

ALSAL^{SA}



Volume n° 3
2016

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

L-Acetil-Carnitina nella terapia
combinata delle neuropatie periferiche
da compressione

L. Scarzella

EDIZIONE ITALIANA

Editor in Chief

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

Editorial Board

J. Almeda (Portugal)
A. Arun (Ireland)
M. Basaronoglu (Turkey)
P. Bucher (Switzerland)
F. Cardia Salman (Brazil)
A. Ceriello (Spain)
J. Freire de Carvalho (Brazil)
J.C. Kasky (Uk)
M. Kubal (India)
J. Reyes Llorena (Cuba)
M. Miravittles (Spain)
R. Mendez (Puerto Rico)
D. Mona (Switzerland)
G. Popovic (Serbia)
F. Polverino (Usa)
M. Scarpellini (Italia)
T. Sapundzhieva (Bulgaria)
P. Tonino (Usa)
E. Volpi (Brazil)

Editorial Office

Alberto Salini (Production Manager)
Stefano Salini (Peer Review Manager)

Editore

Aisal SA (Ch)

Norme redazionali per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza. Il manoscritto dovrebbe essere così composto:

Titolo

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

Introduzione

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

Parola Chiave

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

Corpo dell'articolo

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

Bibliografia

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indirizzo per la corrispondenza

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:
IJE&CR c/o AISAL SA
Via Pian Scairolo 11
6915 Pambio Noranco
Lugano (Switzerland)

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

L-Acetil-Carnitina nella terapia combinata delle neuropatie periferiche da compressione

L. SCARZELLA

Sommario

Il trattamento delle neuropatie periferiche è sintomatico e quasi sempre poco efficace perché non interviene sull'eziopatogenesi della malattia. In questo studio osservazionale retrospettivo, condotto su pazienti affetti da neuropatia cronica da compressione del distretto lombosacrale o cervicobrachiale, è stata valutata l'efficacia di L-acetilcarnitina (LAC) e pregabalin (PRG), somministrati singolarmente o in associazione. Ottantuno pazienti sono stati suddivisi in tre bracci omogenei: 27 pazienti hanno ricevuto LAC alla dose di 500 mg/bid; 29 pazienti hanno ricevuto PRG alla dose standard di 150 mg/tid; 25 pazienti hanno ricevuto la combinazione di LAC alla dose di 500 mg bid più PRG a basso dosaggio (PRG bd) con una dose media di 150 mg/die. Il trattamento, della durata di 8 settimane, è stato seguito da un periodo di osservazione di ulteriori 8 settimane, con l'intento di verificare il tempo libero da recidiva e la frequenza delle recidive. Il trattamento combinato ha dimostrato un'efficacia sensibilmente maggiore rispetto a PRG a dose standard, sia in relazione alla sintomatologia dolorosa misurata con miglioramento del VAS score (+12.8%) sia in relazione ai sintomi neurosensoriali misurati con DN4 (+22%). Inoltre, la terapia combinata è stata gravata da una minore incidenza di drop-out. Infine, la terapia combinata ha ridotto il numero di recidive dal 43,7% al 10,5% ed ha più che raddoppiato il tempo libero da recidiva, da una media di 3 settimane ad una media di 7 settimane.

*Specialista in Neurologia,
Consulente Fondazione Piero Pietro e Giovanni Ferrero,
Consulente SOC Neurologia Ospedale di Asti*

Key words: neuropatie, LAC, PRG, monoterapia, terapia combinata, dolore, sintomatologia neuropatica

Introduzione

Le neuropatie periferiche costituiscono una delle maggiori cause di morbilità nell'adulto, con incidenza crescente all'aumentare dell'età. Le cause del danno neuropatico sono le più varie: dall'insulto metabolico (neuropatia diabetica) a quello chimico (farmaci antitumorali), fino alle neuropatie da compressione. Queste ultime possono interessare sia i fasci nervosi periferici degli arti inferiori, sia quelli degli arti superiori. Nel primo caso, le manifestazioni saranno a carico del distretto lombosacrale (lombosciatalgia, lombocuralgia e sindrome del tunnel tarsale), nel secondo caso saranno a carico del distretto cervicobrachiale (cervicobrachialgia, sindrome del tunnel carpale e del tunnel cubitale). Quale che sia la causa o il tronco nervoso interessato, le manifestazioni cliniche sono simili e comprendono dolore di grado più o meno severo, allodinia, iperalgesia, riduzione della sensibilità tattile, disestesie etc (Bono 2011).

