

# TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO PERIFERICO. UNA NUOVA METODICA, LA VIA TRANSDERMICA

---

## TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN: A NEW METHOD, TRANSDERMIC ROUTE

**Vittorio Iorno, Vincenzo Moschini**

*Centro di Terapia del Dolore «Mario Tiengo»*

*Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena*

---

### RIASSUNTO

*Il trattamento del dolore neuropatico presenta difficoltà in assenza di un criterio univoco di classificazione.*

*Tale dolore può essere inquadrato come periferico, centrale, misto, oppure sulla base dei meccanismi causali che lo sottendono.*

*Secondo questo ultimo criterio, abbiamo selezionato 44 pazienti affetti da dolore neuropatico periferico certo e/o putativo e li abbiamo sottoposti a una metodica non invasiva: la somministrazione di un cocktail farmacologico mediante tecnica transdermica idroelettroforetica.*

*Il 34 per cento di tutti i pazienti trattati ha ottenuto una riduzione del dolore compresa tra il 70 e il 99 per cento (risultato buono) mentre il 9 per cento ha manifestato una completa risoluzione di esso (risultato ottimo).*

*Si conclude consigliando la tecnica transdermica idroelettroforetica come metodica efficace nella somministrazione di farmaci in pazienti con dolore neuropatico certo periferico.*

### **Parole chiave**

*Dolore neuropatico, trattamento farmacologico, idroelettroforesi*

### SUMMARY

*The therapy of neuropathic pain is difficult due to the lack of reliable classification. This pain can be defined as peripheral, central, mixed or based on the underlying mechanisms.*

*Following this last criterium, we selected 44 patients affected by peripheral neuropathic pain. The not invasive care consisted in giving a pharmacological cocktail by a transdermal hydroelectrophoretic technique.*

*34% of all patients showed a pain relief between 70 and 99% (good results), while 9% had a complete resolution of pain (very good results).*

*We concluded suggesting the transdermic hydroelectrophoretic techniques as useful and efficient in drugs administration to patients with peripheral neuropathic pain.*

### **Key words**

*Neuropathic pain, pharmacologic treatment, hydroelectrophoresis*

## INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico è un'importante componente di molte condizioni dolorose croniche. Tuttavia non vi è accordo universale su come classificarlo e conseguentemente trattarlo. La IASP ha definito il dolore neuropatico come "dolore iniziato o causato da una lesione o disfunzione del sistema nervoso".<sup>1</sup> A generare confusione è il termine disfunzione, dal momento che tale evento (la disfunzione nervosa) può essere presente in diversi tipi di dolore dalla CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) ai dolori muscoloscheletrici.<sup>2</sup> Fino a oggi il dolore neuropatico è stato classificato per eziologia o localizzazione della lesione. L'efficacia di tale impostazione è ancora lontana dall'essere soddisfacente.<sup>3</sup> Si pone quindi il problema se una diversa classificazione sia in grado di migliorare sia il trattamento che la prognosi. E' stato proposto da Wolf e collaboratori un criterio di classificazione basato sui meccanismi in grado di generare dolore, così da permettere ai clinici di indirizzare la terapia in modo specifico contro una data condizione di dolore neuropatico e non.<sup>4</sup> Per quanto riguarda il dolore neuropatico vi è un ampio spettro di condizioni; alcune certe, per esempio il dolore post-amputazione, le neuropatie dolorose trigeminali o post-herpetiche, il dolore centrale post-ictale; altre meno definite che potremmo chiamare dolore neuropatico putativo: CRPS, low back pain e altri, dove i segni e i sintomi di lesione o disfunzione nervosa sono più vaghi.

