



# Trattamento Principi

---

## I FARMACI



# OMS : trattamento

- Valutare l'intensità del dolore con regolarità
- Seguire la progressione dei farmaci secondo la scala terapeutica del dolore
- Utilizzare le terapie comportamentali, cognitive, fisiche, e di supporto a quelle farmacologiche
- Somministrare dosi di antalgici sufficienti a garantire il riposo notturno
- Anticipare e trattare aggressivamente gli effetti collaterali



# Approccio farmacologico

---

- 1) **Classi farmacologiche principali**
- 2) **Meccanismi e siti di azione**
- 3) **Associazioni**
- 4) **Temporalità di somministrazione**
- 5) **Vie di somministrazione**



# Approccio farmacologico

---

- 1) Equipotenza antalgica
- 2) Emivita antalgica
- 3) Effetto tetto
- 4) Tolleranza
- 5) Dipendenza



# Approccio farmacologico

---

**6) Tossicità**

**7) Effetti collaterali**



# Approccio farmacologico

## 4) Tolleranza 5) Dipendenza

Per ciò che riguarda gli **Oppioidi maggiori** sia nel trattamento del **dolore** nel paziente **neoplastico**, sia nel trattamento del paziente affetto da dolore **cronico non neoplastico** **Tolleranza e Dipendenza NON** si sono dimostrati **problemi clinici** tali da **limitarne l'utilizzo**



# Trattamento

## Approccio corretto

### *A SCACCHIERA*

Nella lotta contro il dolore dobbiamo conoscere il maggior numero di modalità antalgiche (**le nostre pedine**), il maggior numero di quadri patologici algici attraverso la diagnostica differenziale (**l'avversario**), calando tutto nel contesto (**la scacchiera**)



# Scala OMS per il Dolore Cronico

(1990)

## Libertà dal dolore

Oppioidi per dolore moderato-severo  
± Non oppioidi  
± Adjuvanti

3

## Dolore che persiste o cresce

Oppioidi per dolore lieve-moderato  
± Non oppioidi  
± Adjuvanti

2

## Dolore che persiste o cresce

Non oppioidi  
± Adjuvanti

1

**Le terapie mediche rimangono il fondamento  
per la gestione del Dolore : strategia del risparmio !**



# **Criteri per il passaggio allo scalino successivo**

**● Criterio clinico:**

**insufficiente  
analgesia**

**● Criterio farmacologico:**

**presenza di effetto  
“tetto” al  
raggiungimento  
della dose massima  
efficace**



# Farmaci di riferimento per ogni scalino

addizione e “facilitazione analgesica“

( Vaughan, 1997 )

1° scalino:

FANS : ASA,  
Paracetamolo.

2° scalino:

Codeina, Tramadolo ( + ril.prol. ),  
Propossifene



# Farmaci di riferimento per ogni scalino

## 3° scalino:

Morfina ( + ril. prol. )

Metadone

Buprenorfina (Transdermico)

Fentanyl (Transdermico)

Ossicodone, (Idromorfone)



# Farmaci adiuvanti: definizione

Secondo la scala del WHO, **“adiuvanti”** sono quei farmaci che **non sono specificamente analgesici**

ma che possono **contribuire all’ottenimento di una riduzione del dolore**  
(**potenziando l’effetto** degli analgesici)



# Farmaci adiuvanti

L'**indicazione** al ricorso ai farmaci "**adiuvanti**"  
è **assolutamente mal definita.**



Oggi ha molto più senso identificare e capire  
i **meccanismi fisiopatologici del dolore**

ed **applicare protocolli terapeutici ad hoc** (vedi ad es. il trattamento del dolore a prevalente componente neuropatica scarsamente responsivo ai FANS ed agli oppioidi e responsivo specificamente agli anticonvulsivanti)



# Classi farmacologiche più utilizzate

## ADIUVANTI

**STEROIDEI**

**ANTIDEPRESSIVI**

**ANTICONVULSIVANTI**

**ANEST. LOCALI**

**ANEST. SISTEMICI**

**NEUROLITICI**

**BENZODIAZEPINE**

**NEUROLETTICI**

**BIFOSFONATI**

**ANTIINFETTIVI**

**ANTISPASTICI**



# Farmaci adiuvanti più utilizzati

- **Cortisonici** Effetto antiinfiammatorio, stabilizzatori di membrana
- **Antidepressivi** Per la depressione correlata al dolore, dolore neuropatico
- **Anticonvulsivanti** Fondamentali nel d. neuropatico
- **Benzodiazepine** Controllo dell'ansia o dell'insonnia correlata a dolore



# Farmaci adiuvanti più utilizzati

## Anestetici locali ( Lidocaina, Bupivacaina )

Effetto **iperpolarizzante** sulle membrane nervose, con **blocco non selettivo** della **trasmissione sensitiva e motoria** (utilizzati nelle **tecniche di anestesia** locale, loco-regionale e di neuromodulazione)



# Terapia del Dolore da cancro

## approccio farmacologico

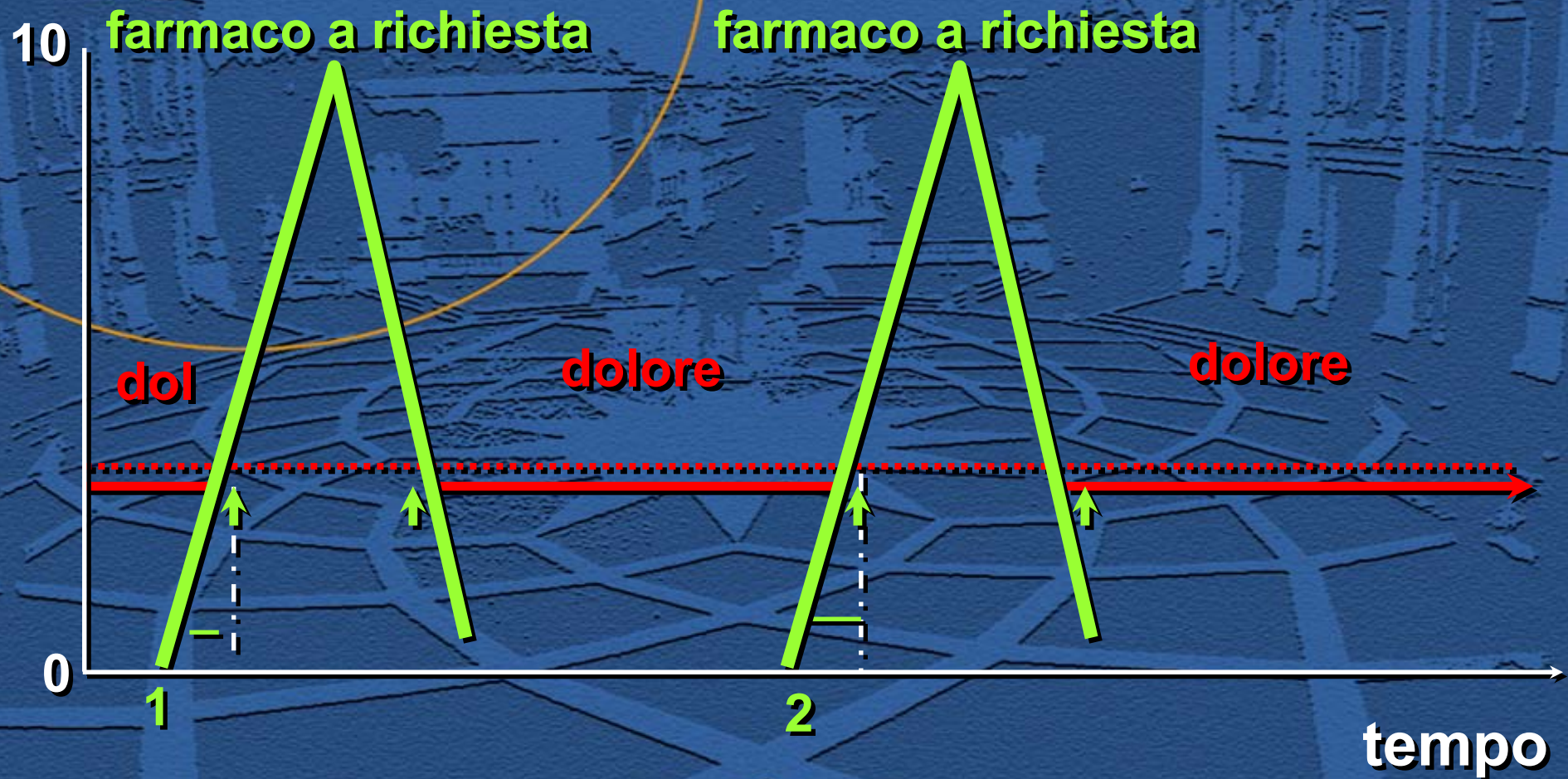
### Vie di somministrazione

- orale
- **via percutanea**
- rettale
- sottocutanea
- **intramuscolare**
- endovenosa
- via peridurale
- **via subaracnoidea**
- **altre**



