

LA DECISIONE TERAPEUTICA NEL CONTINUUM DOLORE NOCICETTIVO-NEUROPATICO

THE THERAPEUTIC DECISION IN THE CONTINUUM NOCICEPTIVE-NEUROPATHIC PAIN

Guido Orlandini

Medicina del Dolore

Casa di Cura Santa Maria delle Grazie, Voghera (Pv)

RIASSUNTO

Premesso che il dolore dipende in ogni caso dal potenziale transmembrana di azione (PTA) nelle fibre nervose, oltre quelli classici (FANS e oppiacei), indipendentemente dal tipo patogenetico del dolore (nocicettivo-tessutale o non nocicettivo-neuropatico), possiamo considerare potenzialmente efficaci nel dolore e quindi "analgesici" tutti i farmaci con effetto anti-depolarizzante, polarizzante e combinato anti-depolarizzante e polarizzante. Questo spiega perché in particolari situazioni algologiche possono essere efficaci farmaci come gli antidepressivi, gli anticonvulsivi, gli antiaritmici e gli antiipertensivi (talvolta definiti "adiuvanti") che abitualmente sono usati per varie indicazioni cliniche al di fuori di quelle antalgiche.

Parole chiave

Dolore nocicettivo, dolore neuropatico, terapia

SUMMARY

Take that pain depends in each case on the transmembrane action potential (TAP) in nerve fibers, all drugs with anti-depolarizing, polarizing and combined anti-depolarizing and polarizing effects, can be considered potentially effective in pain and then "analgesics" regardless of the pathogenesis of pain (nociceptive or non-nociceptive-neuropathic). This explains why, in certain situations, it may be effective in analgesia drugs such as antidepressants, anticonvulsants, antiarrhythmics and antihypertensives (sometimes called "adjuvants") that are usually used for other clinical indications.

Key words

Nociceptive pain, neuropathic pain, therapy

E' un luogo comune affermare che i "classici" analgesici (FANS e oppiacei) sono molto efficaci nel dolore nocicettivo e poco o per nulla in quello non nocicettivo (neuropatico) dove esercitano un'azione, peraltro modesta, i cosiddetti "adiuvanti" (antidepressivi triciclici, anticonvulsivi, antiaritmici, antipertensivi e antispastici). Dimenticando che, esclusi gli analgesici classici, gli altri farmaci che impieghiamo (tutti quelli ricordati prima) sono, per così dire, "presi a prestito" da altre indicazioni, e dimenticando, almeno per un momento, anche la distinzione fra dolore nocicettivo e neuropatico, prendiamo atto che il dolore dipende sempre dal potenziale transmembrana di azione (PTA) nelle fibre nervose. Premesso questo, da cui si deduce che, oltre quelli classici, possiamo considerare "analgesici" tutti i farmaci con effetto anti-depolarizzante, polarizzante e combinato anti-depolarizzante e polarizzante (*Tabella 1*), cerchiamo di capire quando, dove e perché funzionano questi farmaci.

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del sodio

I farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del sodio (*Figura 1*) "chiudendoli" sono gli anestetici locali (il cui prototipo è la lidocaina), un farmaco a essi correlato (la mexiletina) e gli anticonvulsivi (carbamazepina, oxacarbazepina, difenilidantoina e lamotrigina) che interagiscono con i canali ionotropi del sodio.

Gli anestetici locali sono sempre efficaci quando vengono impiegati per applicazione topica sui nocicettori (infiltrazione locale) o in corrispondenza delle fibre nervose (blocco

nervoso) mentre se sono usati per via sistemica, non raggiungendo concentrazioni perirecettoriali sufficientemente elevate, agiscono solo se i loro recettori (i canali ionici del sodio) sono "aperti" e quindi più recettivi (membrana depolarizzata) o sono aumentati di numero.^{1,2} Queste situazioni si verificano nel dolore neuropatico ma non in quello nocicettivo ed è per questo che gli anestetici locali per via sistemica possono essere efficaci nel dolore neuropatico ma non in quello nocicettivo. Non utilizzabili per applicazione topica, al pari degli anestetici locali, gli anticonvulsivi per via sistemica agiscono solo se i recettori specifici (i canali ionici del sodio) sono "aperti" o aumentati di numero: quindi, almeno alle dosi terapeutiche, non sono efficaci nel dolore nocicettivo e sono efficaci in presenza di

danno assonale (demielinizzazione e neuroma).

