*, QST).

Di estrema importanza in alcune condizioni le tecniche di neuroimaging e in particolare la RMN. Ovviamente in tutte le patologie

centrali (encefalo e midollo) e in condizioni di dolore misto (radicolopatie). Stanno però migliorando le tecniche di imaging anche del plesso e del nervo anche se ci troviamo ancora in una fase iniziale.

Numerose società scientifiche e istituzioni hanno contribuito alla stesura di linee guida riguardo al trattamento del DN nelle diverse patologie in cui questo si manifesta (EFNS, IASP, NICE, Mayo Clinic). Tutte le linee guida sono concordi a suddividere i farmaci in prima, seconda e terza linea in base alle evidenze di letteratura su efficacia e tollerabilità³.

Tra i farmaci di prima linea troviamo gli antidepressivi triciclici (amitriptilina), gli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici (SNRI quali duloxetina e, con attenzione, venlafaxina) e alcuni antiepilettici (gabapentin e pregabalin). Recentemente la L-acetil carnitina (LAC) è stata inserita tra i farmaci di prima linea nelle linee guida della Mayo Clinic⁴. Alcuni oppiacei quali l'ossicodone e il tramadolo si trovano tra la prima e la seconda linea, soprattutto per tollerabilità. Gli altri oppiacei sono in terza linea e devono essere utilizzati solo in assenza di risposta alle prime due linee di trattamento. Vi

sono poi alcuni farmaci efficaci in particolari tipi di DN quali carbamazepina e oxcarbazepina nel dolore parossistico della nevralgia trigeminale. Quando il DN appare localizzato, cioè l'area di dolore non è superiore a un foglio A4, si possono utilizzare trattamenti locali quali patch di lidocaina al 5%, patch di capsaicina all'8%, infiltrazioni di tossina botulinica.

Da ultimo, visto che la risposta dei singoli farmaci non è quasi mai risolutiva, si possono utilizzare combinazioni dei farmaci stessi (duloxetina e pregabalin, ad esempio, o LAC e altri farmaci di prima linea).

L'inquadramento del dolore nelle neuropatie periferiche

Il problema dolore determina un rilevante carico di lavoro nel *setting* della Medicina Generale essendo uno dei principali motivi di contatto medico di medicina generale (MMG)-paziente e produce un impatto significativo sulla salute delle persone, con rilevanti ripercussioni sociali ed economiche. Nell'arco di un anno i pazienti che afferiscono ai nostri studi per dolore moderato-severo acuto e cronico, rappresentano 8-10% del totale della popolazione in carico. La maggior parte degli accessi avviene dopo i 50 anni con una netta e crescente prevalenza del sesso femminile⁵.

Sulla base della valutazione del dolore fatta alla diagnosi del paziente e misurata mediante scala NRS dei pazienti che accedono all'ambulatorio del MMG per disturbi non differibili (problema che ha modificato in breve le condizioni di benessere del paziente e che: viene percepito dal paziente come "urgente") è emerso il 42% dei pazienti (esclusi i pazienti con infezioni delle alte vie respiratorie) presentava come sintomo principale il dolore⁶.

Di fronte a questo importante carico di lavoro si è reso necessario nel *setting* della Medicina Generale promuovere un metodo di inquadramento e tipizzazione del dolore del paziente che abbia i seguenti obiettivi:

1. *tipizzare il dolore* nelle sue componenti con particolare riferimento all'origine della lesione che determina lo stimolo algico (*Pain Generator*);
2. *misurare le dimensioni* dello stimolo doloroso (intensità, impatto sulle attività quotidiane, tollerabilità del sintomo);

3, *impostare una terapia medica e un percorso diagnostico terapeutico coerente con la tipizzazione e la misurazione delle dimensioni dello stimolo doloroso.* La tipizzazione del dolore ha come obiettivo principale la classificazione dello stesso in due categorie, a seconda dell'origine della lesione che determina lo stimolo algico, in *dolore nocicettivo* e *dolore neuropatico*. Il dolore nocicettivo può a sua volta essere suddiviso in dolore nocicettivo infiammatorio e in dolore nocicettivo meccanico- strutturale.