# Approccio farmacologico

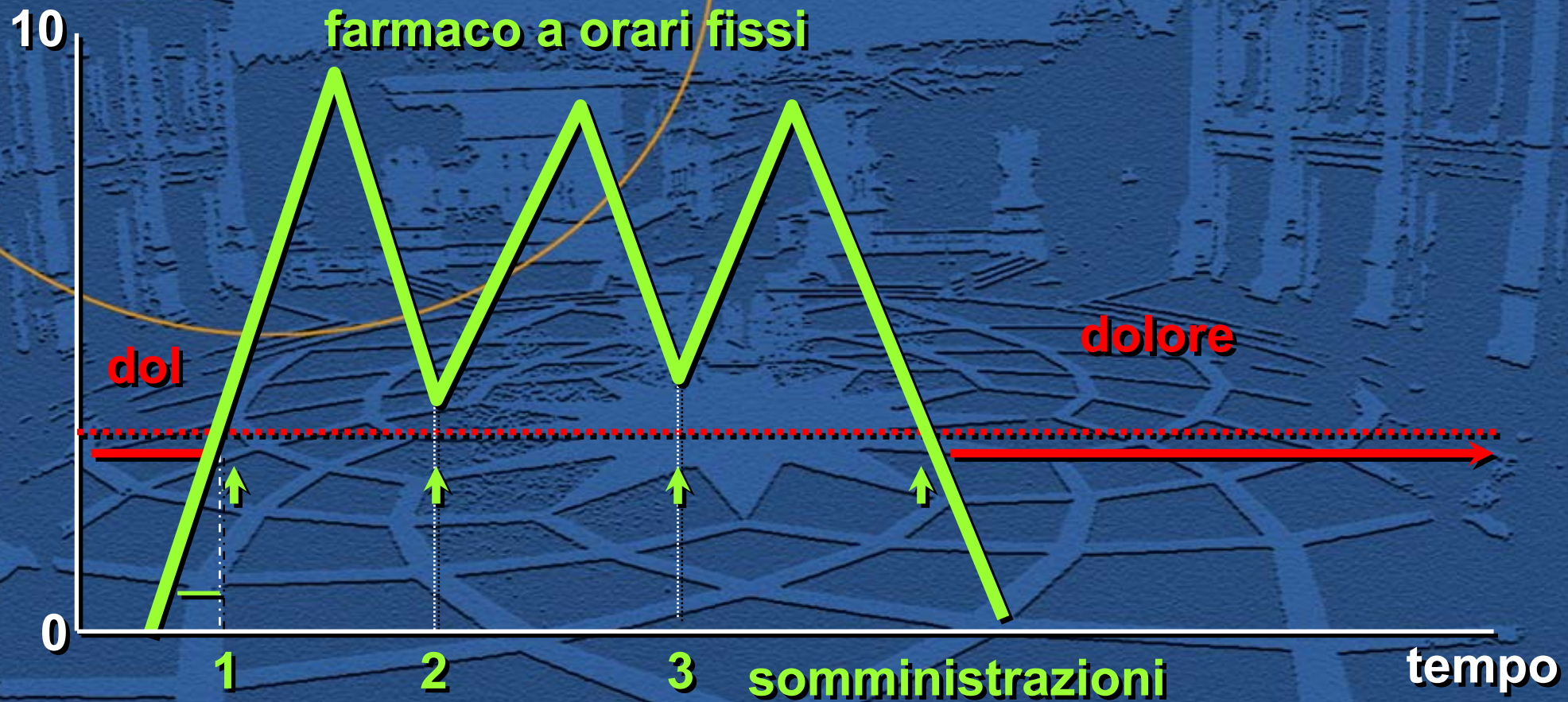
## Temporalità di somministrazione





# Approccio farmacologico

## Temporalità di somministrazione





# Approccio farmacologico

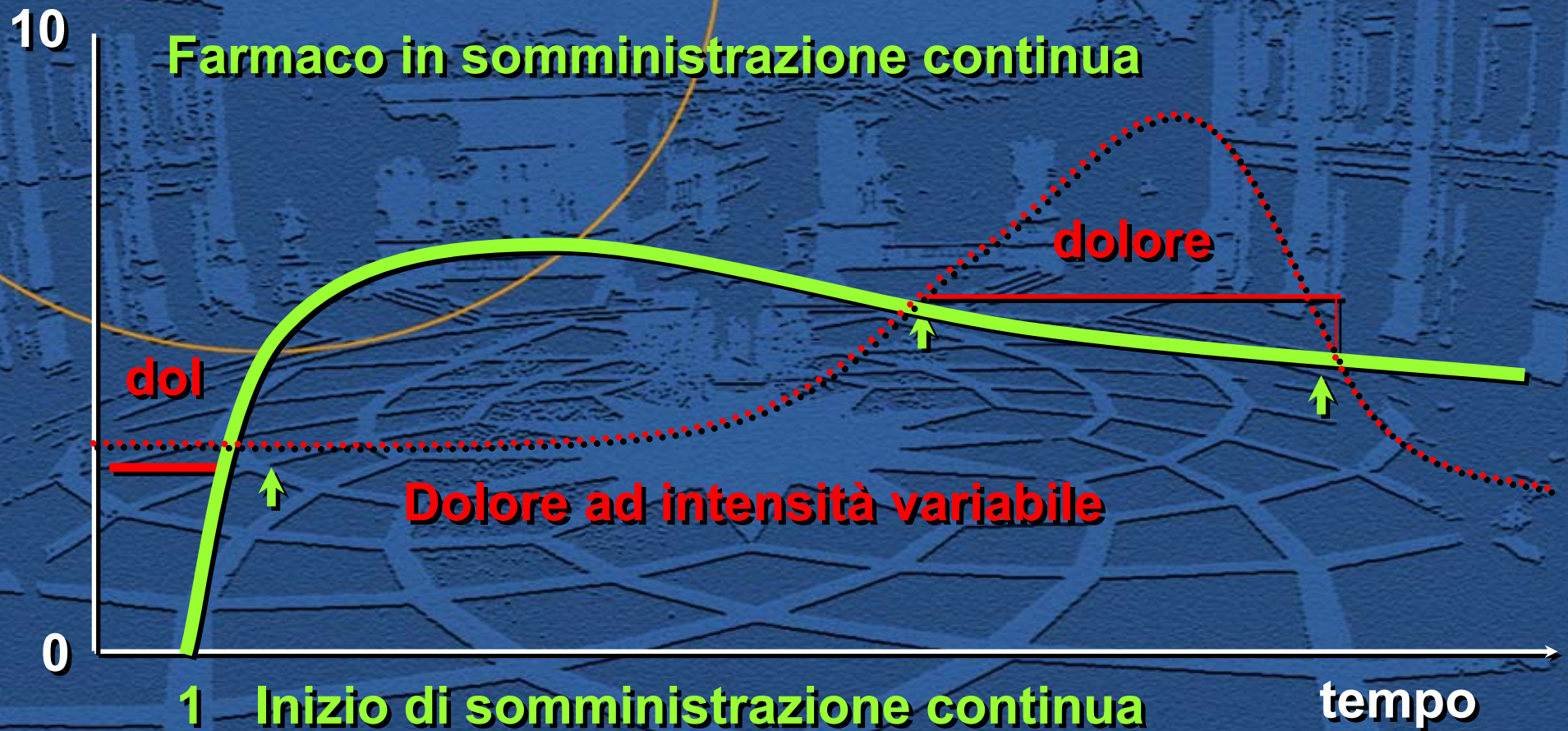
## Temporalità di somministrazione





# Approccio farmacologico

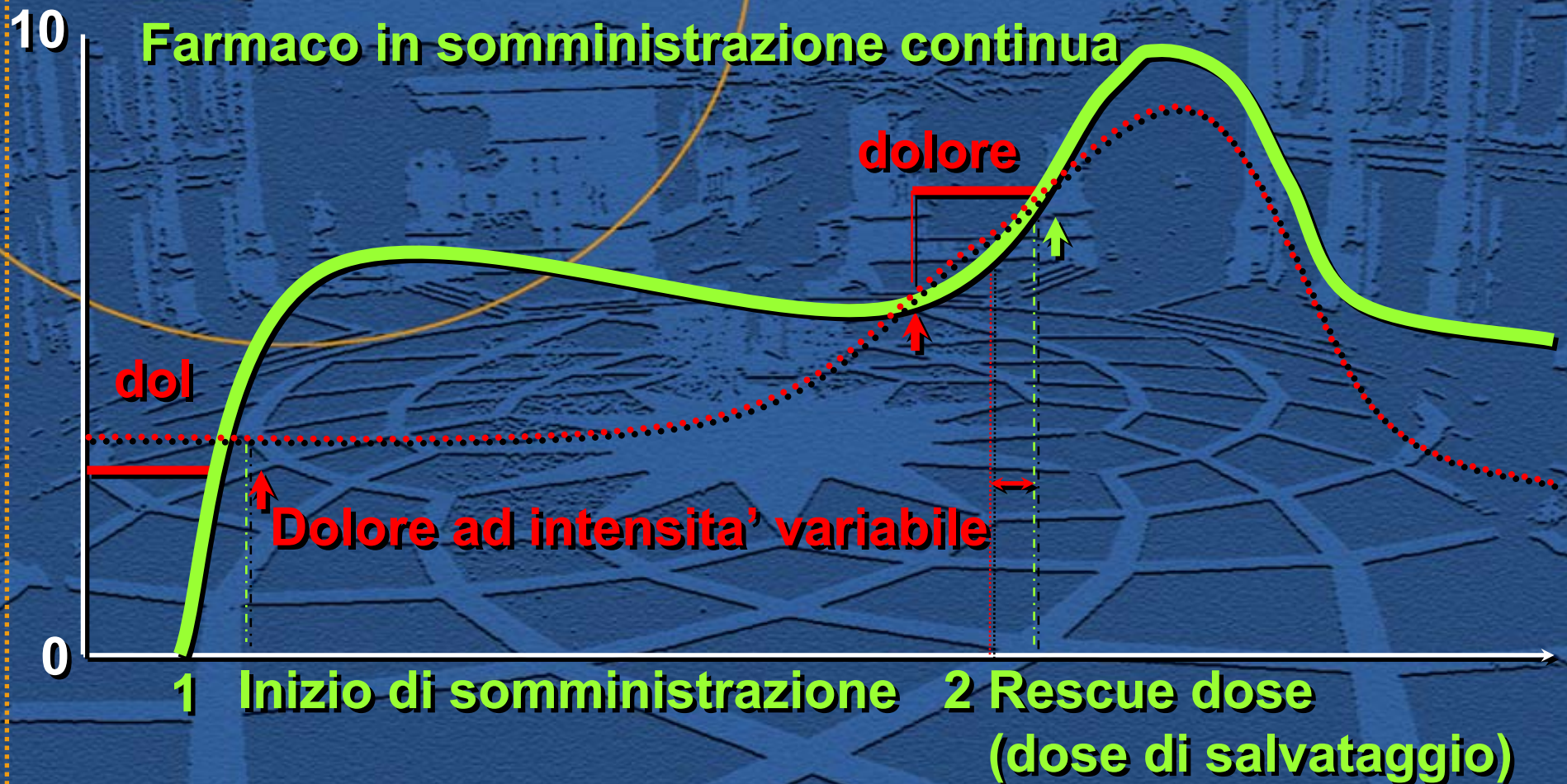
## Temporalità di somministrazione





# Approccio farmacologico

## Temporalità di somministrazione





# **Approccio farmacologico**

---

## **Temporalità di somministrazione**

**SEMPRE MAGGIOR IMPIEGO  
NELLA PRATICA CLINICA DI  
SISTEMI DI INFUSIONE CONTINUA**



# Approccio farmacologico

## Temporalità di somministrazione

### SISTEMI DI INFUSIONE CONTINUA

- Sistemi transdermici (cerotti)
- Pompe siringa meccaniche
- Elastomeri
- Pompe elettroniche esterne
- Pompe elettroniche totalmente impiantabili



# Pompa da infusione elettronica

**P**atient  
**C**ontrolled  
**A**nalgesia



**RESERVOIR DISPOSABLE 50 – 100 ML**



# Approccio farmacologico

## DA EVITARE:

- 1) Utilizzare 2 o più farmaci della stessa classe
- 2) Sottodosare i farmaci
- 3) Superare la dose tetto
- 4) Utilizzare vie improprie
- 5) Utilizzare farmaci dei quali non si conoscano a fondo:
  - dosaggi - effetti collaterali - tossicità - controindicazioni