L'analogia del quadro clinico suggerisce che i meccanismi di danno neuronale sono simili e condivisi dalle varie forme di neuropatia. In sintesi, sia che il nervo (ed i vasi contigui) sia intrappolato e sottoposto a stress meccanico, sia che esso si trovi esposto ad elevate concentrazioni di metaboliti e sostanze tossiche, il risultato finale è che la genesi e la trasmissione del segnale elettrico ne risultano alterate. Inoltre, nel caso di aumentata pressione meccanica, la stenosi dei vasi induce ipossia neuronale, con ridotta produzione di energia e viraggio del metabolismo in senso anaerobio. Il nervo interessato risponde accelerando il metabolismo energetico, con l'intento di mantenere la normale funzionalità elettrica. Se il trauma è di breve durata, questo meccanismo compensatorio è in grado di garantire una genesi ed una conduzione del segnale pressoché normali. Se l'insulto è cronico, il protrarsi di un esaltato metabolismo ossidativo, accompagnato ad una bassa tensione di O₂ intracellulare, determina il progressivo aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) (Tan 2009). È opinione largamente condivisa che l'aumento dello stress ossidativo, sia a livello dei neuroni che delle cellule di Schwann, avvii la cascata infiammatoria che caratterizza il quadro clinico della neuropatia periferica. Il rilascio di citochine infiammatorie è infatti preceduto da esaurimento dei meccanismi di produzione di energia e di utilizzazione di O₂. Ciò determina progressivo peggioramento da parte dei neuroni della capacità di sintetizzare energia e, da parte delle cellule della glia, di isolare il fascio nervoso e garantire la conducibilità elettrica. L'inibizione dei mediatori infiammatori con corticosteroidi, FANS ed altri farmaci che agiscono sulle vie convenzionali dell'infiammazione e del dolore, va quindi distinta dalla terapia eziologica, che deve invece essere volta a ripristinare il normale metabolismo ossidativo di assoni e mielina.

Ciò spiega la ragione per la quale i pazienti con neuropatia periferica sono considerati di difficile gestione (Kuijper, 2009; Vorobeychik 2011). In aggiunta ai FANS, i farmaci maggiormente utilizzati nel dolore neuropatico sono quelli in grado di modulare la conducibilità elettrica.

Questi possono essere suddivisi in due gruppi:

- 1) agenti sui canali ionici, in particolare sui canali Ca⁺⁺ voltaggio-dipendenti;
- 2) agenti sul metabolismo neuronale.

Al primo gruppo appartengono gabapentin e pregabalin, due derivati dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA). Al secondo gruppo appartiene la L-Acetil-Carnitina (LAC).

Pregabalin, la molecola più recente di questa classe, lega il recettore delta della subunità alfa-2 presente sulla proteina che canalizza il calcio nei neuroni, riducendo in tal modo il rilascio di vari neurotrasmettitori Ca⁺⁺ dipendenti, fra cui glutammato e sostanza P (Bian 2006). La molecola è indicata nel trattamento del dolore neuropatico e nelle epilessie.

Nelle neuropatie è indicata a dosaggi compresi fra 150 e 600 mg/die, con titolazione a scalare sino a raggiungimento dell'effetto terapeutico. In studi clinici condotti su pazienti con dolore neuropatico, l'ampiezza della risposta dipende dal dosaggio utilizzato, dal parametro clinico oggetto di valutazione e dalla natura della neuropatia. In uno studio condotto su pazienti con radiculopatia lombosacrale cronica, è stata riportata una riduzione media del dolore pari a circa il 30% nel 58% dei trattati (Baron 2010). In questo ed in altri studi, con la somministrazione di pregabalin a dosi superiori ai 300 mg/die (dose efficace), è stata riportata un'elevata incidenza di reazioni avverse, in particolare sonnolenza diurna, deficit attentivo e disturbi della visione (Toth 2012). Nel trattamento cronico sono stati segnalati casi di epatotossicità, incremento ponderale e dipendenza, con rischio di abuso (Sendra 2011; Cabrera 2012; Gahr 2013). Poiché questi effetti sono risultati dose dipendenti, la necessità di utilizzare pregabalin alla dose minima efficace appare una soluzione adeguata nel trattamento cronico.

La LAC è una molecola con provata attività neurotrofica, neuroprotettiva e neurogenerativa sul nervo periferico.