Dolore nocicettivo infiammatorio e meccanico strutturale

Per dolore nocicettivo si intende un dolore che origina da un danno tissutale (con esclusione del tessuto nervoso) e che determina un'attivazione dei nocicettori; il dolore nasce pertanto a livello dei tessuti (somatici o viscerali) ed è caratterizzato dall'integrità del sistema somatosensoriale deputato alla conduzione degli impulsi dolorosi. Nel caso del dolore nocicettivo infiammatorio a livello del tessuto si ha un danno che determina il rilascio dei mediatori dell'infiammazione (che determinano una sensibilizzazione periferica del nocicettore tissutale). Tale sensibilizzazione è alla base del fenomeno di allodinia primaria, che può consentire al medico di avere conferma della natura infiammatoria del dolore. Il dolore nocicettivo infiammatorio deve essere distinto dal dolore nocicettivo meccanico-strutturale: in questo le modificazioni anatomiche, come quelle che possono avvenire in un'articolazione colpita da processi degenerativi, determinano un sovrvertimento che espone il nocicettore a stimoli di intensità elevata; in questo caso non è pertanto presente allodinia primaria.

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è definito come "il dolore causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale" ⁷. Tappa fondamentale per tipizzare il dolore come neuropatico è valutare l'integrità del sistema somatosensoriale, ossia l'integrità delle fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso doloroso dalla sede del

dolore al midollo spinale. Mediante un semplice strumentario (un batuffolo di cotone, una graffetta e una provetta di acqua calda) si possono valutare le tre vie di conduzione del sistema somatosensoriale all'interno dell'area di dolore descritta dal paziente:

- le *fibre A-beta* responsabili del tatto e della vibrazione (percezione dello stimolo tattile a una leggera pressione con un batuffolo di cotone);
- le *fibre A-delta* responsabili del dolore rapido (percezione dello stimolo puntiforme alla pressione con una punta di una graffetta);
- le *fibre C* responsabili della percezione termica (percezione dello stimolo termico a un'applicazione di una provetta di acqua calda 40-42°C).

Qualora una dei tre stimoli valutati nell'area del dolore riferita dal paziente non venga percepito dallo stesso, l'integrità del sistema somatosensoriale è compromessa e si pone pertanto il sospetto di dolore neuropatico.

Mixed pain

Sebbene la suddivisione in dolore neuropatico e dolore nocicettivo sia universalmente riconosciuta e venga riportata nelle classificazioni del dolore è fonte di dibattito e di discussione una terza categoria di dolore che viene definito come *mixed pain* ("dolore miscelato"). Come descritto nel paragrafo relativo al dolore neuropatico, è stato sottolineato come il deficit del sistema somatosensoriale sia l'elemento chiave per la diagnosi di questo tipo di dolore. In alcuni casi

il deficit può essere ancora "nascosto" ed è difficile discriminare il dolore nocicettivo da un'iniziale sofferenza della fibra nervosa. In questo caso il dolore è caratterizzato da:

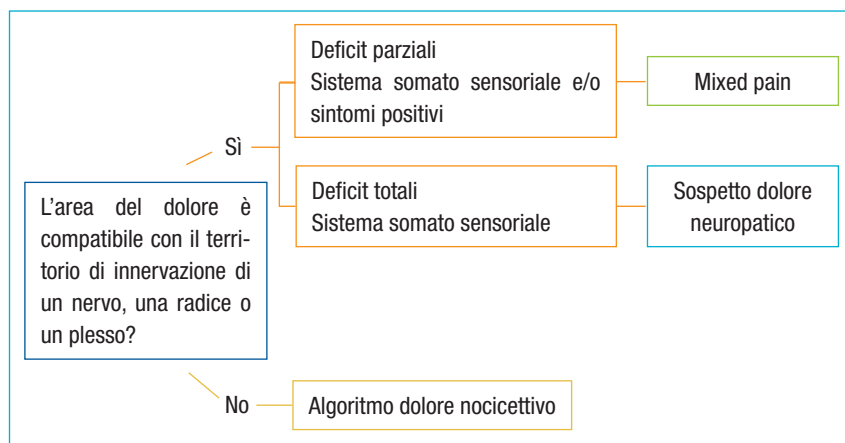
- una distribuzione del dolore compatibile con un'area di innervazione metamERICA;
- presenza (o no) di deficit parziali del sistema somatosensoriale;
- sintomi positivi spontanei nel territorio di distribuzione del dolore (ad es. punture di spillo, bruciore, scossa elettrica, formicolio) (Fig. 2).