# Approccio farmacologico

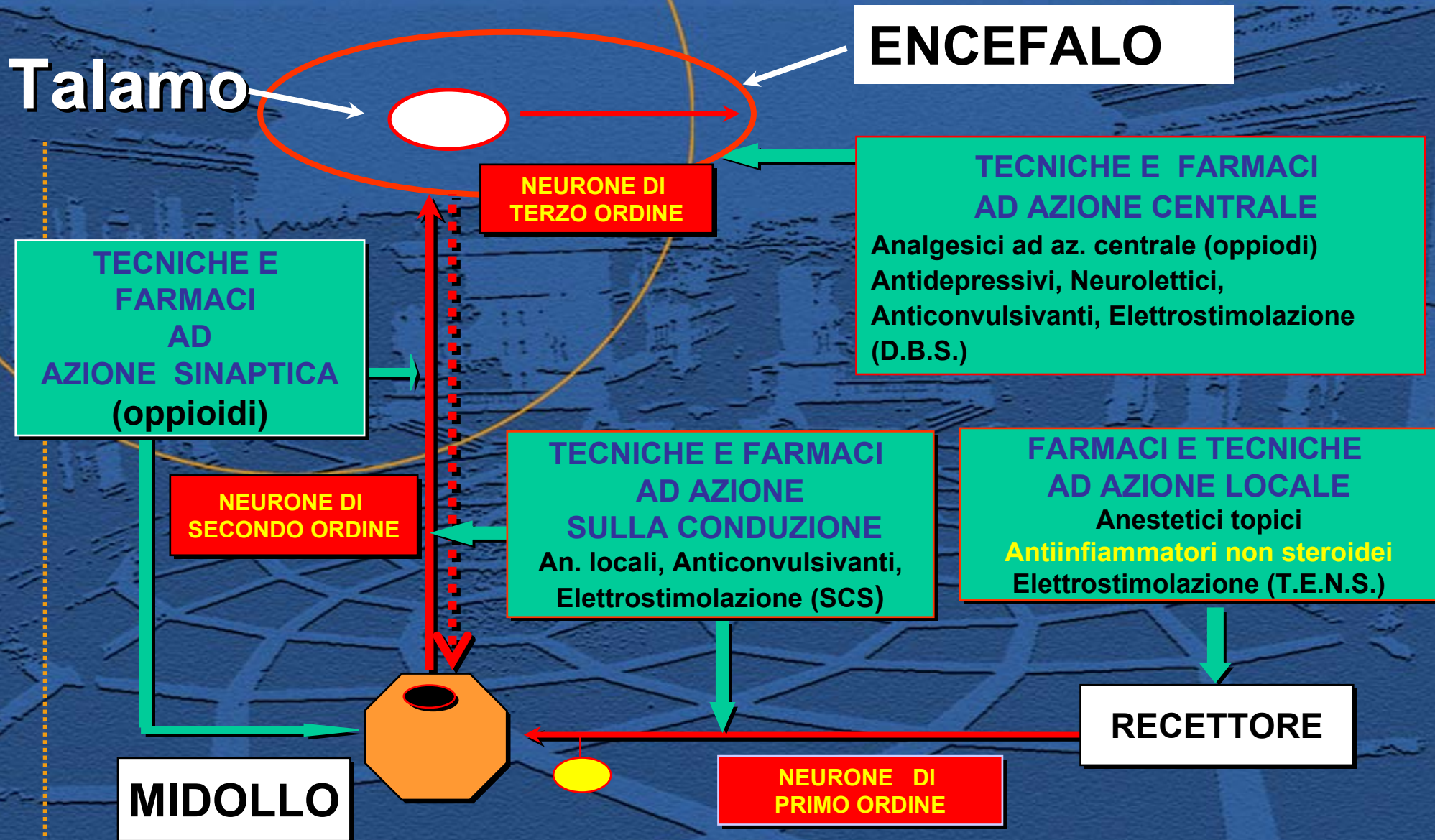
- Dopo gli studi di f-cocinetica e f-dinamica
- Introdotta la scala graduata dell'OMS
- Smentite le paure sull'assuefazione
- Acquisite diverse formulazioni e metodiche di somministrazione
- Codificati i parametri di efficacia e sicurezza

“I falsi miti sono caduti”

Oggi i farmaci oppioidi occupano un posto rilevante nel dolore per l'efficacia e l'ampiezza delle indicazioni.



# Tecniche antalgiche e livelli d'azione





# FANS

## ANALGESICI AD AZIONE PERIFERICA

- **Inibiscono la sintesi di prostaglandine**
  - Non selettivi : FANS tradizionali
  - Selettivi della Cox 2 ( Nimesulide, Etodolac, Rofe-Celecoxib, )
- **Dolore nocicettivo**
- **ASA e Paracetamolo**, e ibuprofene, naproxene, diclofenac, ketorolac, tenoxicam etc.
  - Eemicrania
  - Artriti
  - Dolore post-traumatico e post-operatorio ( da prevenire )
  - Dolore lieve-moderato da cancro in associazione ai narcotici
- **Effetti avversi :**
  - Reazioni da Ipersensibilità- anche gravi-, dispepsia, pirosi, ulcera, esantemi.



# FANS

Non privi di rischi nel trattamento cronico

- Metamizolo : 500-1000 x 3-6 x die
- Cortisonici : antinfiammatori-antiedemigeni
  - attacco/mantenimento
- Bifosfonati : dolori ossei



# Oppioidi

## ANALGESICI AD AZIONE CENTRALE

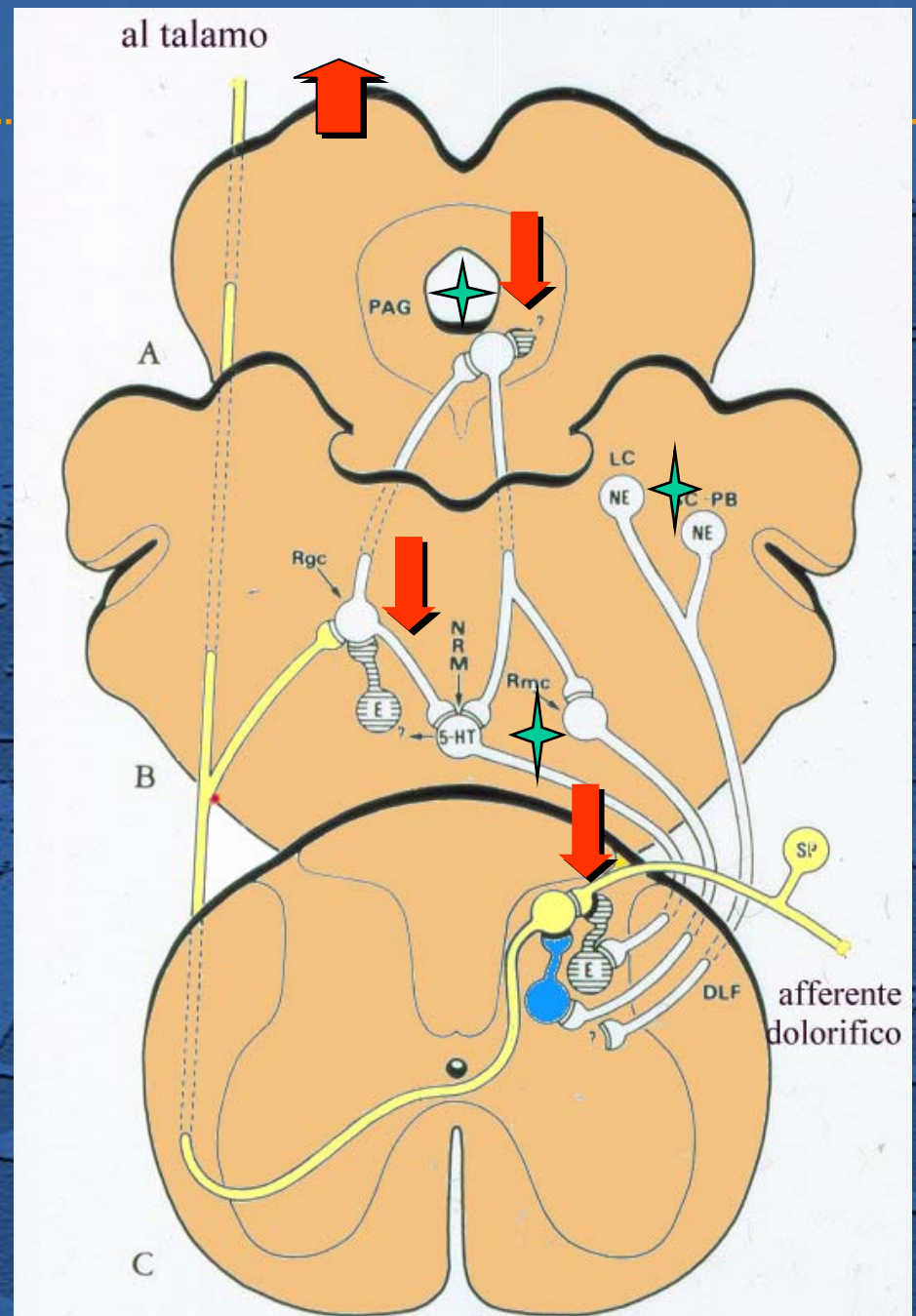
- I farmaci principali per il dolore cronico nocicettivo !!!
- Morfina e gli agonisti ( ag./antag. : limitato impiego: effetto tetto e “R al naloxone ) \*
- Recettori pre-post sinaptici oppioidi endogeni : R. “micron“ :
  - diversi sistemi fisiologici
    - Sinapsi corna posteriori e troncoencefalo e s.limbico
    - Funzione respiratoria, cardiovascolare, gastroenterica, neuroendocrina :
    - > dose : > analgesia e degli effetti indesiderati
- Potenza analgesica
  - Deboli : codeina e tramadolo, propofidene
  - Forti : morfina e metadone, ossicodone, buprenorfina, fentanil
- Effetti Collaterali : stipsi, nausea, e vomito, prurito, ipotensione ort., sonnolenza, confusione, disforia, tolleranza, dipendenza ( rara ), depressione respiratoria convulsioni ( >> dosi ), spasmo Oddi e vie biliari, rit.urinaria, broncospasmo, arrossamenti volto e torace.
- Nei neonati è maggiore il rischio di depressione respiratoria

\* Pentazocina, buprenorfina, agonisti parziali .



# Sistemi di modulazione discendente

- trasmissione ascendente
- attivare i sistemi discendenti del T.E.





# Recettori degli oppioidi ed effetti farmacologici

- **M1**: analgesia sopraspinale, dipendenza fisica
- **M2**: depr. respiratoria, inib. mot. intestinale, bradicardia
- **K** : analgesia spinale, sedazione, miosi, inib. Secr. ADH.
- **D** : analgesia, euforia, dipendenza fisica
- **S** : disforia, allucinazioni, midriasi



# Oppioidi

- **Tramadolo** -100mg. ( SR 100 x 2 )
- **Codeina** -130mg.+ parac.(30-60 x 3-4 )
- **Morfina** -30mg ( Ril.p. 20-120 die )
- **Ossicodone** -30mg ( 10 x 3-4 die )
- **Metadone** -20.mg ( 20 x 3-4 die )
- **Fentanyl** -0,3mg ( 100 ) transd.
- **Buprenorfina** -0,3-4mg x 6-8 ore v.parenterale



# Oppioidi

I farmaci principali per il dolore grave  
peso < 50 Kg

Dosaggio e vie di somministrazione

	Dosaggio mg./Kg	Via somministrazione	Intervallo
<b>Morfina</b>	0,1 0,05-0,1 0,15-0,3	i.m. , s.c. e.v. p.os	3-4 2-3 4
<b>Inf.continua</b>	5-30 mic.g/ora	e.v., s.c.	
<b>Morfina a lento Rilascio &gt; 4°.</b>	0,9 0,6	p.os	x 2 x 3
<b>Metadone</b>	0,2	p.os	8
<b>Codeina</b>	0,5-1	o.s.	6-4
<b>Tramadolo</b>	1-2	os-ev.	8-6