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio

I farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio (*Figura 2*) "chiudendoli" sono: guanetidina, fentolamina, gabapentin, pregabalin, ziconotide, ketamina e, indirettamente, i FANS.

La guanetidina è agonista competitivo nei confronti della noradrenalina sul recettore $\alpha 1$ -adrenergico e, rimuovendo l'effetto facilitatorio di quest'ultima, produce l'effetto inibitorio. La fentolamina è antagonista sul recettore $\alpha 1$ -adrenergico.³ Entrambi questi farmaci sono efficaci se i recettori $\alpha 1$ -adrenergici sono aumentati di numero e quindi nelle condizioni di ipereccitabilità dei no-

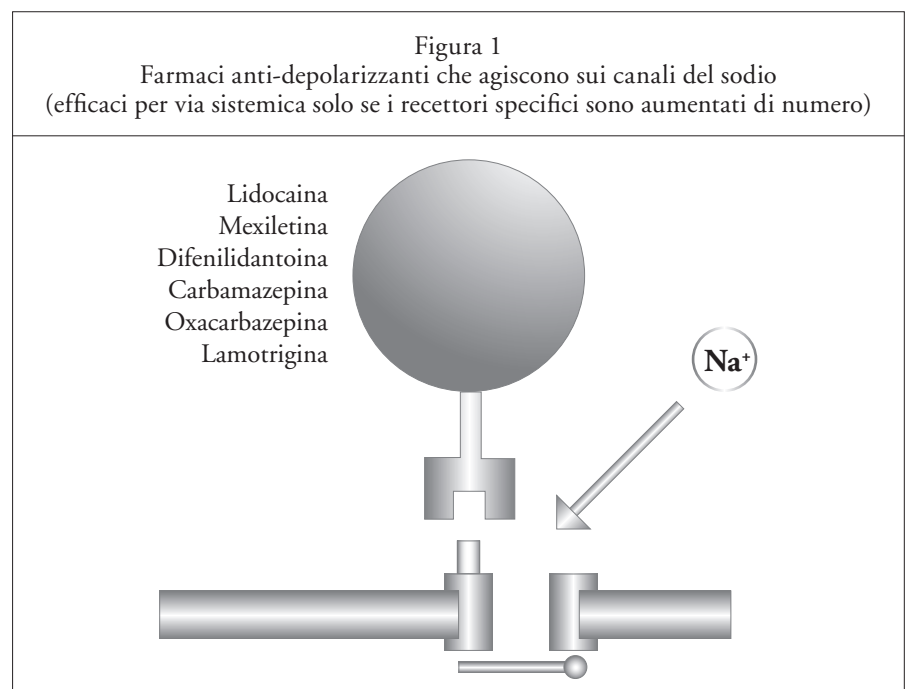


Tabella 1
 Schema riassuntivo dei farmaci anti-depolarizzanti, polarizzanti,
 anti-depolarizzanti/polarizzanti e correlazioni con i loro recettori

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del sodio

Lidocaina	Difenilidantoina
Mexiletina	Carbamazepina
	Oxacarbazepina
	Lamotrigina

Recettori ionotropi del Na

Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio

FANS	Guanetidina Fentolamina	Gabapentin Pregabalin Ziconotide	Ketamina
<i>PG-Recettore</i>	<i>Recettore α_1-adrenergico</i>	<i>Sito α_2-δ dei canali del Ca di tipo N</i>	<i>GABA-B-Recettore</i>

Farmaci polarizzanti

Midazolam	Tramadolo	Tiopentone	Propofol
	<i>GABA-A-Recettore</i>		

Farmaci anti-depolarizzanti e polarizzanti

Morfina	Amitriptilina	Clonidina	Baclofene
<i>Opiorecettore</i>	<i>Recettore serotoninergico</i>	<i>Recettore α_2-adrenergico</i>	<i>GABA-B-Recettore</i>