La clinica ha formalizzato alcune caratteristiche del dolore neuropatico: è spontaneo, può essere evocato, è

accompagnato da allodinia, iperalgesia, anestesia in area dolorosa, disestesia, parestesia. Nel nostro studio abbiamo cercato, sulla base di questa proposta di inquadramento del dolore neuropatico (meccanismo causale), di verificare l'efficacia, su un gruppo di pazienti affetti da dolore neuropatico certo e/o putativo, di un nuovo approccio terapeutico mediante trasporto transdermico dei principi attivi, vista l'incertezza dei trattamenti tradizionali. Nel Vecchio Testamento si fa riferimento a impacchi e balsami usati sia a scopo di purificazio-

ne che di trattamento.<sup>5</sup> Col passare dei millenni, l'abilità a fornire analgesia per via transcutanea è progredita insieme al crescere delle conoscenze. L'impacco si è trasformato in cerotti (patches) medicati (con FANS, anestetici locali, oppiacei) nelle forme più semplici o in *devices* capaci di somministrare principi attivi attraverso la cute senza produrre lesioni. È il caso della ionoforesi, della iontoforesi, della idroelettroforesi. Nel trattare il dolore neuropatico cronico è importante ricordare che, tranne per il dolore centrale, esso nasce perife-

Tabella 1  
Caratteristiche dei pazienti

<i>Numero pazienti</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>Età media</i>	<i>Anzianità di patologia</i>
44	12	32	48,7 anni	4,5 anni

Tabella 2  
Classi di diagnosi

<i>Dolore neuropatico certo</i>	<i>n. pazienti</i>	<i>Dolore neuropatico putativo</i>	<i>n. pazienti</i>
Dolore da neurinoma			
Di Morton	4	Da CRPS	16
Da amputazione	3		
Da schwannoma	1		
Da lesione post-chirurgica	20		
Tot. dolore neuropatico certo	28		16

ricamente per meccanismi alterati di trasduzione e/o trasmissione attraverso gli afferenti primari sensitivi. Riuscire ad agire selettivamente, mediante la via transdermica, su queste disfunzioni dell'afferente primario, permette di ottenere un efficace pain relief con minimi o nulli effetti collaterali sistemici. L'uso della tecnica di somministrazione del farmaco attraverso idrolettroforesi consente di raggiungere il target terapeutico prefisso.

## MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra l'1 marzo 2003 e il 31 dicembre 2004, presso il Centro di Terapia del Dolore "M. Tien-go" degli Istituti Clinici di Perfezionamento, abbiamo condotto uno studio osservazionale su 44 pazienti affetti da dolore neuropatico cronico periferico.

Criteri di inclusione:

- Presenza di dolore neuropatico certo e/o putativo
- Intensità media del dolore nei 3 mesi precedenti, espressa come VAS > 6
- Presenza del dolore da almeno 6 mesi
- Frequenza del dolore > 4 giorni la settimana
- Età > 18 anni

Criteri di esclusione:

- Dolore correlato al cancro
- Presenza di disturbi psichiatrici gravi (psicosi, schizofrenia).

La *tabella 1* illustra le caratteristiche dei pazienti selezionati in modo randomizzato e presentatisi spontaneamente al nostro centro e la *tabella 2* le diverse classi di diagnosi. Di tali pazienti il 72,72 per cento erano donne, mentre il 27,27 per cento uomini con età compresa tra i 18 e i 79 anni, e anzianità di

patologia compresa tra i 6 mesi e i 15 anni. Al fine di giungere a diagnosi di dolore neuropatico i pazienti sono stati sottoposti a:

- visita neurologica;
- visita algologica;
- test sensoriali quantitativi;
- test di stimolo caldo e freddo;
- EMG, potenziali evocati e tecniche

di imaging.

La *tabella 3* illustra il VAS iniziale medio espresso in cm, mentre le *tabelle 4 e 5* illustrano i sintomi riscontrati nei nostri pazienti che, in accordo con Rasmussen, ci hanno permesso di classificarli come portatori di dolore neuropatico.<sup>6</sup>

I pazienti sono stati sottoposti a due

Tabella 3  
VAS iniziale medio per classi di diagnosi in cm.

<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Neurinoma</i>	<i>Post-chirurgico</i>	<i>CRPS</i>
VAS 7,3	VAS 8,2	VAS 7,1	VAS 6,6

Tabella 4  
Sintomi spontanei per classi di pazienti

	<i>Dolore da neurinoma</i>	<i>Post-chirurgico</i>	<i>CRPS</i>
	Sì/No	Sì/No	Sì/No
Dolore spontaneo	7/1	16/4	3/13
Disestesia	8/0	20/0	14/2
Parestesia	3/4	9/11	16/0

Tabella 5  
Sintomi evocati per classi di pazienti

	<i>Dolore da neurinoma</i>	<i>Post-chirurgico</i>	<i>CRPS</i>
	Sì/No	Sì/No	Sì/No
Allodinia	4/4	1/19	5/11
Iperestesia	4/4	19/1	9/7
Iperpatia	8/0	20/0	16/0

sedute settimanali, della durata di 30 minuti l'una, per otto settimane, di somministrazione di un cocktail farmacologico mediante idroelettroforesi.