# Oppioidi

I farmaci principali per il dolore grave  
peso < 50 Kg

Dosaggio e vie di somministrazione

	Dosaggio dose/Kg	Via somministrazione	Intervallo
<b>Fentanil</b>	15-20 micg 0.5-5 micg/ora	os Inf.continua	
<b>Ossicodone</b>	0,2 mg.	p.os i.m., i.v.	3-4 n.d.
<b>Levorfanolo</b>	0,04 mg. 0,02	o.s i.m, i.v.	6-8
<b>Meperidina *</b>	1-2 mg. 0,5-1	i.m s.c. i.v.	2-4 2-3



# Oppioidi

- **Associazione : controindicata con oppioidi diversi !**
  - **Altri analgesici : FANS** : aspirina, paracetamolo
  - **Impiego di Adjuvanti** : AD, AE, Cortisonici etc...
- **Oppioidi deboli / Oppioidi forti**
  - **Dolore moderato-intenso**
- **Dolore Cronico intenso**
  - **Somministrazione continua** ( o ad intervalli prefissati )
  - **Maggiore e continua analgesia** ( PCA e.v. o epidurale )
- **La scelta dell'Oppioide**
  - **Potenza** ( evitare dosi elevate di un oppioide debole o inefficace )
  - **Durata d'Azione** ( azione breve o meno dosi )
  - **Intolleranza** ( altro agonista o agonista parziale o ad attività mista )



# Oppioidi

- **Morfina : oppioide di riferimento**
  - Dolore acuto e cronico : >> in ambito pediatrico.
  - Pot. Orale < 2-6 della Parenterale
- **Codeina e tramadolo : pot. = 10% della morfina**
  - Per o.s. : efficacia del 60% della parenterale
  - Conversione in morfina : 10% ( polimorfismo enzimi metabolici del P450 )
  - 30 mg. = 325-600 mg di aspirina
  - > analgesia > se + aspirina e paracetamolo
- **Fentanile : 80-100 > morfina**
  - Ambito operatorio ed intensivo.
  - Dolore procedurale, postoperatorio !
- **Metadone : + morfina**
  - Dolore Cronico e divezzamento
- **Ossicodone**
  - Favorevole pot. Orale/ pot.Parenterale
  - Associato a paracetamolo ed aspirina
- **Ampia variabilità individuale nella risposta agli oppioidi**
  - Metabolismo 1° passaggio ad es. : meccanismi sconosciuti
  - 10 mg./i.m. di Morfina alleviano il dolore intenso nei 2/3 dei p.z.



# Oppioidi

- **Minore efficacia nel dolore neuropatico**
  - Analgesia maggiore se iperattività delle afferenze nocicettive
  - Dosi molto più elevate : due volte quelle per il d. nocicettivo
- **Primi dati Morfina ed il Fentanyl e.v. nella PHN** ( Rowbotham, 1991 e DelleMijn, et al., 1997 )
- **Studi controllati nella DPN e nella PHN : ( ossicodone e tramadolo )**
  - TRAMADOLO : 210 e 310 mg. die : significativo miglioramento del dolore ( Haiti et al.,1998 )
- **Nella terapia cronica del dolore**
  - Oppioidi a rilascio prolungato
  - Scala OMS
  - Dose per incremento : Fp + Fr

## Conclusioni

- **Dolore neuropatico acuto : prima scelta**
- **Talora preziosi nel trattamento di casi di PHN, NP dolorose, dolore centrale**



# Raccomandazioni EBM

**dalla più recente revisione sistematica**

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH

**le conclusioni di una task force EFNS**

Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, McQuay H, Nurmikko T,  
Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P

**ed un libro Cochrane su EBN**

Cruccu G, Attal N, Taylor R





# Polineuropatie dolorose

<i>Drug reliability</i>	<i>No. of patients with active (No. of trials)</i>	<i>Responders in active group (range)</i>	<i>Responders in control group (range)</i>	<i>Relative risk (95% CI) or NS<sup>1</sup></i>	<i>Dropout with active (range)</i>	<i>Dropout with placebo (range)</i>	<i>Effective Gain<sup>3</sup></i>	<i>Comment</i>
Preg/GBP 90	435 (5)	48% (39-56)	20% (14-31)	1.53 (1.4-1.7)	8% (7-10)	5% (3-7)	25	High-quality RCTs with <b>ample</b> sample size
SNRI 61	415 (3)	48% (27-52)	26% (7-33)	1.36 (1.2-1.5)	13% (4-22)	5% (4-5)	14	Top-quality RCTs with ample sample size
TCA 60	225 (10)	56% (37-89)	10% (0-24)	2.57 (2.2-3.1)	10% (0-24)	2% (0-6)	38	High-quality RCTs, each with <b>small</b> sample size
Opioids 57	131 (3)	57% (32-68)	26% (9-36)	1.88 (1.5-2.4)	18% (14-21)	5% (1.5-12)	18	Top-quality RCTs with small sample size
Valproate 35	60 (2)	53%	14%	2.26 (1.6-3.2)	5%	2%	36	Two high-quality RCTs with small sample size
AED-SCB 30	149 (3)	52% (35-74)	20% (0-26)	1.80 (1.4-2.3)	14% (0-28)	4% (0-8)	22	Variable-quality RCTs with small sample size
LTG 400mg 27	29 (1)	41%	17%	1.74 (1.1-2.8)	7%	7%	24	Another study in 100 NP patients <b>found no</b> difference between LTG 200 mg and placebo (McCleane 1999)
Topiramate -	214 (1)	35%	21%	1.23 (1.1-1.4)	24%	8%	- 4	Another study in 1259 PPN patients found no difference between topiramate 100-400 mg and placebo (Thienel 2004)
Capsaicin -	236 (5)	54% (47-89)	45% (18-65)	NS	9%	2%	-	Medium-quality RCTs with variable sample size
Mexiletine	220 (4)	66% (50-68)	45% (27-68)	NS	9%	9%	-	Variable-quality RCTs with variable sample size
NMDA-antagonists	38 (2)	58% (47-68)	37% (37)	NS	2%	0%	-	Two high-quality RCTs with very small sample size
SSRI	81 (3)	43% (20-50)	28% (15-41)	NS	6%	2%	-	Medium/high-quality RCTs, small sample size