Tabella 2
 Amitriptilina è anti-depolarizzante sui canali del calcio
 e carbamazepina è anti-depolarizzante sui canali del sodio

<i>Carattere del dolore</i>		<i>Deficit sensitivo</i>	<i>Allodinia</i>	<i>Indirizzo farmacologico</i>
Uniforme	Aching-urente	Si	No	Amitriptilina
Parossistico	Disestesico-folgorante	No o lievi	Si	Carbamazepina

cicettori (dolore neuropatico da persistente ipereccitabilità dei nocicettori) e nel SMP.

Il gabapentin, il pregabalin e lo ziconotide (che interagiscono con il sito $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio di tipo N) sono efficaci quando i recettori specifici sono aumentati di numero come nel dolore neuropatico^{4,5} e, almeno teoricamente, quando sono sensibilizzati dalle prostaglandine come nel dolore nocicettivo da danno tessutale (infiammatorio). Si osservi che mentre nel dolore neuropatico possono agire solo questi farmaci, in quello nocicettivo-inflammatorio è clinicamente più rilevante l'effetto degli anti-prostaglandinici e, a mio avviso, è rocambolesco il tentativo di bloccare i canali del calcio mantenuti "aperti" dalle prostaglandine.

La ketamina che interagisce con

l'NMDA-recettore è efficace quando il dolore dipende dalla loro attivazione.

I FANS si comportano indirettamente da farmaci anti-depolarizzanti sui canali del calcio perchè bloccano la sintesi delle prostaglandine che, a loro volta, "aprono" questi canali producendo un effetto iperalgesico o proalgescico. Questi farmaci sono efficaci nel fisiologico dolore nocicettivo da danno tessutale (infiammatorio) promosso dalla sensibilizzazione dei nocicettori ad opera delle prostaglandine e inefficaci nel transient pain e nel dolore neuropatico che non dipende dalla sensibilizzazione dei nocicettori ad opera delle prostaglandine.