È di frequente riscontro, nella pratica clinica quotidiana del MMG, riscontrare questa tipologia di dolore e tra le condizioni patologiche che sottendono il *mixed pain* ricordiamo la sindrome del tunnel carpale, la radicolite lombare e cervicale e la sindrome compressiva del nervo ulnare oltre ad altre patologie di riscontro meno frequente. Dal punto di vista fisiopatologico queste patologie sono caratterizzate da un iniziale processo infiammatorio a carico del nervo con coinvolgimento dello stesso e iniziale comparsa di sintomi positivi oltre che dalla comparsa di deficit parziale del sistema somatosensoriale. Il persistere della noxa patologica può determinare la lesione del sistema somatosensoriale con la conseguente evoluzione del quadro in dolore neuropatico.

Alla tipizzazione del dolore segue la scelta di una terapia appropriata e le evidenze più recenti in tema di terapia farmacologica sottolineano come la combinazione di più farmaci, che agiscono con diversi meccanismi e a diversi livelli delle vie nocicettive, determinino un guadagno in termini di

FIGURA 2.

Algoritmo semplificato metodo SIMG Dolore 360°.



efficacia analgesica. In particolare i farmaci analgesici possono essere suddivisi in 3 grandi categorie:

- farmaci analgesici ad azione *recettoriale* (nocicettore tissutale)
- farmaci analgesici ad azione sulla *fibra* (sito ectopico)
- farmaci analgesici ad azione *sinaptica* (sinapsi spinale).

Il ruolo della sinapsi spinale nella trasmissione e modificazione del dolore

La sinapsi spinale, localizzata nelle corna posteriori del midollo, tra il neurone nocicettivo o nocicettore, che raccoglie stimoli dalla periferia, e il neurone spino-talamico, che li invia ai centri di integrazione superiore, riveste un ruolo essenziale nella trasmissione del dolore, nella sua modulazione o amplificazione e nell'evoluzione verso la persistenza o la cronicità. Per tali motivi, numerosi meccanismi molecolari e cellulari presidiano l'attività di questa sinapsi, a cominciare dalle vie modulatrici discendenti. La stimolazione periferica dei neuroni nocicettivi genera treni di potenziali d'azione, la cui frequenza è proporzionale allo stimolo algico.

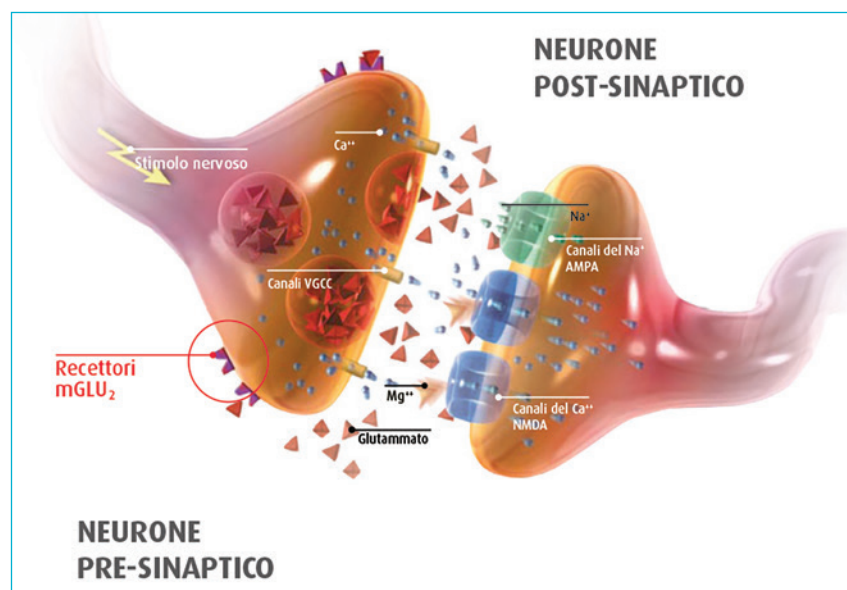
Quando i potenziali d'azione raggiungono i terminali dei nocicettori nelle corna posteriori del midollo spinale, canali del calcio voltage-dipendenti di tipo N si aprono, promuovendo la fusione delle vescicole sinaptiche e il rilascio di neurotrasmettitore. Infatti, il rilascio vescicolare di neurotrasmettitore è un fenomeno calcio-dipendente e la modulazione endogena o farmacologica di questi canali ha un impatto enorme sulla trasmissione del dolore. La sinapsi tra il nocicettore e il neurone spino-talamico è principalmente glutammatergica, anche se ATP, peptidi e NO giocano un ruolo importante. Nel dolore nocicettivo acuto il glutammato si lega principalmente ai recettori AMPA, localizzati a livello post-sinaptico sui neuroni spino-talamici. I recettori AMPA sono canali ionici ligando-dipendenti, altamente permeabili agli ioni sodio che, a loro volta depolarizzano i neuroni spino-talamici, innescando il treno di potenziali d'azione che raggiungeranno il talamo. Un'intensa e sostenuta attivazione di nocicettori causa un rilascio abbondante di glutammato e di neuropeptidi modulatori (sostanza P, CGRP