I farmaci utilizzati e il relativo dosaggio sono elencati nella *tabella 6*. L'efficacia del trattamento è stata testata mediante autocompilazione da parte del singolo paziente, utilizzando l'analogo visivo di Scott e Huskisson all'inizio e alla fine del trattamento, tenendo esplicitamente conto, oltre che della riduzione in percentuale, anche dell'indice algico iniziale (VAS iniziale in cm), della correlazione tra questo e la riduzione del dolore ottenuta (VAS iniziale meno VAS finale in cm).<sup>7,8</sup> I risultati sono stati espressi in classi di riduzione percentuale dell'analogo visivo, evidenziando gli estremi (effetto antalgico completo o nullo) e attribuendo i giudizi insufficiente, sufficiente, buono alle classi intermedie. La *tabella 7* mostra la distribuzione dei risultati per classi di riduzione dell'analogo visivo.

## RISULTATI

La riduzione dell'analogo visivo del dolore, relativa a tutta la casistica, è stata pari al 70,45% dei pazienti trattati, con un indice algico medio iniziale di 7,3 cm. Il 34,09 per cento di tutti i pazienti trattati ha ottenuto una riduzione del dolore compresa tra il 70 e il 99 per cento (risultato buono), mentre il 9,09 per cento ha manifestato una completa risoluzione di esso (risultato ottimo). Risultati sufficienti, insufficienti e nulli si sono avuti nel 27,27 per cento, 18,18 per cento e 11,36 per cento dei casi rispettivamente. Considerando i casi in cui si è ottenuta una

riduzione del dolore di almeno il 70 per cento dei valori iniziali (buono + ottimo) essi costituiscono il 43,18 per cento di tutta la casistica, il 62,5 per cento dei neurinomi, il 45 per cento dei pazienti con dolore neuropatico post-chirurgico e il 25 per cento di quelli

affetti da CRPS.

Prima di valutare la significatività delle differenze osservate nei vari gruppi, la riduzione del dolore ottenuta è stata correlata con i valori iniziali riferiti da ciascun paziente.

Tale correlazione per l'intera casistica è

Tabella 6  
Farmaci e dosi utilizzati nella terapia

<i>Farmaco</i>	<i>Dose</i>
Ropivacaina	100 mg
Acido acetilsalicilico	1000 mg
Betametasona	4 mg
Gabapentina	1200 mg
Clonidina	150 µg

Tabella 7  
Distribuzione dei risultati del trattamento in classi di riduzione percentuale dell'analogo visivo del dolore e per sottogruppi

	<i>N. pazienti</i>	<i>VAS iniziale medio</i>	<i>VAS media in cm</i>	<i>Nulla 0%</i>	<i>Insuff. 1/49%</i>	<i>Suff. 50/69%</i>	<i>Buono 70/99%</i>	<i>Ottimo 100%</i>
Tutti i casi	44	7,3	5,4	11,36	18,18	27,27	34,09	9,09
Neurinomi	8	8,2	7,8	0	0	37,5	50	12,5
Post-chir.	20	7,1	5	10	10	35	35	10
CRPS	16	6,6	3,8	18,75	31,25	25	18,75	6,25

risultata pari a:  $R=0,54$  ( $Y=0,54X+1,9$ ) per il gruppo neurinomi; a  $R=0,78$  ( $Y=0,78X+0,4$ ), per il gruppo post chirurgici  $R=0,50$  ( $Y=0,50X+2,1$ ) e infine per il gruppo C.R.P.S.  $R=0,38$  ( $Y=0,38X+2,8$ ). La differenza di risultati nei gruppi neurinomi e CRPS si manifesta pertanto sia considerando le classi di riduzione percentuale dell'analogo visivo, sia correlando la riduzione del dolore ottenuta con l'intensità iniziale (Figure 1 e 2).