- **Terapia del Dolore Neuropatico:  
dove si può agire?**

**Inibizione dei canali  $\text{Na}^+$**

**Inibizione dei canali  $\text{Ca}^{++}$**

**Riduzione della trasmissione glutamatergica**

**Potenziamento della trasmissione GABAergica**

**Potenziamento dei sistemi inibitori discendenti**



**SNP**

**Sensibilizzazione  
periferica**

**Midollo Spinale**

**Na<sup>+</sup>**

**CBZ**

**OXC**

**PHT**

**TPM**

**LTG**

**Lidocaina**

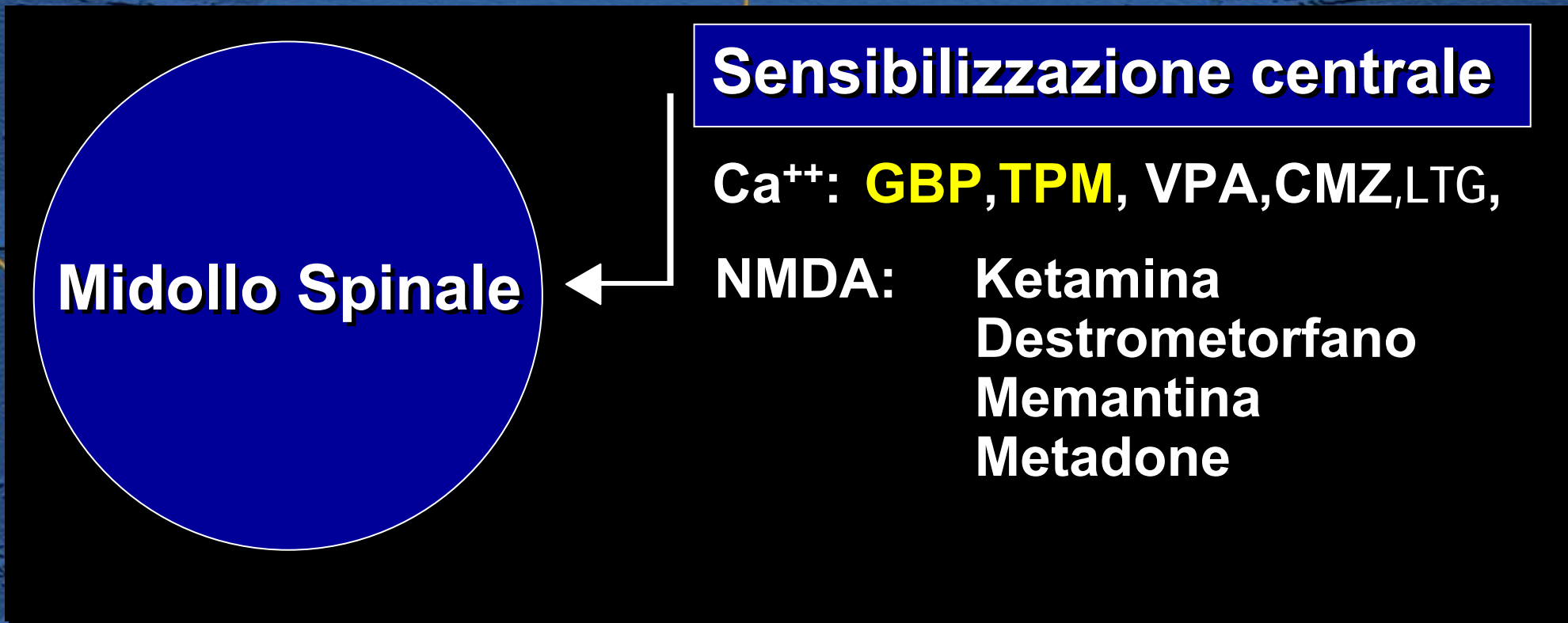
**Mexiletina**

**TCAs**

**Modulatori della  
sensibilità  
periferica**



# Modulatori di sensibilizzazione centrale





# Modulatori delle vie inibitorie discendenti

## Inibizione vie discendenti

Noradrenalina/Serotonina  
Recettori per gli oppioidi

Cervello

- TCA's
- SSRIs
- SNRIs
- Tramadolo
- Oppioidi





# Antiepilettici: meccanismo d'azione

## Canali Na<sup>+</sup>

Fenitoina  
Carbamazepina  
Lamotrigina  
Valproato

---

## Canali Ca<sup>++</sup>

Etosuccimide  
Gabapentin  
Pregabalin

---

## Recettori GABA

Barbiturici  
Benzodiazepine

---

## Metabolismo GABA

Gabapentin  
Tiagabina  
Vigabatrin  
Valproato

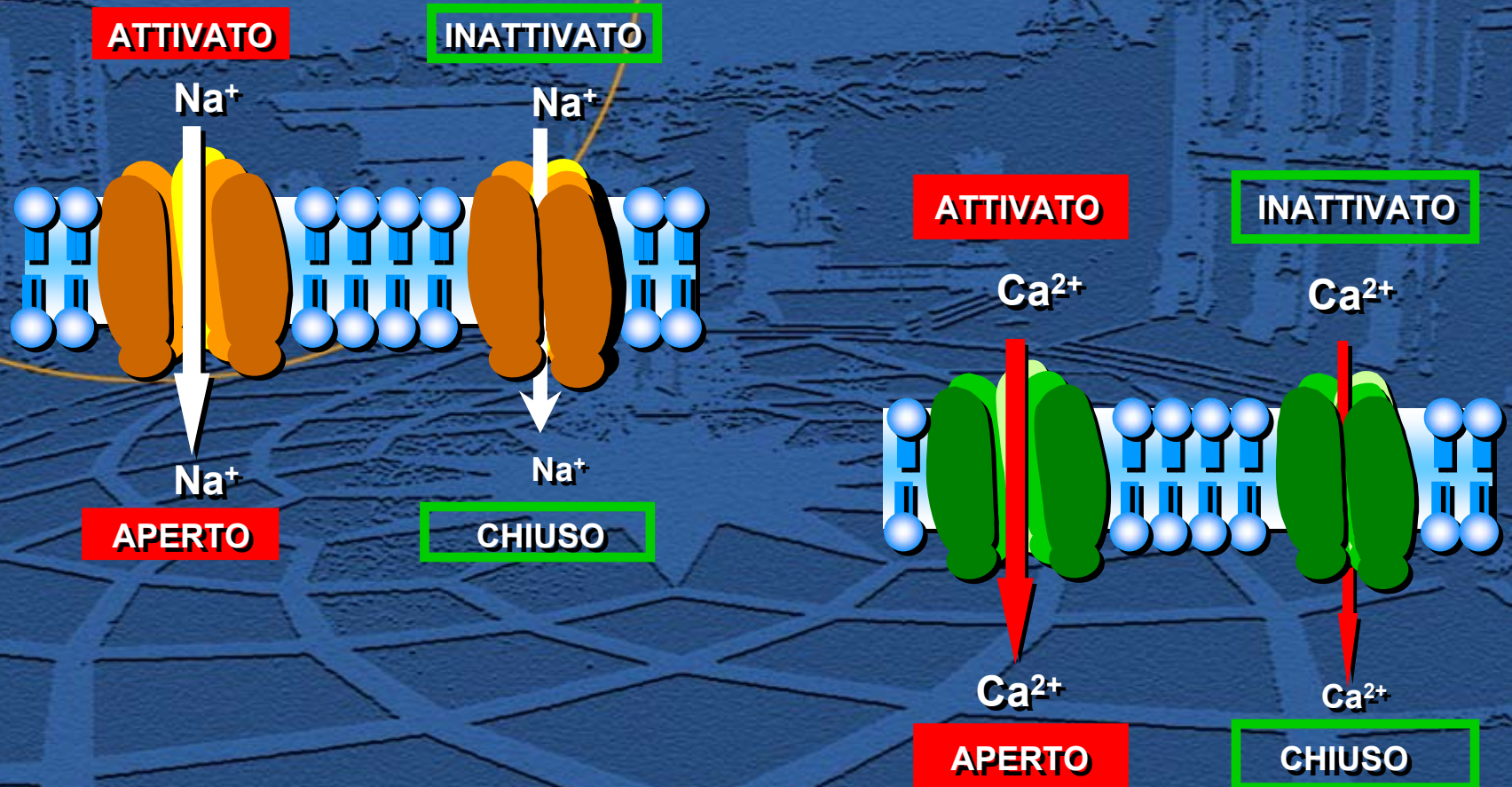
---

## Recettori glutammato

Felbamato  
Topiramato  
Carbamazepina

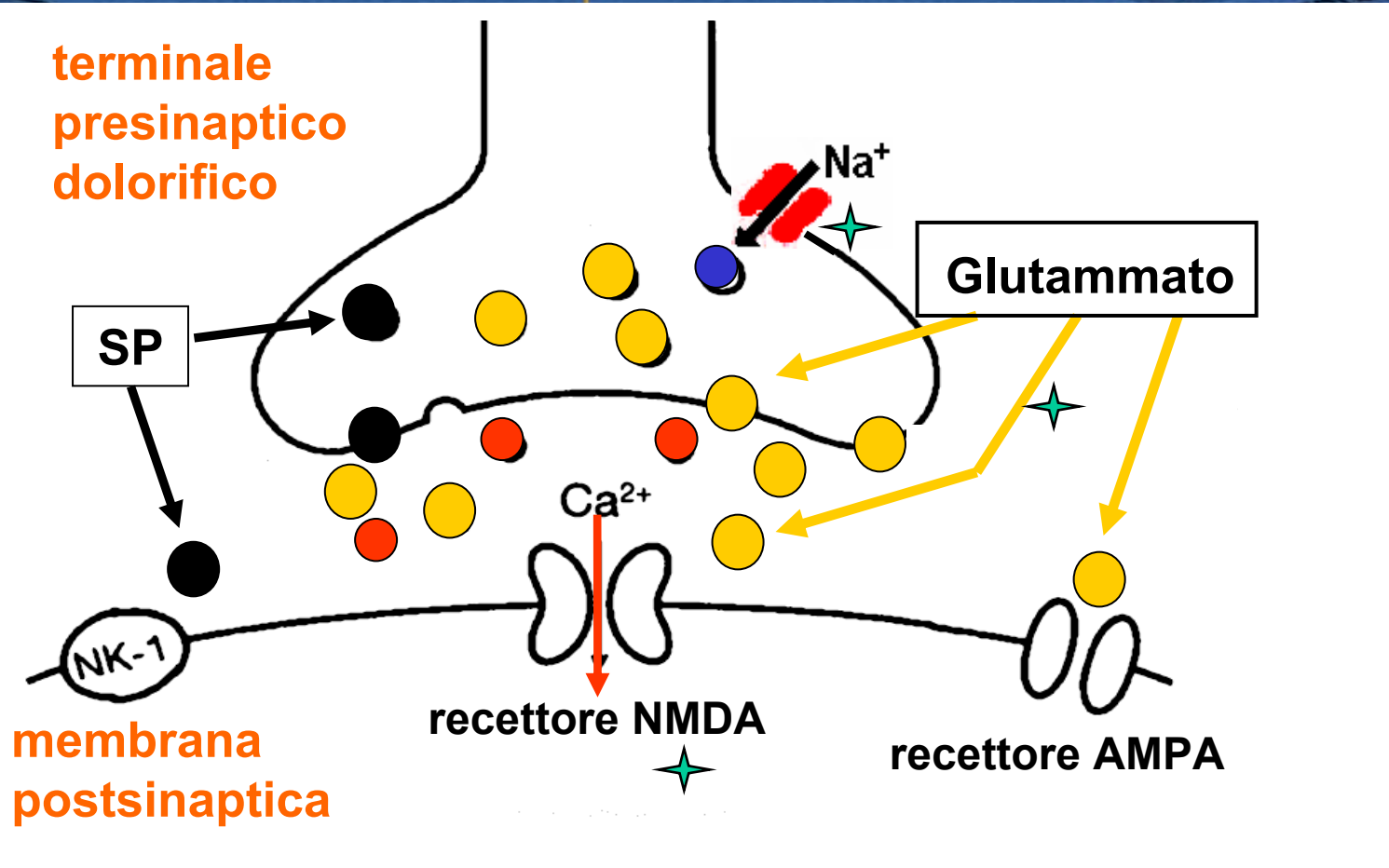


# Canali Sodio e Canali Calcio



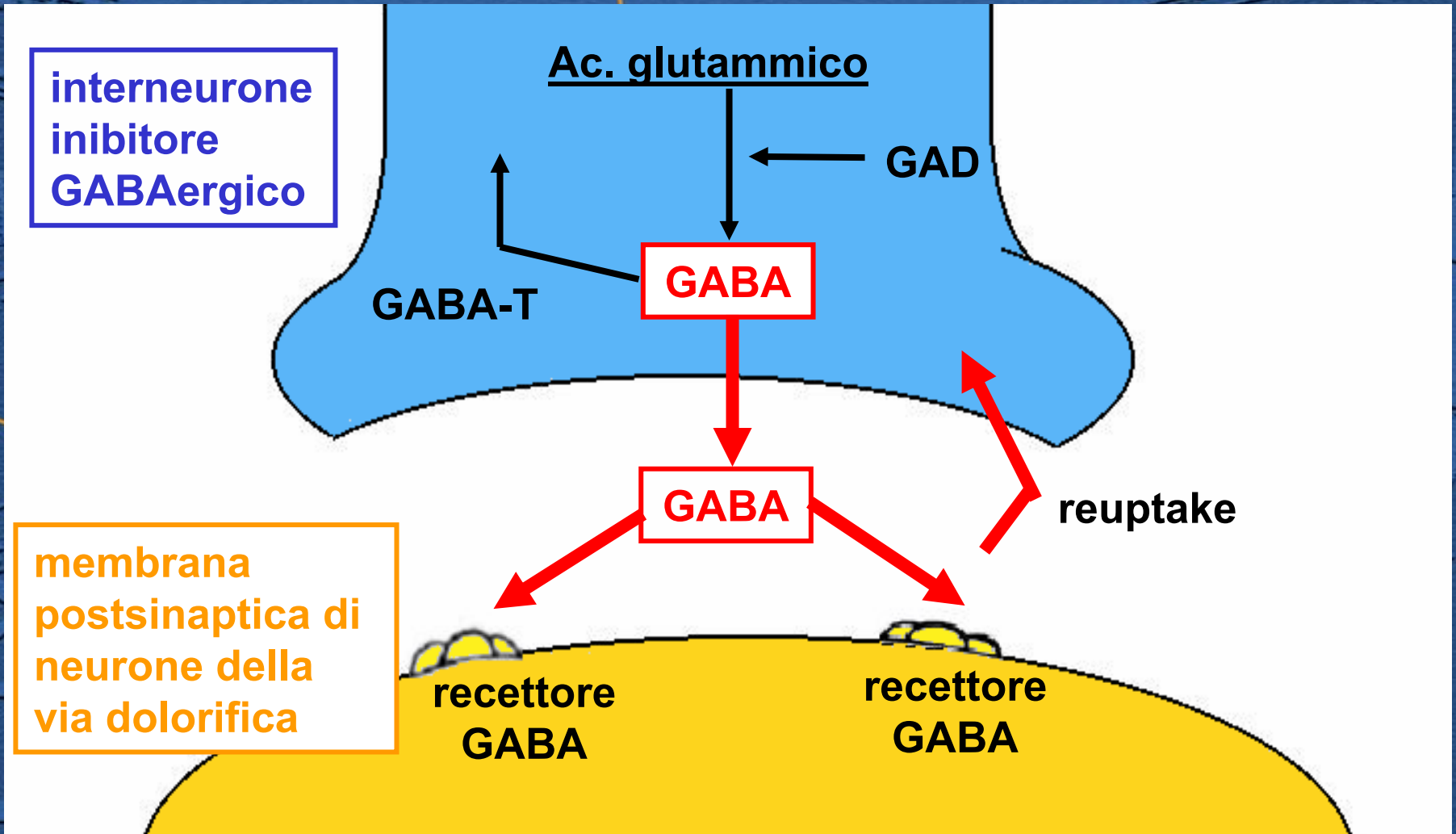


# Sinapsi glutammatergica





# Sinapsi GABAergica





# Gabapentin

## MECCANISMO D'AZIONE

- **blocco dei canali  $Ca^{++}$**  di tipo L (Low voltage activated)
- **effetto neuroprotettivo** nei confronti della tossicità indotta da NMDA
- **riduce il glutammato** aumentandone la degradazione da parte della decarbossilasi specifica
- **aumento dei livelli cerebrali di GABA**, per aumento della sintesi e del rilascio
- **inibizione del rilascio delle monoamine**