) nella sinapsi spinale, culminanti in una depolarizzazione postsinaptica maggiore e sostenuta nel tempo. Questa depolarizzazione causa l'attivazione dei recettori NMDA, l'altra classe di recettori del glutammato espressi sui neuroni spino-talamici, che hanno la proprietà di essere grandemente permeabili al calcio. I recettori NMDA sono normalmente silenti nel dolore acuto fisiologico, non sono cioè in grado di rispondere al glutammato, a causa di un "tappo" di Mg^{2+} che ne occlude il canale. Tuttavia, la depolarizzazione persistente, rimuove tale blocco, provocando l'attivazione da parte del glutammato dei recettori NMDA, con ingente di ingresso Ca^{2+} . Il calcio, come ione, partecipa a mantenere depolarizzato il neurone post-sinaptico, ma essendo anche un secondo messaggero attiva chinasi che vanno a fosforilare sul versante post-sinaptico recettori, canali ionici trasportatori, modificandone l'attività. Inoltre, le chinasi attivate possono entrare nel nucleo del neurone spino-talamico, fosforilando fattori di trascrizione e modificando l'espressione genica. Il risultato globale dell'attivazione

dei recettori NMDA è una facilitazione della trasmissione di impulsi nocicettivi, parte del fenomeno di sensibilizzazione spinale, e l'instaurarsi di fenomeni di plasticità sinaptica che preludono alla persistenza e alla cronicizzazione del dolore⁸. È pertanto evidente che fisiologicamente esistano meccanismi di controllo e modulazione del rilascio pre-sinaptico di glutammato. Un meccanismo molto frequente e generalizzato utilizzato dalle sinapsi per modulare il rilascio di neurotrasmettitore è l'utilizzo di autorecettori. Gli autorecettori sono recettori localizzati sulla membrana pre-sinaptica che vengono attivati dallo stesso neurotrasmettitore che viene rilasciato nella sinapsi. Spesso gli autorecettori hanno una funzione inibitoria sul rilascio di neurotrasmettitore promuovendo l'inibizione dei canali al calcio descritti precedentemente. Nella sinapsi spinale questa funzione è assolta da autorecettori per il glutammato, principalmente del tipo mGlu2. Tali recettori non sono dei canali ionici come AMPA e NMDA, ma sono recettori metabotropici che dopo stimolazione innescano una cascata di eventi cul-

FIGURA 3.

Sinapsi spinale. Il neurone presinaptico (nocicettore), contiene le vescicole contenenti glutammato che si fondono con la membrana presinaptica e rilasciano il neurotrasmettitore con l'arrivo dello stimolo nervoso che fa aprire per il calcio (voltage-gated calcium channels, VGCC). Il glutammato agisce post-sinapticamente sui recettori AMPA, ma se la liberazione di glutammato è massiccia, si ha rimozione del blocco di magnesio che blocca i recettori NMDA e attivazione anche di questi ultimi. I recettori mGlu2 presinaptici inibiscono il rilascio di glutammato attraverso vari meccanismi, tra cui l'inibizione di canali al calcio (da Chiechio S, Copani A, Gereau RW 4th, et al. Acetyl-L-carnitine in neuropathic pain: experimental data. CNS Drugs 2007;21(Suppl 1):31-8, mod.).



minanti nell'inibizione dei canali al calcio e nella riduzione del rilascio di glutammato. È pertanto evidente che maggiore è il numero dei recettori mGlu2 e maggiore potrebbe essere il loro effetto inibitorio sulla trasmissione del dolore (Fig. 3).