La sua azione si esprime con varie modalità, in particolare attraverso la riduzione dello stress ossidativo e l'accelerazione dei processi di produzione di energia a livello mitocondriale (Rampello 1992; Forloni 1994). Studi più recenti hanno anche dimostrato che la LAC è in grado di stimolare l'espressione del recettore metabotropico di tipo 2 del glutammato (mGlu2) nei neuroni gangliari delle radici posteriori (Chiechio 2002; Chiechio 2006). Le azioni farmacologiche di LAC risultano quindi complementari a quelle di pregabalin. Queste constatazioni hanno fornito il razionale scientifico per la terapia di combinazione (pregabalin più LAC) utilizzata in questo studio.

Pazienti e metodi

Lo studio di seguito presentato è il primo nel quale siano stati valutati contemporaneamente sia gli effetti delle due molecole somministrate singolarmente sia gli effetti della loro combinazione.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio erano tre:

- 1) confrontare l'efficacia di LAC e pregabalin ai dosaggi usuali sulla sintomatologia dolorosa e neurosensoriale;
- 2) verificare se, a parità di risposta, la combinazione di LAC a dose standard più pregabalin a basso dosaggio, era meglio tollerata rispetto a pregabalin a dose piena;
- 3) valutare nei tre bracci, il numero di recidive nelle otto settimane dopo il termine del trattamento.

Disegno dello studio e campione

L'indagine è stata compiuta su un database di circa 1.000 pazienti con neuropatie a varia eziologia sottoposti a vari tipi di trattamento farmacologico. Il database origina da un network costituito da ortopedici, reumatologi, neurologi e fisiatri che hanno annotato i dati clinici dei pazienti trattati nel corso di oltre 10 anni. Le caratteristiche di questo database sono state descritte altrove (Scarzella 2013).

Da questo database sono stati estratti i dati di 81 pazienti (età media 64,5 anni \pm 4,7), di entrambi i sessi, affetti da neuropatia cronica da compressione del distretto lombosacrale o cervicobrachiale, trattati per una durata media di almeno 8 settimane con pregabalin, L-Acetil-Carnitina o entrambi, secondo lo schema sotto riportato:

braccio A (n=27)

monoterapia con LAC alla dose di 500 mg bid per via intramuscolare per 10 giorni, e a seguire alla dose di 500 mg bid per via orale per ulteriori 50 giorni, per una durata complessiva di almeno 8 settimane;

braccio B (n=29)

monoterapia con pregabalin alla dose di 300-600 mg die (mediana 150 mg/tid) dopo titolazione iniziale, per almeno 8 settimane. Il dosaggio utilizzato in questo braccio è quello

usualmente adottato nei pazienti con lombo- e cervico-brachialgia cronica;

braccio C (n=25)

terapia combinata con pregabalin a basso dosaggio (PRG bd) (mediana 150 mg/ die) più LAC con la medesima schedula utilizzata per il braccio A, per la durata di almeno 8 settimane.

Al termine dello studio i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 8 settimane al fine di valutare il numero di recidive. La durata complessiva dello studio è stata di 16 settimane. Nelle prime otto settimane, la *fase di trattamento attivo*, sono stati valutati gli effetti dei tre trattamenti sui sintomi. Dalla settimana 9 alla settimana 16, *fase di follow-up*, i pazienti sono stati monitorati per rilevare le recidive.

Criteria di inclusione

Sono stati inclusi pazienti di entrambi i sessi, di età compresa fra 18 e 75 anni con diagnosi clinica e strumentale di neuropatia da compressione da almeno 12 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con intolleranza nota ad uno dei due prodotti oggetto di valutazione, quelli con malattie croniche in atto (diabete, cardiopatia ischemica, malattia vascolare periferica etc). Sono anche stati esclusi i pazienti in condizioni generali scadenti o non autosufficienti.

Criteria di valutazione della risposta

Tutti i pazienti erano stati valutati al tempo T0 (prima di iniziare il trattamento), sia per il dolore che per i sintomi neurosensoriali. I successivi controlli sono stati eseguiti dopo 2 settimane dall'inizio del trattamento (T1), dopo 4 settimane (T2) e ad 8 settimane, al termine cioè della fase attiva (T3). Durante il periodo di follow-up, volto a verificare l'incidenza di riacutizzazioni, i pazienti sono stati valutati dopo ulteriori 30 giorni (T4) e quindi alla fine dello studio, dopo ulteriori 30 giorni (T5). Lo studio ha avuto una durata complessiva di 16 settimane (figura 1). La risposta della sintomatologia dolorosa ai tre tipi di trattamento è stata valutata con scala VAS numerica, con score da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore insopportabile). La sintomatologia sensoriale è stata valutata con il questionario DN4, costituito da 10 items che focalizzano aspetti specifici relativi a 4 campi della sensibilità cutanea (Bouhassira 2004).