# Gabapentin

## **METABOLISMO**

- **non subisce metabolismo epatico; eliminazione renale**

## **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**

- **nessuna**

## **EFFETTI COLLATERALI**

- **sonnolenza, affaticamento, vertigini**



# ● Gabapentin razionale per l'utilizzo nel Dolore Neuropatico

## PROFILO FARMACOLOGICO

- Efficacia
- Sicurezza
- Tollerabilità
- Assenza di gravi eventi avversi
- Farmacocinetica ideale

## PROFILO CLINICO

- Sicurezza
- Tollerabilità
- Assenza di gravi effetti collaterali
- Efficacia



# Dosaggio di Gabapentin nei bambini come anticonvulsivante

Dose iniziale	300mg/die	B-TID
Dose comune	900-3600mg/Kg/die	B-TID



# Pregabalin

## MECCANISMO D'AZIONE

Legame con la subunità alfa 2 delta dei canali del calcio voltaggio dipendenti

## FARMACOCINETICA

Lineare

## LEGAME PROTEICO

Trascurabile

## BIODISPONIBILITÀ

≥ 90%



# Pregabalin

## **METABOLISMO**

- **Metabolismo epatico inferiore al 2%**

## **ELIMINAZIONE**

- **Renale**

## **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**

- **Assenza di interazioni farmacologicamente rilevanti**



# Differenze fra pregabalin e gabapentin

	<b>Pregabalin</b>	<b>Gabapentin</b>
Assorbimento	Non saturabile nel range terapeutico	Saturabile
Biodisponibilità	>_ 90%	<_ 50%
Dosaggio giornaliero	<b>BID/TID</b>	<b>TID</b>



# Eventi avversi in più del 5% dei pazienti in tutti gli studi

	Placebo	Pregabalin			Tutti i dosaggi	
		150 mg/die	300 mg/die	600 mg/die	Incidenza %	Sospensioni %
<b>Capogiri</b>	<b>8,7</b>	<b>15,1</b>	<b>30,0</b>	<b>35,6</b>	<b>29,1</b>	<b>4,0</b>
<b>Sonnolenza</b>	<b>7,8</b>	<b>13,4</b>	<b>21,4</b>	<b>28,3</b>	<b>22,6</b>	<b>3,5</b>
<b>Edema periferico</b>	<b>1,4</b>	<b>3,8</b>	<b>8,3</b>	<b>7,0</b>	<b>5,6</b>	<b>0,5</b>
<b>Aumento di peso</b>	<b>0,8</b>	<b>3,5</b>	<b>4,7</b>	<b>8,2</b>	<b>5,6</b>	<b>0,2</b>



# ● Efficacia di pregabalin nel dolore neuropatico periferico: conclusioni

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



# Carbamazepina

## Meccanismo d'azione

- Blocco dei canali  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti
- Blocco dell'ingresso del  $\text{Ca}^{++}$  attraverso il recettore NMDA
- Modulazione di recettori per monoammine e acetilcolina

## Metabolismo

- Metabolismo epatico (epossidazione e idrolisi)  
eliminazione renale dopo coniugazione



# Carbamazepina - interazioni

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



# Carbamazepina

## Effetti collaterali

### Comuni (20-50%)

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

### Rari (<5%)

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

### Rischi maggiori

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



# Dosaggio di Carbamazepina come anticonvulsivante

Dose iniziale	da piccole dosi : 100 mg.	<b>B- TID</b>
Dose mantenimento	400-1600mg/die	
Dose massima	2400mg./die	



# Nevralgia Trigeminalis Classica

<i>Drugs Reliability</i>	<i>No. of patients with active (No of trials)</i>	<i>Responders in active group (range)</i>	<i>Responders in control group (range)</i>	<i>Relative risk (95% CI) or NS<sup>1</sup></i>	<i><sup>2</sup>Adverse events with active (95% CI)</i>	<i><sup>2</sup>Adverse events with placebo (95% CI)</i>	<i>Effective Gain<sup>3</sup></i>	<i>Comment</i>
AED-SCB <b>68</b>	186 (5)	80% (54-88)	11% (0-25)	2.45 (1.9-3.2)	4% (0-9)	0%	<b>65%</b>	variable-quality RCTs with a surprisingly low number of dropouts
posterior fossa MVD	245 (1)	80%			9%		<b>71%</b>	I just report the highest quality meta-analysis I found
RFT lesions	1528 (4)	75% (64-90)			3%		<b>72%</b>	variable-quality unblinded uncontrolled
GR lesions	481 (5)	72% (60-86)			2%		<b>70%</b>	variable-quality unblinded uncontrolled



# Oxacarbazepina

- 10-keto analogo
- Meccanismo d'azione identico ( canali Na-v-d./ 10-MHO )
- Assorbimento ...completo per os
- Autoinduzione assente
- Interazioni molto ridotte ( < P450 )
- Effetti collaterali ridotti : assenza del derivato epossido !
- Analogo effetto analgesico : dosi >25-30 % / Carbamazepina

<b>Dose iniziale</b>	600 mg./ die	<b>BID</b>
<b>Dose mantenimento</b>	900-2400mg.	<b>BID-TID</b>



# Valproato

## Meccanismo d'azione

- **Blocco dei canali  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti**
- **Blocco dei canali  $\text{Ca}^{++}$  di tipo T**
- **Potenziamento dei canali  $\text{K}^+$**
- **Riduzione dell'influsso di  $\text{Ca}^{++}$  indotto dall'NMDA**
- **Attivazione della GAD**
- **Aumento del rilascio di GABA**
- **Inibizione della GABA-T**



# Valproato

## Metabolismo

- Assorbimento rapido e completo e biodisponibilità al 100%
- Metabolismo epatico (beta-ossidazione e glucuronazione)
- Eliminazione renale

## Interazioni farmacologiche

- Presenta molte interazioni con altri antiepilettici e con analgesici-antiinfiammatori (per competizione per il legame alle proteine - 85% - plasmatiche e riduzione della clearance di molti farmaci)
- Aumenta la concentrazione plasmatica di:  
altri antiepilettici quali **fenitoina, carbamazepina e lamotrigina**, che a loro volta riducono i livelli di valproato
- Interagisce con diversi analgesici-antiinfiammatori, in particolare **salicilati e naproxene, fenilbutazone**, che ne aumentano i livelli.



# Valproato

## Effetti collaterali

- nausea, vomito, disturbi gastrointestinali (**comuni**)
- aumento di peso (**30%**)
- tremori (**10%**)
- sedazione (**2%**)
- epatotossicità (**rara**)
- perdita transitoria dei capelli (**rara**)
- **Iperammoniemia, trombocitopenia etc..**

## Rischi

- encefalopatia da valproato
- **Pancreatite acuta, severa; insufficienza epatica acuta, fatale, nei bambini di età ai 2 anni (rarissima)**



# Valproato

- **Attività antiemicranica : 600-1200 mg.**
- **Poco indagata l'attività sul dolore neuropatico :**
  - Drewes et al., 1994 : non è stata evidenziata un attività superiore al placebo e, comunque, inferiore all'Amitriptilina

<b>Dose iniziale</b>	<b>20mg./Kg./die</b>	<b>BID</b>
<b>Dose mantenimento</b>	<b>40mg.</b>	<b>BID</b>



# Lamotrigina

- **Composto tiazinico non correlato a nessun antiepilettico**
- **Meccanismo d'Azione**
  - Blocco canali del Sodio- voltaggio dipendenti
  - Profilo d'attività simile a Carbamazepina e Dintoina
- **Metabolismo**
  - Assorbimento completo, biodisponibilità al 100%
  - Legame alle proteine 55%, emivita 24-41 h
  - Metabolismo epatico ( Glucorono-coniugazione )
  - Eliminazione renale
- **Interazioni farmacologiche**
  - I farmaci induttori ne riducono l'emivita
  - Il Valproato la eleva fino a 60 ore
- **Effetti Collaterali**
  - Cefalea, nausea, vomito, vertigini, atassia, diplopia, irritabilità, agitazione,
  - Rash cutanei > 5%, anche gravi e fatali ( Stevens Johnson, EBM ), CID.



# Lamotrigina

- **Attività analgesica : 200-400 mg.**
  - **Dolore neuropatico** : Lampl, 1996
    - Riduzione dell'intensità del dolore : da 8.6 a 2.8 /10, su 42 pz., con 50-300 mg.
  - **Neuropatia diabetica** : Eisemberg, 1998, **Luria 2000**
    - Riduzione del dolore da un'intensità di 6.5 a 3.8 / 10 vs. placebo , 6.5 a 5.2 / 10
    - Solo 9 pz. riduzione del dolore > al 50%, contro 3 del placebo
  - **Sindromi dolorose centrali** : Canavero e Boncalzi, 1996
  - **Neuropatia sec. Ad HIV** : Simpson, 2000
  - **Nevralgia trigeminale** : Zakrzewska, 1997
    - Studio crossover doppio cieco vs. Carbamazepina e Dintoina



# Lamotrigina

<b>Dose iniziale</b>	<b>25mg./Kg/die</b>	<b>OD-BID</b>
<b>Dose mantenimento</b>	<b>200-400mg.</b>	<b>BID</b>



# Topiramato

## Zucchero complesso, derivato del D-Fruuttosio

### • Meccanismo d'Azione

- Blocco dei canali del Sodio voltaggio-dipendenti ( simile a carbamazepina e diltiazem )
- **Inibizione dei recettori del Glutammato ( AMPA )**
- Potenziamiento dell'azione del GABA ( ? )

### • Metabolismo

- Assorbimento rapido e biodisponibilità al 100%
- Legame alle proteine 15%
- Metabolismo epatico ( idrossilazione e idrolisi )
- Eliminazione renale ( 85% del farmaco )

### • Interazioni farmacologiche

- Non modifica i livelli degli altri AE ma, tra questi, gli induttori abbassano i livelli sierici del farmaco

### • Effetti Collaterali

- Atassia, vertigini, **sonnolenza e confusione, deficit di memoria e concentrazione, rallentamento**, agitazione, depressione, calo ponderale, calcoli renali.