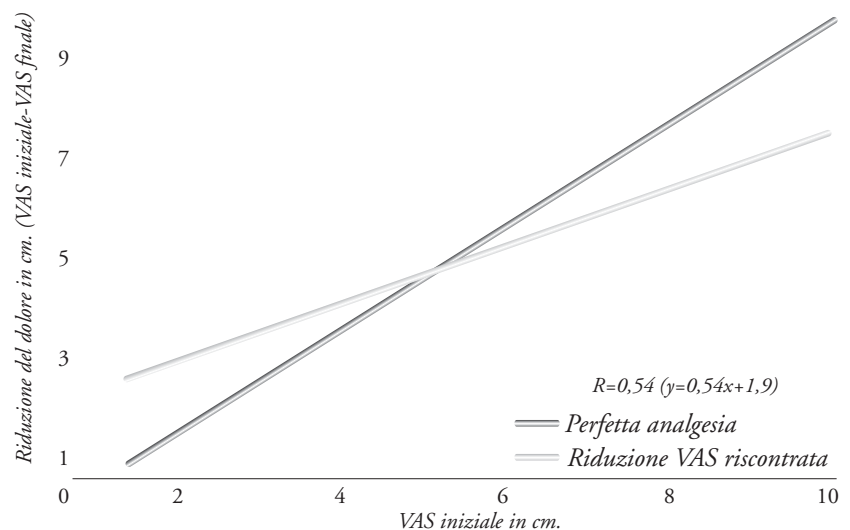
Data la correlazione lineare significativa nell'intero gruppo fra valori di VAS prima del trattamento e valori assoluti di riduzione dopo il trattamento, abbiamo analizzato il valore della riduzione del dolore nei tre gruppi con un'analisi della covarianza, utilizzando il valore di VAS iniziale come covarianza. In questo modo si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i gruppi neurinomi e CRPS ( $p < 0,05$ ), ma non tra post-chirurgici e CRPS.

## DISCUSSIONE

Il trattamento del dolore neuropatico è sempre ostico e di difficile prognosi; di fatto costituisce la sfida più esaltante e al tempo stesso frustrante per ogni algologo.

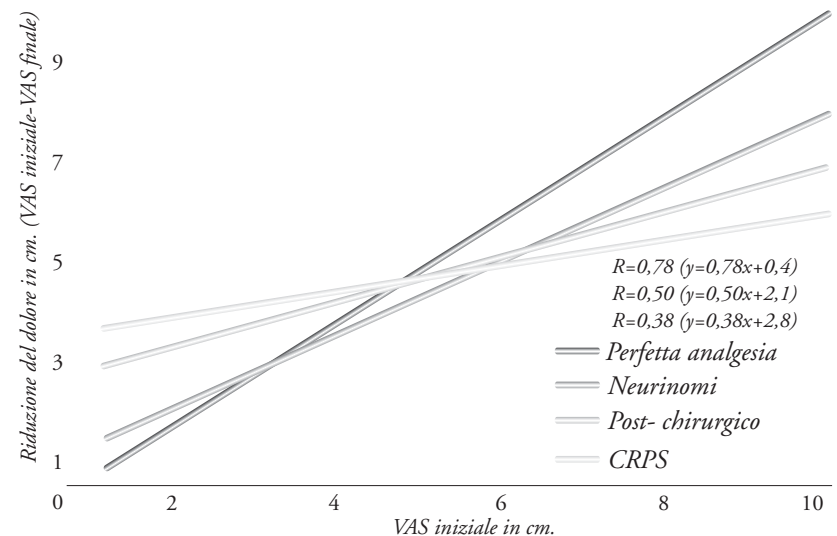
È patrimonio di tutti che i meccanismi che sottostanno alla genesi del dolore, sia acuto che cronico, coinvolgano processi in atto sia nel sistema nervoso periferico sia in quello centrale. Come già sottolineato, oggi la ricerca è per lo più indirizzata alla conoscenza dei meccanismi che sottostanno alla genesi del dolore, così da guidare coerentemente la terapia. Avendo ciò ben in mente, la somministrazione per via transdermica

Figura 1  
Correlazione tra riduzione del dolore al termine del trattamento e VAS iniziale\*



\*tutti i casi

Figura 2  
Correlazione tra riduzione del dolore al termine del trattamento e VAS iniziale\*