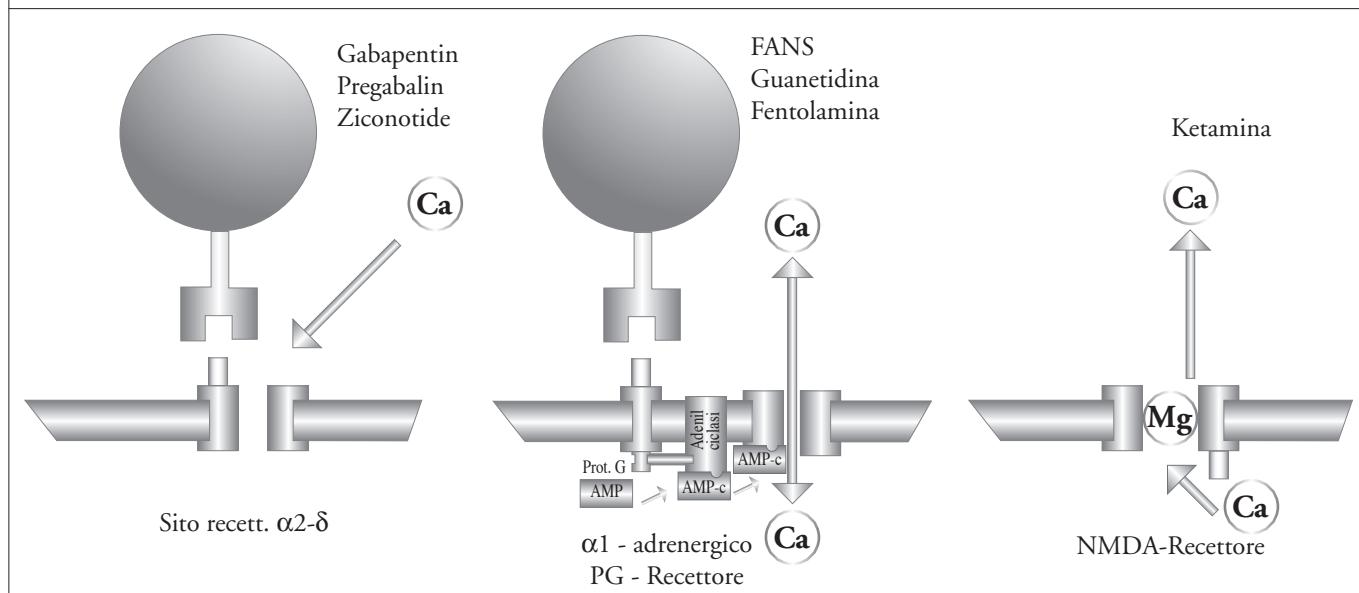
Farmaci polarizzanti

I farmaci polarizzanti che agiscono "aprendo" i canali del cloro (Figura 3) sono alcune benzodiazepine (specie il

midazolam), alcuni farmaci considerati impropriamente oppioidi deboli (il tramadolo), alcuni barbiturici impiegati come anestetici generali (il tiopentone) e un altro anestetico generale (il propofol) che chimicamente è un isopropilfenolo. Tutti questi farmaci sono agonisti dei GABA-A-recettori che aprono i canali del cloro. Farmaci con azione combinata anti-depolarizzante e polarizzante

Infine, appartengono alla categoria dei farmaci con effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante (Figura 4) che agiscono "chiudendo" i canali del calcio ed "aprendo" quelli del potassio i farmaci analgici per eccellenza, vale a dire gli oppiacei e in particolare la morfina, alcuni antidepressivi triciclici (in particolare l'amitriptilina), alcuni anti-ipertensivi (la clonidina) e alcuni antispastici (il

Figura 2
Farmaci anti-depolarizzanti che agiscono sui canali del calcio



baclofene). La morfina e gli altri oppiacei interagiscono con gli oppioidi, l'amitriptilina interagisce con il recettore serotoninergico, la clonidina con il recettore α_2 -adrenergico e il baclofene con il GABA-B-recettore. La morfina e gli altri oppiacei esercitano l'effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante interagendo con gli oppioidi e sono efficaci quando possono effettivamente interagire con essi e inefficaci quando il dolore dipende dall'attivazione delle fibre mieliniche dove non ci sono gli oppioidi.

L'amitriptilina esercita il suo effetto anti-depolarizzante e polarizzante indirettamente in quanto aumenta la disponibilità sinaptica della serotonina che, a sua volta, interagendo con lo specifico recettore "chiude" i canali del calcio ed "apre" quelli del potassio. Si noti che l'amitriptilina esercita un effetto simile a quello della morfina: pur meno marcato, quest'effetto è possibile nel dolore mediato dalle fibre mieliniche dove la morfina non può agire per carenza degli oppioidi.

La clonidina^{6,7} interagisce con il recettore α_2 -adrenergico producendo un effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante: quest'effetto è simile a quello della morfina e, pur meno marcato, è possibile nelle condizioni dove quest'ultima non può agire per carenza degli oppioidi. Il baclofene interagisce con il GABA-B-recettore producendo un effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante: quest'effetto è simile a quello della morfina e, pur meno marcato, è possibile nelle condizioni dove quest'ultima non può agire per carenza degli oppioidi.