L-acetil-carnitina: un farmaco epigenetico

La L-acetil-carnitina (LAC) è una piccola molecola endogena, presente in numerosissimi tessuti, incluso il cervello. Da un punto di vista chimico la LAC è il derivato acetilato della l-carnitina, un aminoacido la cui funzione è correlata al metabolismo energetico mitocondriale. La LAC partecipa al traffico degli acidi grassi attraverso le membrane mitocondriali, lavorando come donatore di gruppi acetilici e favorendo la traslocazione degli acidi grassi nella matrice mitocondriale, dove avviene la β -ossidazione. Per questo suo ruolo, gli effetti terapeutici della LAC sono per molto tempo stati interpretati alla luce di una possibile facilitazione del metabolismo energetico. Più recentemente, la sua attività di donatore di gruppi

acetilici si è estesa a meccanismi epigenetici. L'acetilazione e la deacetilazione degli istoni, proteine associate al DNA nucleare, sono infatti processi finemente regolati da stimoli extracellulari, in cui due classi di enzimi, HAT (*Histone Acetyl Transferase*) e HDAC (*Histone DeAcetilase*), modificando lo stato di acetilazione degli istoni, favoriscono o sfavoriscono l'accesso al DNA dei fattori di trascrizione. Quando l'accesso è favorito, come conseguenza dell'acetilazione, la trascrizione e quindi l'espressione di quel gene aumenta; viceversa, quando l'accesso è diminuito o bloccato, a seguito della deacetilazione, l'espressione diminuisce o è abolita. Più recentemente si è dimostrato che gli stessi fattori di trascrizione possono essere acetilati e questo influenza, generalmente potenziandola, la capacità di stimolare l'espressione dei loro geni target. Un fattore di trascrizione la cui attività è potenziata dall'acetilazione è NF- κ B. NF- κ B è un dimero formato da due proteine, p50-p65 che si trova nel citoplasma, ancorato al suo inibitore, I- κ B. In seguito a stimoli extracellulari, il dimero si dissocia dall'inibitore, entra nel nucleo e svolge la sua funzione di rego-

latore della trascrizione, cioè dell'espressione di specifici geni. Questo fattore possiede molteplici funzioni nel sistema immunitario e nel SNC. In quest'ultima sede, si è dimostrato che NF- κ B regola l'espressione di mGlu2; dopo acetilazione del fattore e degli istoni associati al gene codificante il recettore, si osserva un importante incremento nell'espressione di mGlu2. Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che la LAC è in grado di promuovere l'acetilazione degli istoni associati al gene codificante il recettore mGlu2 e della subunità p65 di NF-Kb, provocando un aumento di recettori mGlu2 nei gangli dorsali e nelle corna posteriori del midollo spinale e svolgendo attraverso questo meccanismo un'attività analgesica⁹. È importante sottolineare che un simile meccanismo è anche alla base dell'attività antidepressiva della LAC¹⁰.

Essendo il dolore cronico spesso associato a depressione, questa duplice attività farmacologica riveste un particolare interesse. Il meccanismo d'azione fondamentale della LAC in chiave analgesica è quindi di tipo epigenetico, per sua natura generalmente lento nell'instaurarsi, ma persistente nel tempo.

FIGURA 4.

Possibile meccanismo d'azione della LAC. L'acetilazione degli istoni associati al gene codificante mGlu2 e l'acetilazione della subunità p65 promuove l'espressione di recettori mGlu2. Tale meccanismo è stato dimostrato anche per spiegare gli effetti antidepressivi della LAC (da Chiechio et al., 2018, mod.)¹⁰.