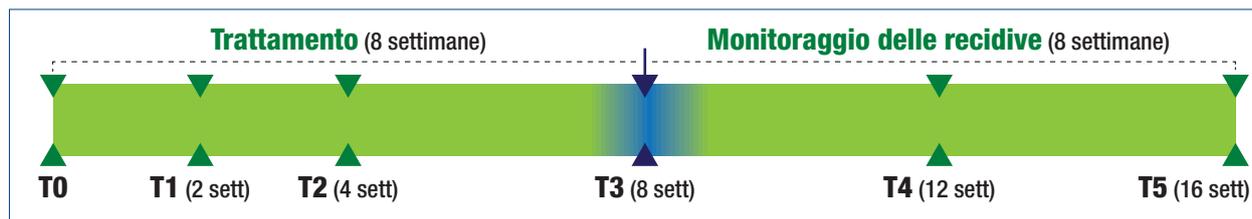


Fig. 1 – Durata dello studio e monitoraggio dei risultati.

Con il DN4 sono considerati positivi per neuropatia i pazienti con score ≥ 4 . Durante il periodo di follow-up (settimane 9-16), gli episodi di recidiva sono stati definiti come il ricorso spontaneo del paziente ad un farmaco antidolorifico di qualunque natura (FANS, paracetamolo, cerotto locale) per almeno due giorni consecutivi o, in alternativa, come la richiesta di iniziare un nuovo ciclo di terapia.

Analisi statistica

La significatività statistica è stata fissata per valori di $p < 0,05$. I valori basali, intermedi e finali sono stati comparati usando il test t di Student o il test del chi-quadro. I dati di natura epidemiologica (età, sesso, etc) sono stati analizzati con metodiche di statistica descrittiva.

Risultati

I tre gruppi di trattamento includevano complessivamente 81 pazienti, omogenei per caratteristiche cliniche ed epidemiologiche. Essi sono stati suddivisi secondo il seguente schema: 27 pazienti nel braccio in monoterapia con LAC (500 mg/bid per via intramuscolare per 10 giorni, seguiti da LAC 500 mg/bid per os per 50 giorni); 29 pazienti inclusi nel braccio in monoterapia con pregabalin a dose usuale (mediana 150 mg/tid); 25 pazienti nel braccio in terapia combinata con pregabalin a basso dosaggio (mediana 150 mg/die) più LAC 500 (500 mg/bid, im, per 10 giorni, e se-

guiti da LAC 500 mg/bid, os, per 50 giorni). Al termine del periodo di trattamento (8 settimane) sono risultati valutabili 61 pazienti. Al termine delle successive 8 settimane di osservazione, i pazienti valutabili erano 59.

Efficacia clinica

Al tempo T1, dopo 15 giorni dall'inizio del trattamento, il braccio che riceveva PRG beneficiava di una riduzione della sintomatologia dolorosa e sensoriale maggiore, seppur non significativa, rispetto agli altri due bracci, senza però raggiungere la significatività statistica (tabella 1).

Al tempo T2 (4 settimane di trattamento), sia PRG che l'associazione LAC+PRGbd ridussero il dolore in misura significativa sia rispetto al basale ($p < 0,05$), che rispetto a LAC ($p < 0,05$). Al tempo T3 (8 settimane di trattamento), in tutti e tre i gruppi sperimentali si registrò una riduzione significativa del dolore rispetto al basale ($p < 0,05$), ma nei pazienti trattati con LAC+PRGbd tale riduzione (-50%) risultò significativamente maggiore rispetto agli altri due bracci ($p < 0,01$).

I dati evidenziano che pregabalin risultò più rapido di LAC nell'indurre remissione del dolore e che a 30 giorni tale variazione era già significativa. Tuttavia, al termine delle 8 settimane di trattamento, gli effetti sul dolore dei due farmaci in monoterapia, risultarono simili.