Figura 3
Farmaci polarizzanti

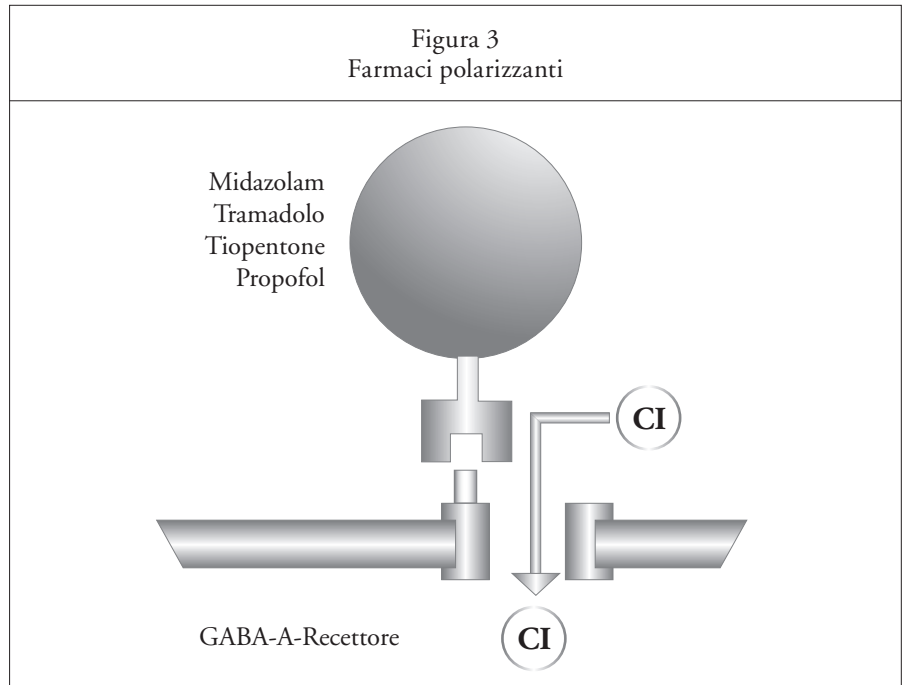
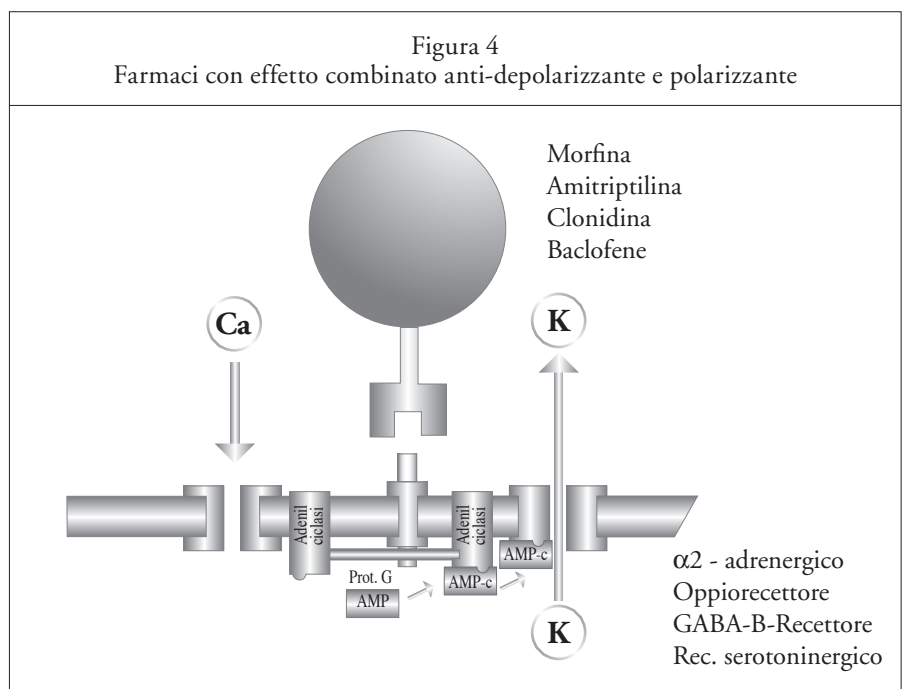


Figura 4
Farmaci con effetto combinato anti-depolarizzante e polarizzante



In definitiva, nel dolore neuropatico, in carenza di oppioidi, possono essere indicati l'amitriptilina, la clonidina e il baclofene che sono in grado di interagire con i canali ionici del calcio senza la mediazione degli oppioidi. Non c'è dubbio che, quando è possibile, l'interazione con gli oppioidi sia più efficace di quella con gli altri recettori ma quando la prima è impossibile non resta che il sia pure minore effetto mediato dalla seconda.