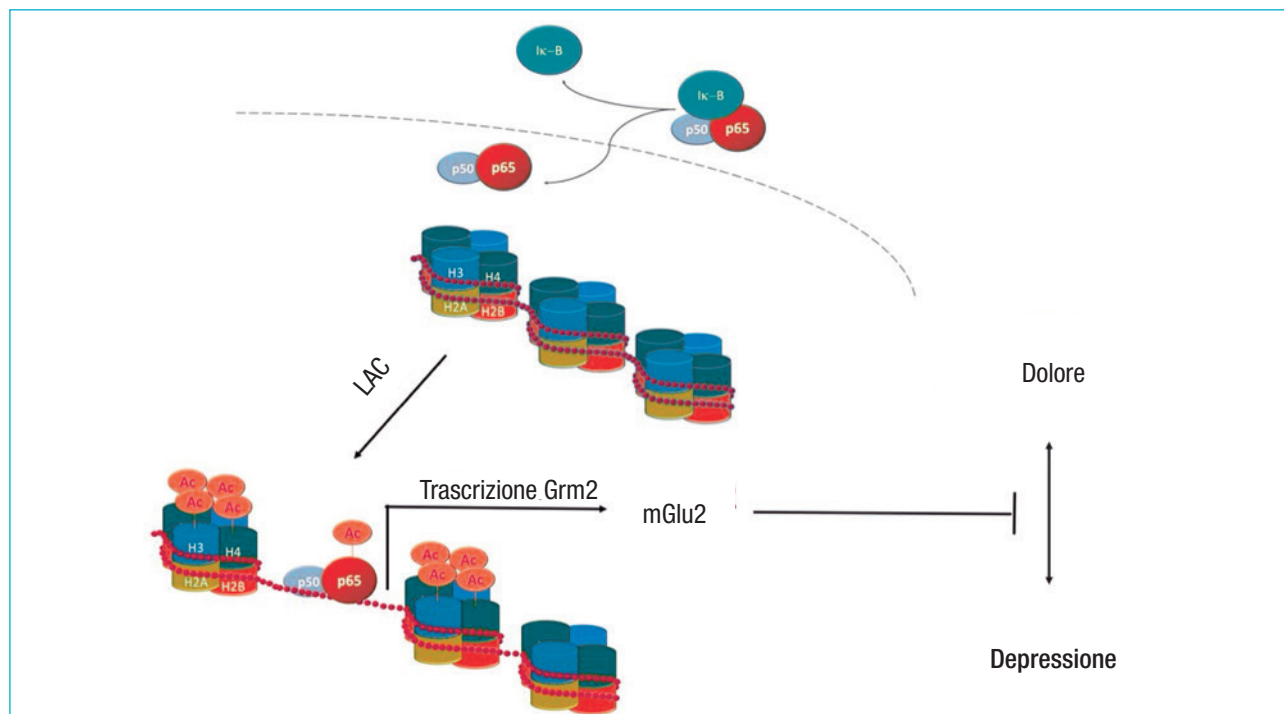
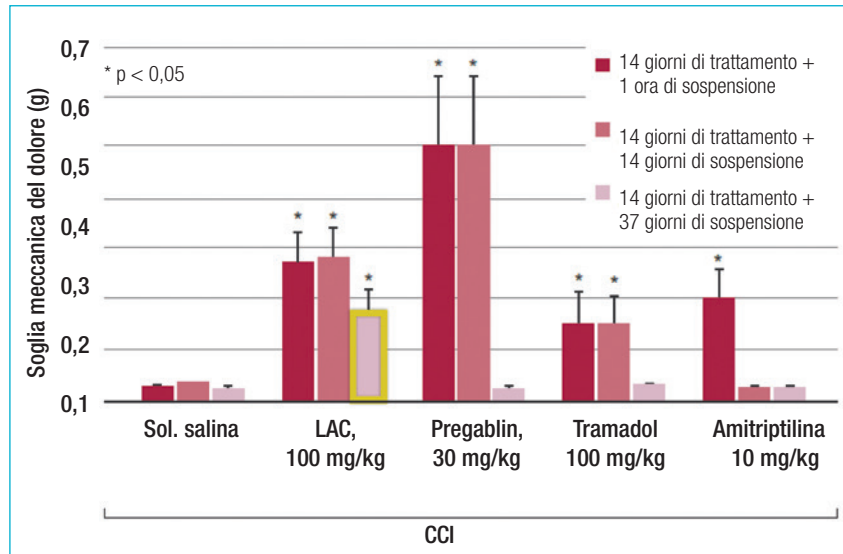


FIGURA 5.

L'azione analgesica perdura oltre il termine del trattamento.