\*nei sottogruppi clinici trattati

di farmaci può essere un'utile risorsa cui ricorrere per tutte quelle patologie neuropatiche alla cui genesi contribuisca una alterazione e/o una disfunzione del sistema nervoso periferico. L'utilizzo della idrolettroforesi consente il raggiungimento di questo obiettivo. Il trasporto transdermico mediante idrolettroforesi assolve al compito di concentrare l'azione farmacologica là dove serve, così da ottenere il massimo dei risultati locali con il minimo degli effetti sistemici. Inoltre, una recente review ha illustrato i diversi e potenziali vantaggi della somministrazione di farmaci analgesici per via topica, comparata con la via sistemica.<sup>9</sup>

La via sistemica, scelta dalla maggior parte dei terapeuti come preferenziale per la somministrazione di una multi-terapia in caso di dolore neuropatico periferico (anticonvulsivanti + antidepressivi + oppiacei + agonisti dei recettori adrenergici) comporta non solo una sommatoria di effetti benefici ma anche una crescita esponenziale degli effetti collaterali. Nel caso in cui si riuscisse a ottenere un buon *pain-relief*,

questo sarebbe più facilmente gravato da una riduzione della qualità della vita indotta dalla terapia sistemica. Agendo perifericamente invece è possibile evitare questa evenienza, sfruttando i diversi siti d'azione delle molecole somministrate.

La *tabella 8* illustra le diverse classi di farmaci e i loro meccanismi d'azione periferici e/o centrali. Non è qui il caso di elencare tutti gli effetti collaterali sia delle singole classi farmacologiche che della loro associazione, bensì fare presente che nella nostra casistica il 43,18% ha ottenuto risultati buoni/ottimi (riduzione del dolore compresa tra il 70 e il 100% dell'analogo visivo).

La correlazione dei risultati finali con l'intensità del dolore iniziale necessaria per poter affrontare diversi gruppi tra loro, ci mostra invece un diverso comportamento dei risultati nei vari gruppi con una differenza significativa tra i risultati osservati nel gruppo dei neurinomi e quelli relativi alle CRPS.

La pendenza della retta di correlazione, se confrontata con la retta della perfetta analgesia, implica inoltre una relativa

prevedibilità dell'efficacia di trattamento.

La scarsa correlazione dei risultati nel gruppo CRPS non ha escluso la possibilità di ottenere un effetto ottimo nel 6,25 per cento dei casi del gruppo, ma ci informa che tale possibilità è modesta. Così come, al contrario, l'elevata correlazione osservata nel gruppo dei neurinomi indica la possibilità di ottenere risultati buoni/ottimi in quasi i due terzi dei casi, a partire da intensità iniziali del dolore da medie a elevate.

Una riduzione dell'intensità del dolore fino al 50% del valore iniziale non è stata presa in considerazione perché per lo più ascrivibile a effetto placebo.<sup>10</sup>

I risultati da noi raggiunti sono da intendersi come preliminari e attendono conferma da studi più ampi e approfonditi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press 1994.
- 2) Wolf CJ, Max MB. Mechanism based pain diagnosis: issue for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001; 95: 241-249.
- 3) Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an up to date and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
- 4) Wolf CJ et al. Towards a mechanism based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227-229.
- 5) Clifford G. Up to date on transdermal analgesics. *Topic in pain management*. 2004; 18/9: 1-6.
- 6) Rasmussen PV. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 461-469.
- 7) Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 1127-1131.
- 8) Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-182.
- 9) Argoff CE. Targeted topical peripheral analgesics in management of pain. *Curr.Pain Headache Res.* 2002; 7:37-38.
- 10) Levine JD, Gordon NC, Field HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 654-657.

Tabella 8  
Classi di farmaci e loro meccanismo d'azione

<i>Classe di farmaci</i>	<i>Meccanismo d'azione</i>
Anestetici locali	Blocco dei canali del Na <sup>+</sup>
FANS	Inibizione di ciclossigenasi
Corticosteroidi	Inibizione di fosfolipasi A2 $\delta$
$\delta$ -agonisti	Legame con i $\delta$ 2 recettori
Oppiacei	Legame con i recettori $\mu$
Gabapentina	Blocco dei canali del Ca <sup>++</sup>