Viceversa, il trattamento combinato risultò superiore alle terapie singole per tutti i parametri oggetto di valutazione.

Tabella 1 – Variazione del dolore misurato con punteggio VAS.

TRATTAMENTO	T0	T1	T2	T3	Δ SCORE (T3-T0)	Δ % (T3-T0)
LAC	5,8	5,4	4,8	3,7°	-2,1	-36,2
PRG	5,9	3,9	3,8*°	3,7°	-2,2	-37,2
LAC+PRGbd	6,0	4,2	4,0*°	3,0°§	-3,0	-50,0§

PRGbd = pregabalin a basso dosaggio; * $p < 0,05$ vs LAC; ° $p < 0,05$ vs basale; § $p < 0,01$ vs LAC e vs PRG

Tabella 2 – Variazione del punteggio DN4.

TRATTAMENTO	T0	T1	T2	T3	Δ SCORE (T3-T0)	Δ% (T3-T0)
LAC	6,1	5,6	5,0°	3,3°	-2,8	-45,9
PRG	6,5	5,5	4,8°	3,5°	-3,0	-46,1
LAC+PRGbd	6,6	5,1	4,1°*	2,1°°§	-4,5	-68,1§

PRGbd = pregabalin a basso dosaggio; * $p < 0,05$ vs LAC; ° $p < 0,05$ vs basale; °° $p < 0,01$ vs basale; § $p < 0,01$ vs LAC e vs PRG

Risultati analoghi sono stati registrati in seguito alla valutazione neurosensoriale (tabella 2).

Al termine delle 8 settimane di trattamento, la riduzione del punteggio DN4 rispetto al basale risultò simile sia per LAC che PRG, ma sensibilmente superiore per la combinazione LAC + PRGbd (-68,1%). Rispetto alla monoterapia con PRG, il guadagno della terapia combinata risultò pari al 22,0% per il DN4 score ed al 12,8% per il VAS score ($p < 0,01$). Se al termine delle 8 settimane di trattamento, si compara l'incremento percentuale ottenuto dalla terapia combinata rispetto a PRG alla dose standard, si ottiene un guadagno clinicamente e statisticamente significativo sia sul punteggio VAS che su quello DN4 (figura 2). Trattandosi di studio retrospettivo, non è stato possibile confrontare l'effetto di dosi crescenti di pregabalin. I pazienti inclusi in questo braccio dello studio assumevano una dose media di circa 150 mg/tid, fino ad un massimo di 200 mg/tid. In un sottogruppo di pazienti ($n=4$) che avevano assunto pregabalin alla dose di 200 mg/tid, è stato notato un effetto sulla sintomatologia neurosensoriale comparabile alla terapia combinata con PRGbd+LAC, indicando che i benefici della combinazione potrebbero essere sovrapponibili alla monoterapia con PRG solo quando questo farmaco è somministrato alla dose massima consentita.

Effetti avversi

Nel corso delle prime otto settimane, 20 pazienti su 81 (29%) sono usciti dallo studio: 16 perché assenti ad uno o più controlli e 4 per effetti avversi. Se si considerano solo i 4 casi di reazioni avverse (4,9%), tre sono occorsi nel braccio PRG (10,3%) ed uno nel braccio PRGbd+LAC (4%). Nessuno dei pazienti del braccio LAC ha manifestato effetti avversi durante le otto settimane di trattamento. Gli effetti avversi più frequentemente registrati erano sonnolenza, confusione mentale e disturbi della visione.

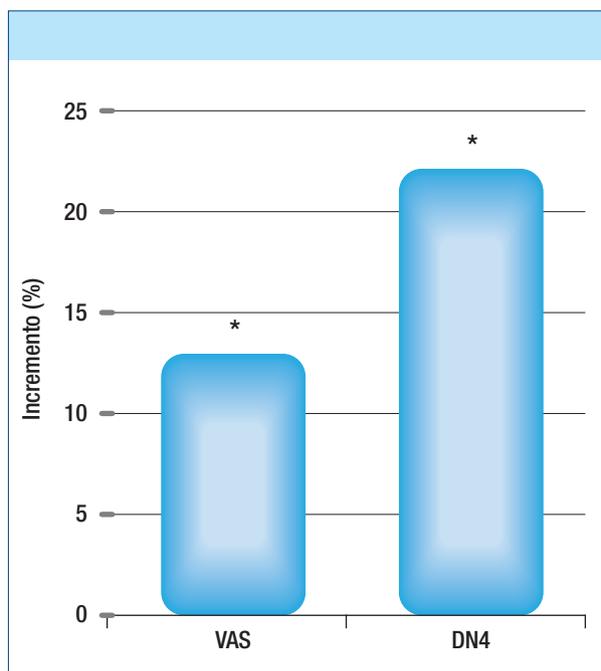


Fig. 2 – Miglioramento dei punteggi VAS (12,8%) e DN4 (22%) ottenuti con la terapia combinata rispetto alla monoterapia con PRG a dose standard (* $p < 0,01$).