Gli studi sperimentali confermano esattamente questa predizione: in modelli di dolore infiammatorio cronico o neuropatico, gli effetti analgesici della LAC compaiono dopo 3 giorni, ma sono massimali dopo 7 giorni; dopo sospensione del trattamento, gli effetti analgesici e antiallodinici della LAC persistono per più di 30 giorni, molto più a lungo degli effetti analgesici di pregabalin, tramadolo o amitriptilina⁹ (Fig. 5). Queste osservazioni traslate alla pratica clinica suggerirebbero una fase iniziale di “carico” con il farmaco, attraverso la somministrazione parenterale, “saltando” così la parziale deacetilazione della LAC nell’intestino e potenziando l’attuazione dei meccanismi epigenetici sopra descritti (“boost” epigenetico), e una fase di mantenimento prolungata, prima della sospensione. Numerosi studi hanno evidenziato un ruolo della LAC nella neuroprotezione, non solo attraverso un miglioramento della funzione mitocondriale, ma anche attraverso un’aumentata espressione del NGF e del suo recettore¹¹. Queste ultime proprietà rafforzano l’utilizzo della LAC nel dolore neuropatico, con particolare riferimento alle neuropatie periferiche. In tal senso, numerosi studi clinici hanno evidenziato l’efficacia terapeutica della LAC in tipi diversi di neuropatie periferiche, quali il tunnel carpale, la neuropatia diabetica dolorosa, o nelle neuropatie dei distretti cervico-brachiale e lombosacrale. In una recente metanalisi, condotta su 4 studi randomizzati controllati si è dimostrato che la LAC riduce

significativamente il dolore in forme diverse di neuropatia periferiche, con modesti effetti avversi¹².

Conclusioni

La L-acetil-carnitina (LAC) come descritto nei paragrafi precedenti agisce a due livelli:

- a livello dei gangli dorsali e nelle corna posteriori del midollo spinale svolgendo un’attività analgesica;
- a livello della fibra per il suo effetto neuroprotettivo.

Dal punto di vista farmacologico la LAC rappresenta pertanto un farmaco che agisce a più livelli delle vie nocicettive e per il suo profilo di sicurezza e tollerabilità può essere impiegato da solo o in combinazione con altri farmaci analgesici.

In particolare nel *mixed pain* l’utilizzo di LAC può essere impiegato in associazione a farmaci analgesici ad azione recettoriale (FANS, COX2 inibitori o steroidi) oltre all’impiego di altri farmaci che agiscono anch’essi a livello sinaptico e di fibra.

Nel *dolore neuropatico* il LAC può essere impiegato in associazione ad altri farmaci ad azione sinaptica e di fibra; in questo caso il percorso diagnostico terapeutico del paziente deve essere condiviso dal MMG con il Centro di Terapia del Dolore di riferimento. Essendo il meccanismo analgesico della LAC di tipo epigenetico generalmente lento nell’instaurarsi (ma persistente nel tempo) nella pratica clinica si consiglia una fase

iniziale di “carico” con il farmaco, attraverso la somministrazione parenterale (“boost” epigenetico), e una fase di mantenimento prolungata con le formulazioni orali prima della sospensione.

Bibliografia

- 1 Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. Pain 2011;152:14-27.
- 2 Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. Pain 2005;114:29-36.
- 3 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol 2010;17:1113.
- 4 Watson JC, Dyck JB. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management*. Mayo Clin Proc 2015;90:940-51.
- 5 Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- 6 Fornasari D, Magni A, Bonetti G, et al. *Indagine pilota sulla gestione assistenziale e farmaco-terapeutica dei disturbi non differibili*. Rivista SIMG 2017;(1):19-24.
- 7 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. *Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria*. Neurology 2008;70:1630.
- 8 Fornasari D. *Pain mechanisms in patients with chronic pain*. Clin Drug Investig 2012;32(Suppl 1):45-52.
- 9 Notartomaso S, Mascio G, Bernabucci M, et al. *Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain*. Mol Pain 2017;13:1-12.
- 10 Chiechio S, Canonico PL, Grilli M. *L-acetylcarnitine: a mechanistically distinctive and potentially rapid-acting antidepressant drug*. Int J Mol Sci 2018;19:11.
- 11 Traina G. *The neurobiology of acetyl-L-carnitine*. Front Biosci (Landmark Ed) 2016;21:1314-29.
- 12 Li S, Li Q, Li Y, et al. *Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS ONE 2015;10:e0119479.