# Topiramato

- **Attività analgesica : 100-200 mg./die**
  - **Attività nella profilassi dell'emicrania**
  - **Nevralgie intercostali : Baiwa et al.1999**
  - **Dolore neuropatico di tipo diverso : Timberlake et al. 2000**
  - **Neuropatia diabetica : Edwards et al. 2000**

<b>Dose iniziale</b>	<b>25mg./die</b>	<b>OD-BID</b>
<b>Dose mantenimento</b>	<b>200-400mg.</b>	<b>BID</b>



# **ANTIDEPRESSIVI**

**I generazione: TCA**

**II generazione: SSRI**

**III generazione: SNaRI, NaSSA, NaRI**



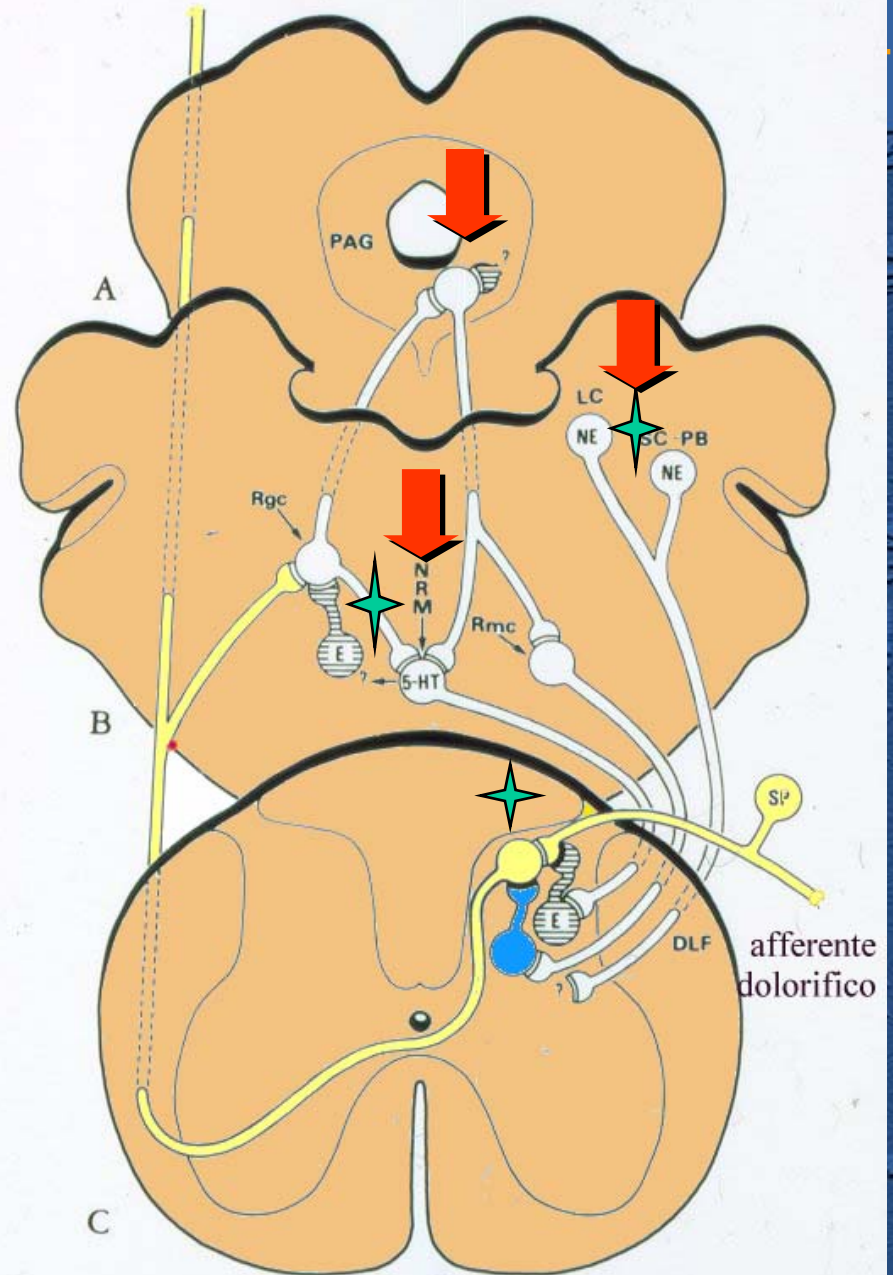
# ● Antidepressivi: meccanismo d'azione

- **Incremento dell'effetto inibitorio sul dolore di Noradrenalina e Serotonina, rilasciate dalle vie discendenti inibitorie del midollo spinale**
- **Riduzione di ansia e depressione, frequentemente associate a condizioni di dolore cronico**
- **Proprietà analgesiche indipendenti dagli effetti antidepressivi ed ansiolitici**



# Sistemi di modulazione discendente

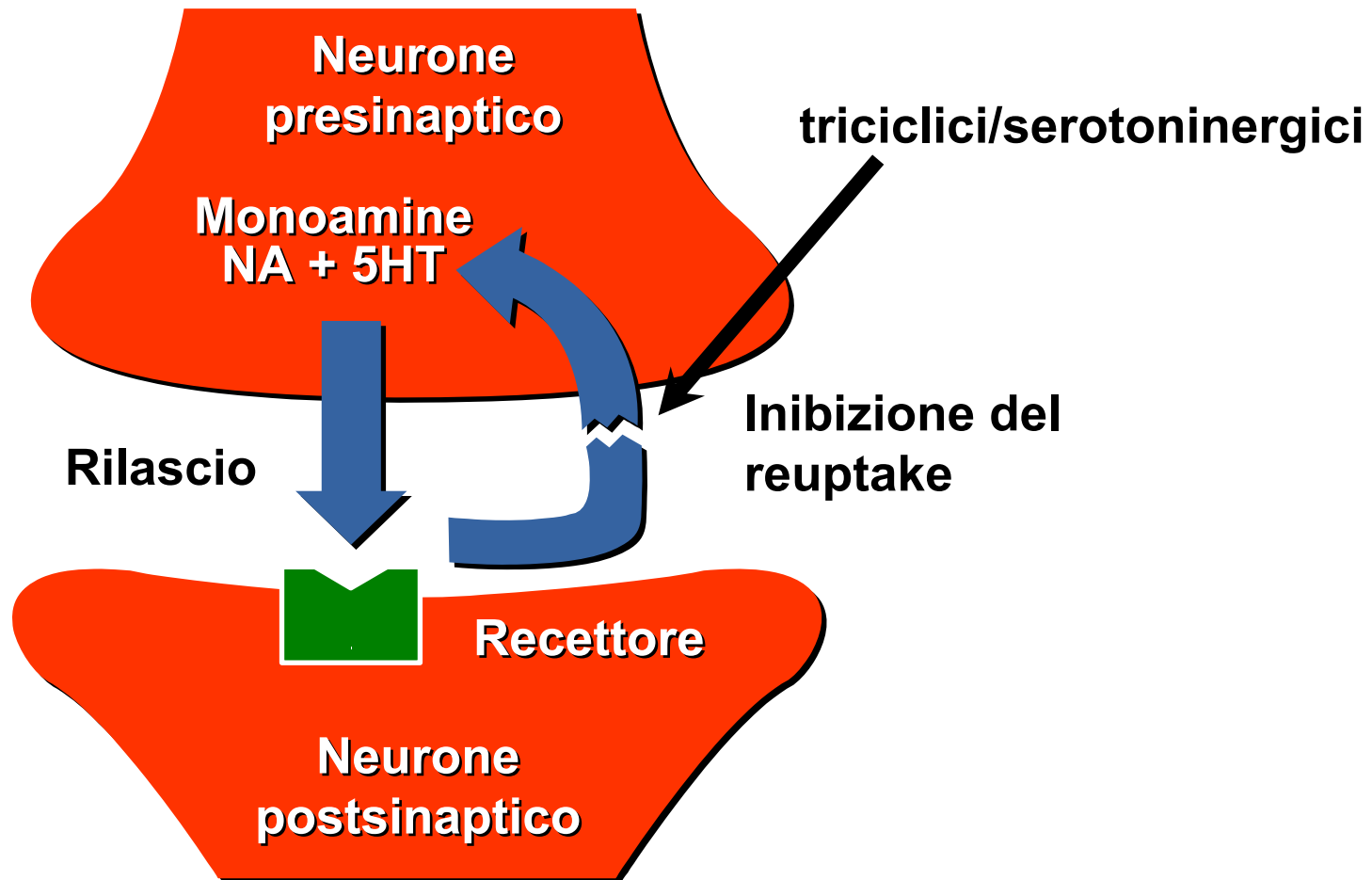
al talamo





# Antidepressivi

## MECCANISMO D'AZIONE





# Antidepressivi triciclici: effetti collaterali frequenti

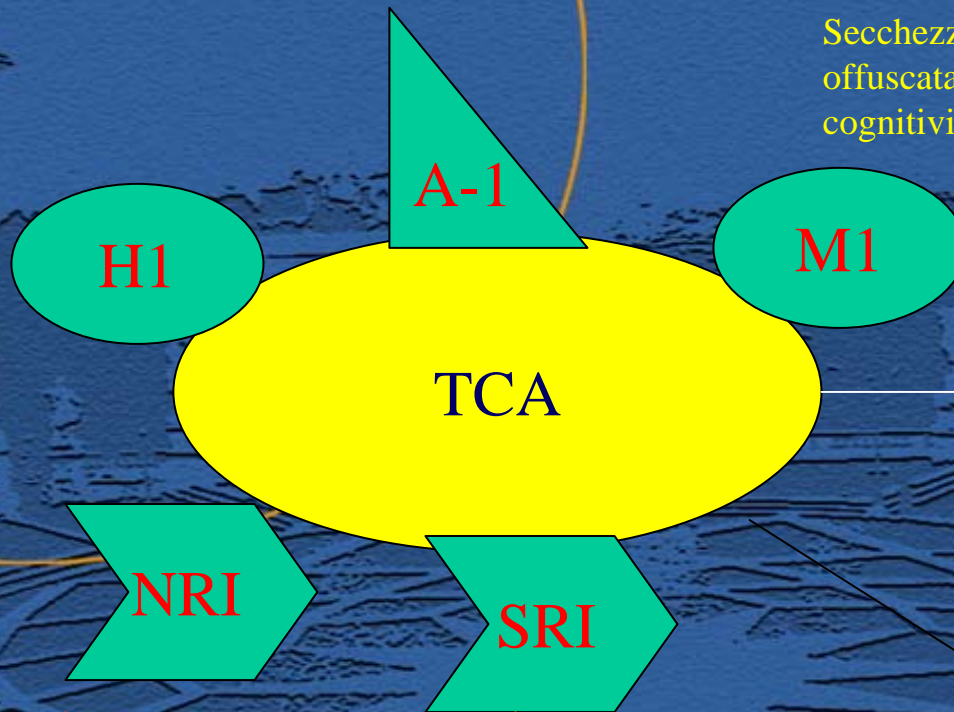
	Amitriptilina	Desipramina	Clomipramina
Sedazione	● ● ●	●	● ●
Anticolinergici	● ● ●	●	● ● ●
Ipotensione	● ● ●	● ●	● ●
Cardiaci	● ● ●	● ●	● ● ●
Crisi epilettiche	●	●	● ●
Aumento di peso	● ●	●	●



Vertigini, ipotensione ortostatica,  
disturbi eiaculatori

Secchezza fauci, stipsi, visione  
offuscata, tachicardia, disturbi  
cognitivi

Aumento ponderale  
Sonnolenza  
Vertigini



Stabilizzazione di membrana  
Disturbi del ritmo cardiaco

EFFETTO  
ANTIDRESSIVO

Effetti Complessi:  
Tremore, mioclono, epilessia  
Viraggio maniacale



# ● SSRI: antidepressivi di "seconda generazione"

## MECCANISMO D'AZIONE

**Bloccano selettivamente la captazione della serotonina da parte delle terminazioni nervose.**

**Alcuni di questi farmaci possiedono strutture chimiche non convenzionali.**

**Altri differiscono notevolmente dai triciclici negli effetti farmacologici (specie per quanto riguarda le loro azioni sui neurotrasmettitori aminici).**



# SSRI vs TCA

## PRO

- **Maggiore tollerabilità  
(ridotta incidenza di effetti collaterali)**
- **Facilità di somministrazione  
(non richiedono titolazione e possono essere somministrati 1 volta al giorno)**
- **Ridotta interazione con altri farmaci (sedativi, antiaritmici, simpaticomimetici e alcool)**
- **Migliore tollerabilità in caso di overdose**



# Antidepressivi : attività analgesica

- **TCA**
- **Fuerestein, 1997** : p.n. dolorose, n. post-herpetica, dolori facciali, cefalea tensiva, dolore centrale
- **Metanalisi sui TCA nel solo dolore neuropatico** :
  - **Mc Quay et al. 1996** : 13 studi su DNP e 3 su PHN :
    - Odds ratio 3,6 DNP e 6,8 PHN.
- **Nevralgie Craniche dei bambini : AE.**
- **SSRI**
  - hanno evidenziato efficacia superiore al placebo ma non paragonabile ai TCA.
- **Conclusioni** : gli TCA : prima scelta e l'Amitriptilina è il più efficace, a dosaggi bassi, da 10 a 75 mg. altri TCA e gli SSRI sono una “minore alternativa”.