Prevenzione delle recidive

Al termine delle 8 settimane di trattamento, i 61 pazienti ancora valutabili sono stati monitorati per ulteriori 8 settimane al fine di verificare la percentuale di recidive ed il tempo libero da sintomi neuropatici prima della prima riacutizzazione. Al termine dello studio sono risultati valutabili 59 pazienti: 24 nel braccio LAC, 16 nel braccio PRG e 19 nel braccio LAC più PRGbd. La recidiva è stata definita come il ricorso al trattamento analgico con FANS per almeno due giorni o, in alternativa, come la richiesta di ricominciare il trattamento sospeso alla ottava settimana.

Nel braccio LAC (24 pazienti valutabili) sono stati registrati

complessivamente 4 episodi di riacutizzazione (16,5%). La prima recidiva si è verificata dopo 5 settimane dalla sospensione. Le altre tre recidive si sono verificate tutte alla settima settimana.

Nel braccio PRG (16 pazienti valutabili), si sono verificati sette episodi di riacutizzazione (43,7%), tutti occorsi fra la seconda e la terza settimana dalla sospensione del trattamento. Nel braccio LAC + PRGbd (19 pazienti valutabili) si sono verificate due sole recidive (10,5%), una alla sesta ed una alla settima settimana (figura 3).

La LAC sembra aver protetto da recidive per un tempo maggiore rispetto a PRG: infatti in questo gruppo di pazienti si è verificata una sola recidiva dopo 5 settimane (4,1%) e 3 recidive (12,5%) alla settima settimana. La terapia con PRG è risultata gravata dalla maggior frequenza di recidive precoci, tutte avvenute nelle settimane 2 e 3.

La terapia combinata è risultata quella in cui le recidive si sono presentate con una percentuale minore e più tardivamente rispetto alla sospensione del trattamento (settimane 6 e 7).

Questi dati indicano che la terapia combinata risulta più efficace della monoterapia con PRG a dose usuale, sia in termini di riduzione del numero di recidive che di tempo libero da recidiva

Discussione

Questo studio ha confermato l'efficacia di LAC (500 mg/bid) e di PRG (150 mg/tid) nel ridurre la sintomatologia dolorosa e neurosensoriale in pazienti con neuropatia da compressione. In base ai risultati emersi, PRG sembra essere più rapido di LAC nell'indurre remissione del dolore, tuttavia al termine delle 8 settimane di trattamento, gli effetti dei due farmaci in monoterapia risultano simili.

Ma il dato più interessante che emerge dallo studio è che, in questi pazienti, il trattamento con la combinazione di LAC (500 mg/bid) e pregabalin a basso dosaggio (mediana 150 mg/die), si è dimostrato sensibilmente più efficace delle monoterapie. La combinazione di due differenti molecole, con meccanismo d'azione complementare, ha permesso di migliorare sensibilmente sia la risposta al dolore sia la sintomatologia neuropatica. L'incremento della risposta ottenuto dalla terapia combinata rispetto alla monoterapia con PRG è risultato pari al 12,8% per il dolore misurato con VAS score, ed al 22% per la sintomatologia neuropatica valutata con DN4. In quattro pazienti che assumevano un dosaggio di PRG pari a 200 mg/tid sono stati riportati punteggi VAS e DN4 simili a quelli osservati nei pazienti in terapia combinata.