Dalle premesse teoriche alla pratica clinica

Se il dolore è nocicettivo, si può agire in due modi:

- a) bloccando l'attivazione dei nocicettori (agendo sui loro canali del sodio direttamente con la lidocaina o indirettamente riducendone l'eccitabilità indotta dalle prostaglandine - con un'azione sui canali del calcio di queste ultime impiegando i FANS - e dai prodotti della flogosi impiegando gli steroidi);
- b) bloccando la trasmissione sinaptica con la morfina.

Se il dolore è neuropatico, per decidere empiricamente quale farmaco impiegare è diventata prassi corrente accettare l'esperienza clinica che insegna che le sue diverse espressioni rispondono a farmaci di diversa categoria (Tabella 2). Cercando di passare dall'empirismo a un tentativo di deduzione scientifica, prendiamo in esame le seguenti considerazioni.

In generale, il dolore da demielinizzazione si associa a minimi deficit sensitivi e spesso ad allodinia, ha carattere parossistico disestesico se lieve e folgorante se grave. Poiché nei tratti demielinizzati sono aumentati i canali

del sodio, il dolore con questa espressività clinica risponde alla carbamazepina che è anti-depolarizzante sui canali del sodio. La patologia dell'assone che provoca il dolore da neuroma implica sia l'aumento dei canali del sodio nel neuroma con un dolore parossistico che richiede i farmaci anti-depolarizzanti sui canali del sodio (carbamazepina), sia la patologia della sinapsi (rimaneggiamento della DREZ e nuove connessioni sinaptiche da parte delle fibre A β) con il coinvolgimento dei canali del calcio che comporta un dolore uniforme e richiede i farmaci anti-depolarizzanti sui canali del calcio (amitriptilina).

Considerando, infine, alcune particolari situazioni cliniche, vediamo che:

- 1) la nevralgia del trigemino risponde ai farmaci anticonvulsivi, specie la carbamazepina, che sono anti-depolarizzanti sui canali del sodio perché dipende dall'iperattività riverberante delle fibre A δ e C presinaptiche con coinvolgimento dei canali del sodio;
- 2) nella nevralgia del trigemino i FANS non agiscono perché il dolore non dipende dalla sensibilizzazione dei nocicettori ad opera delle prostaglandine e la morfina non agisce sia perché non sono implicati i canali del calcio ma quelli del sodio e sia perché, come quello incident, il dolore è prodotto da boli di impulsi da parte non solo delle fibre C ma anche delle A δ ;
- 3) nel dolore da deafferentazione (associato a deficit sensitivi) si ha per la perdita dell'inibizione A β : quindi, il ruolo della sinapsi è importante, con coinvolgimento dei canali del calcio che comporta il carattere uniforme del dolore che risponde all'amitriptilina in quanto anti-depolarizzante sui canali del calcio.⁸⁻¹¹

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ragsdale DS, McPhee J, Scheuder T and Carterall WA. Common molecular determinants of local anaesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated Na⁺ channels. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 9270-9275.
- 2) George AL. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. The Journal of Clinical Investigation, 2005; 115: 1990-1999.
- 3) Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. Anesthesiology 1991; 74: 691-698.
- 4) Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, Orendacova J, Yaksh TL. Localization of N-Type Ca(2+) channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. Exp Brain Res 2002; 147: 546-463.
- 5) Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. Pain 2005; 117: 292-303.
- 6) Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. Anesthesiology 1989; 71: 640-646.
- 7) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. Anesthesiology 1989; 71: 647-652.
- 8) Li HL, Galue A, Meadows L and Ragsdale DS. A molecular basis for the different local anesthetic affinities of resting versus open and inactivated states of the sodium channels. Molecular Pharmacology 1999; 55: 134-141.
- 9) Orlandini G. Chirurgia percutanea del dolore. Delfino Editore, Roma, in press.
- 10) Tomson T and Bertilsson L. Potent therapeutic effect of carbamazepine-10,11-epoxide in trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1984; 41: 598-601.
- 11) Tomson T, Tybring G, Bertilsson L, Ekblom K, Rane A. Carbamazepine in trigeminal neuralgia: clinical effects in relation to plasma-concentration. Ups J Med Sci 1980; Suppl 31: 45-46.