# SSRI vs TCA

## CONTRO

- **Negli studi comparativi tra SSRIs e TCAs sul trattamento del dolore non esistono evidenze di una effettiva superiorità dei primi rispetto ai secondi**
- **Uso degli SSRIs nel dolore neuropatico: su 20 trials analizzati, hanno dato esito positivo solo quelli condotti ponendo come gruppo di controllo pazienti trattati con placebo**



# ● Antidepressivi di 3<sup>a</sup> generazione

**SNaRI**    Inibitori del reuptake di  
serotonina e noradrenalina

**Venlafaxina**  
**Nefazodone**

**NaSSA**    Antidepressivi noradrenergici  
e serotoninergici specifici

**Mirtazapina**

**NaRI**    Inibitori del reuptake di  
noradrenalina

**Reboxetina**



# ● Venlafaxina ha un doppio spettro d'azione

- **A basse dosi ha un'azione simile agli SSRI, l'azione di reuptake della serotonina è preminente**
- **Ad alte dosi predomina l'inibizione del reuptake della noradrenalina**



# Venlafaxina e oppioidi

L'azione antinocicettiva di venlafaxina è antagonizzata dal naloxone, ciò fa sospettare un **coinvolgimento del sistema oppioide**.

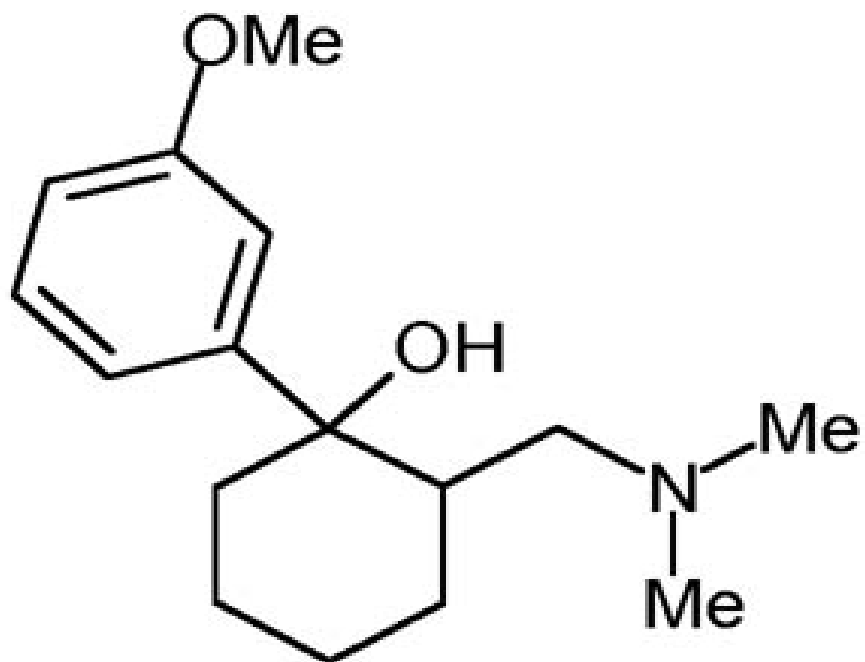
**L'azione nocicettiva è inibita da**

- Nor-BNI, antagonista dei recettori per gli oppiacei  $\kappa_1$  e dal Naltrindole antagonista selettivo dei recettori  $\delta$
- ma non dal  $\beta$ -FNA (antagonista selettivo dei  $\mu_1$  e  $\mu_2$ ) o dalla naloxonazine (antagonista selettivo  $\mu_1$ )

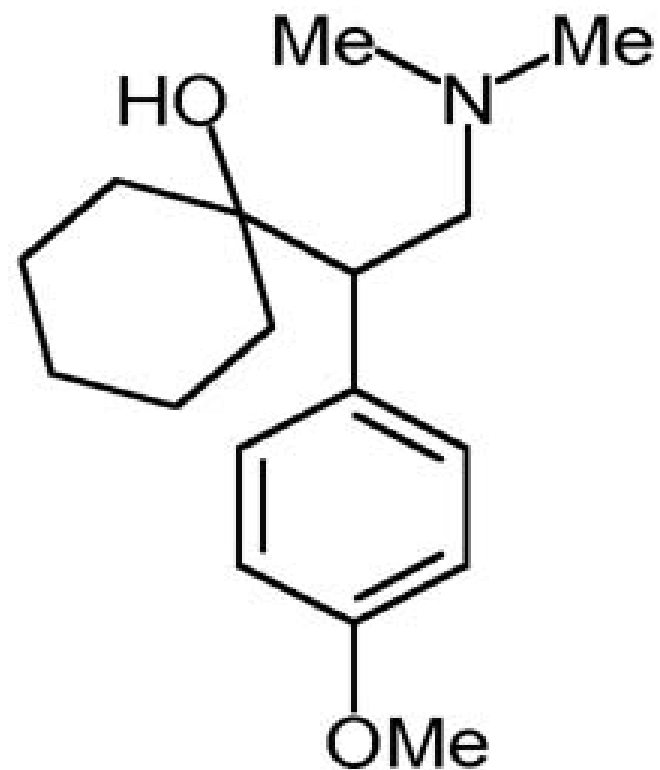
**Coinvolgimento dei recettori per gli oppioidi  $\kappa_1$  e  $\delta$**



## TRAMADOLO

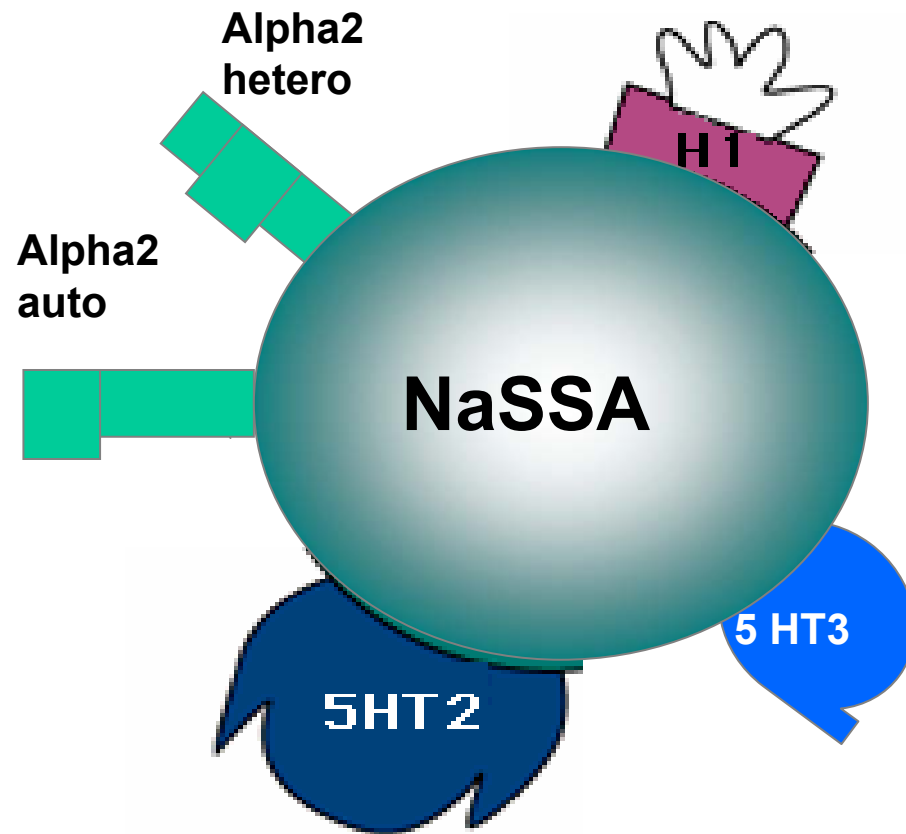


## VENLAFAXINA





- **NaSSA: Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici selettivi**





# Venlafaxina e mirtazapina

**Differenti meccanismi d'azione nella depressione, stesso effetto antinocicettivo oppioidi-mediato (coinvolgimento degli oppioidi nella depressione?)**

*Schreiber S J Mol Neurosci 2002; 18 (1-2): 143-149*

## **VENLAFAXINA**

**Opioidi recettori:**

**Mu**

**Kappa 1**

**Kappa 3**

**Delta**

## **MIRTAZAPINA**

**Opioidi recettori:**

**Mu**

**Kappa 3**

**Delta**

**Kappa 1**



# ● Condizioni meno studiate, più resistenti

- **Post-surgical pain**  
2 positive / 2 negative
- **Phantom limb**  
2 positive / 4 negative
- **HIV-neuropathy**  
1 positive / 8 negative
- **Brachial plexus-avulsion**  
1 negative
- **Post-stroke**  
2 positive / 2 negative
- **Spinal Cord Injury**  
2 positive / 3 negative

**Number and outcome  
of RCTs:  
positive / negative**



## Farmaci ad alta evidenza

**Preg/GBP**  
Periferico e Centrale

**TCA**  
Periferico e Centrale

**Oppioidi**  
solo Periferico

**Cannabinoidi**  
solo Centrale

**SNRI**  
solo PPN

**AED-SCB**  
solo TN

## Farmaci inefficaci o con insufficiente evidenza

**Fentanyl cerotto**  
Nessun trial ufficiale

**Topiramato**  
Inefficace nel Periferico

**SSRI**  
Inefficaci nel Periferico

**Antagonisti NMDA**  
Inefficaci nel Periferico

**Mexiletina**  
Inefficace in tutto

**Capsaicina**  
Insufficiente evidenza



# Tabella graduata per alcune malattie con dolori neuropatici (1)

- **Polineuropatie diabetiche ed Allodinia :**
  - Amitriptilina/Gabapentin, Oppioidi
- **Nevralgia post-herpes :**
  - Amitriptilina/Gabapentin, Oppioidi
- **Nevralgia trigeminale e parossismi lancinanti :**
  - Gabapentin e/o Carbamazepina, Amitriptilina
- **Dolori Centrali**
  - Amitriptilina/Carbamazepina/Valproato/Terapia invasiva
- **D. parossistici, duraturo bruciante allodinia :**
  - Amitriptilina/Carbamazepina/Valproato/Gabapentin