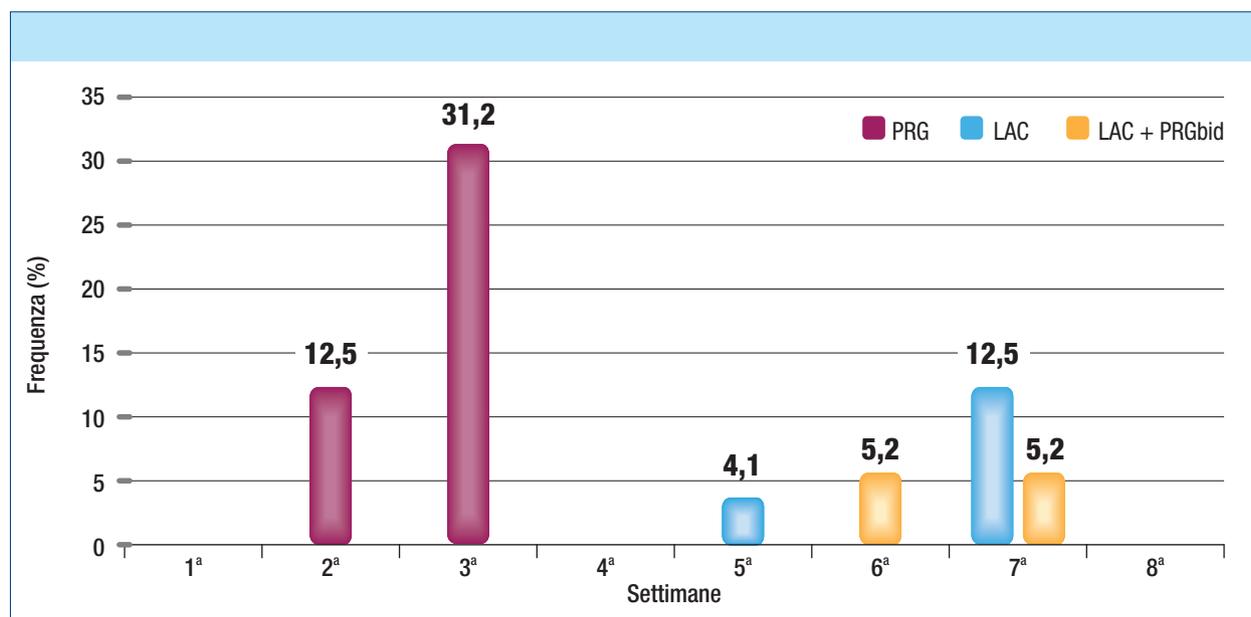


Fig. 3 – Percentuali di recidiva durante il follow-up per ciascun braccio di trattamento e tempo di occorrenza della riacutizzazione rispetto al termine del trattamento.

Il guadagno in efficacia non è tuttavia l'unico aspetto rilevante di questo studio. Infatti la terapia combinata è risultata meglio tollerata della monoterapia con pregabalin a dosaggio usuale (150 mg/tid). Nei 29 pazienti in monoterapia con PRG sono stati registrati 3 casi di drop out (10,3%), a fronte di un solo caso nel braccio in terapia combinata (4%).

Un altro aspetto clinicamente importante è dato dalla riduzione delle recidive nel corso del follow-up secondo il seguente ordine: LAC+PRGbd>LAC>PRG. Le recidive sono risultate infatti più frequenti e più precoci nei pazienti in monoterapia con PRG, sia rispetto alla monoterapia con LAC che alla terapia combinata con LAC più PRGbd. Questo risultato è compatibile con il meccanismo d'azione della LAC, i cui effetti primari sono prevalentemente di tipo neurotrofico e neuroprotettivo. La LAC esercita infatti un'azione trofica sul nervo promuovendo il recupero post-lesionale attraverso vari meccanismi, in particolare aumentando la sintesi del Fattore di Crescita del Nervo (NGF) e garantendo la fluidità di membrana necessaria per la corretta propagazione dell'impulso elettrico (Tagliatela 1994; Arienti 1992). La neuroprotezione è invece mediata dalle proprietà antiossidanti e di booster mitocondriale della molecola, il cui esito finale si traduce in una aumentata sintesi di ATP e nella riduzione dello stress ossidativo (Calabrese 2005). I benefici sulla riduzione a lungo termine del numero di recidive sembrano riconducibili proprio a queste proprietà di LAC. L'effetto stimolante l'espressione dei recettori metabotropici di tipo 2 del glutammato da parte di LAC è un meccanismo di più recente individuazione. La modifica nell'espressione del recettore mGlu2 durante la somministrazione di LAC sembra avvenire in seguito a riassetto dei geni preposti alla sintesi ed all'espressione di questo recettore, e ciò spiegherebbe sia la latenza

nella comparsa dell'effetto antalgico che la lunga permanenza di tale effetto dopo la sua sospensione (Chiechio 2002; Chiechio 2006). L'attività neurotrofica e neuroprotettiva di LAC è avvalorata dall'osservazione che solo i pazienti che assumevano LAC, da sola o in terapia combinata, hanno beneficiato sia della riduzione del numero delle recidive sia di una maggior latenza fra termine del trattamento e prima riacutizzazione. Questo effetto non è stato osservato nei pazienti che ricevevano pregabalin, né a basso dosaggio né alla dose standard di 150 mg/tid.

Conclusioni

Lo studio da noi condotto conferma che il trattamento con pregabalin è esclusivamente sintomatico, con effetto dose-dipendente e con esaurimento della risposta in tempi relativamente brevi.

Per contro, gli effetti di LAC sulla sintomatologia neuropatica richiedono una maggiore latenza, ma sono persistenti nel tempo: nel nostro caso sono intercorse almeno quattro settimane prima della prima riacutizzazione. La terapia combinata con le due molecole ha prodotto gli effetti attesi sulla base dei rispettivi meccanismi d'azione, con un rapido esordio dell'effetto clinico ed una lunga durata del tempo libero da riacutizzazione. L'assunzione di LAC ha permesso di ridurre il dosaggio di pregabalin a circa un terzo della dose usuale (150/die mg vs 150 mg/tid), con un'efficacia superiore e vantaggi significativi in termini di tollerabilità. La terapia combinata LAC (500 mg bid) più pregabalin (150 mg/die) costituisce una alternativa efficace e sicura nei pazienti con neuropatia periferica da compressione.

Bibliografia

- 1 Arienti G, Ramacci MT, Maccari F, et al. Acetyl-L-carnitine influences the fluidity of brain microsomes and of liposomes made of rat brain microsomal lipid extracts. *Neurochem Res* 1992;17:671-5.
- 2 Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K; A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010;150:420-7.
- 3 Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP, Walker LC. Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res* 2006;1075:68-80.
- 4 Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al; North American Spine Society. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J.* 2011; 11:64-72.
- 5 Cabrera J, Emir B, Dills D, Murphy TK, Whalen E, Clair A. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1027-37.
- 6 Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, et al. Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf2. *J Neurosci Res* 2005; 79:509-21.
- 7 Chiechio S, Caricasole A, Barletta E, et al. L-Acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. *Mol Pharmacol* 2002;61:989-96.
- 8 Chiechio S, Copani A, De Petris L, Morales ME, Nicoletti F, Gereau RW 4th. Transcriptional regulation of metabotropic glutamate receptor 2/3 expression by the NF-kappaB pathway in primary dorsal root ganglia neurons: a possible mechanism for the analgesic effect of L-acetylcarnitine. *Mol Pain* 2006;9:2-6.
- 9 Forloni G, Angeretti N, Smiroldo S. Neuroprotective activity of acetyl-L-carnitine: studies in vitro. *J Neurosci Res.* 1994;37:92-6
- 10 Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. *J Addict Med* 2013;7:147-9.
- 11 Kuijper B, Tans JT, Schimsheimer RJ, van der Kallen BF, Beelen A, Nollet F, de Visser M. Degenerative cervical radiculopathy: diagnosis and conservative treatment. A review. *Eur J Neurol.* 2009;16(1):15-20.
- 12 Rampello L, Giammona G, Aleppo G, Favit A, Fiore L. Trophic action of acetyl-L-carnitine in neuronal cultures. *Acta Neurol* 1992;1:15-21.
- 13 Scarzella L. L-acetilcarnitina nelle neuropatie del distretto cervicobrachiale e lombosacrale in pazienti naïve o poor responder a precedente trattamento con acido alfa-lipoico. *Acta Biomedica* 2013;3:5-11.
- 14 Sendra JM, Junyent TT, Pellicer MJ. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2011;45:e32.
- 15 Tagliatalata G, Navarra D, Cruciani R, et al. L. Acetyl-L-carnitine treatment increases nerve growth factor levels and choline acetyltransferase activity in the central nervous system of aged rats. *Exp Gerontol* 1994;29:55-66.
- 16 Tan EC, Bahrami S, Kozlov AV et al. The oxidative response in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *J Surg Res* 2009; 152:84-88.
- 17 Toth C. Drug safety evaluation of pregabalin. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:487-502.
- 18 Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, Chen L. Combination therapy for neuropathic pain: a review of current evidence. *CNS Drugs.* 2011;25: 1023-34.

