

Del Pregabalin e di alcune questioni al
riguardo del dolore neuropatico nel
cancro e loro implicazioni per la terapia

Augusto Caraceni

Struttura Complessa di Cure Palliative
(Terapia del dolore – Riabilitazione)

Gabapentin & Pregabalin

FARMACODINAMICA

- Accedono al sistema nervoso centrale attraverso il sistema di trasporto degli L amino-acidi
- Agiscono a livello centrale tramite :
 - il legame con le subunità α_2 - δ dei canali del calcio

Cosa fanno pregabalin e gabapentina...

- si legano alle subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio voltaggio dipendenti
- modulano l'ingresso di ioni calcio a livello delle terminazioni pre-sinaptiche nei neuroni iperattivati
- riducono il rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori (es. glutammato, sostanza P, noradrenalina)



**Attività ANTICONVULSIVANTE
ANALGESICA
ANSIOLITICA**

FARMACOCINETICA

Gabapentin

- **Assorbimento:**
massima
concentrazione
plasmatica tra la 2[^] e
la 3[^] ora
- **Biodisponibilità:**
60%
- **Emivita:** 5.2 ore

Pregabalin

- **Assorbimento:**
massima
concentrazione
plasmatica entro 1
ora
- **Biodisponibilità:**
≥90%
- **Emivita:** 6.3 ore

FARMACOCINETICA

Gabapentina

- **Distribuzione:** non si lega alle proteine plasmatiche
- **Metabolismo:** non induce enzimi epatici ossidanti
- **Eliminazione:** via renale

Pregabalin

- **Distribuzione:** non si lega alle proteine plasmatiche
- **Metabolismo:** N-metilato (0.9% della dose)
- **Eliminazione:** via renale

EFFETTI COLLATERALI

- Sonnolenza, capogiri, atassia
- Vertigini
- Infezioni virali
- Affaticamento, febbre
- Aumento di peso (spt pregabalin)
- Reazione da sospensione (ansia, insonnia, nausea, dolore, sudorazione)

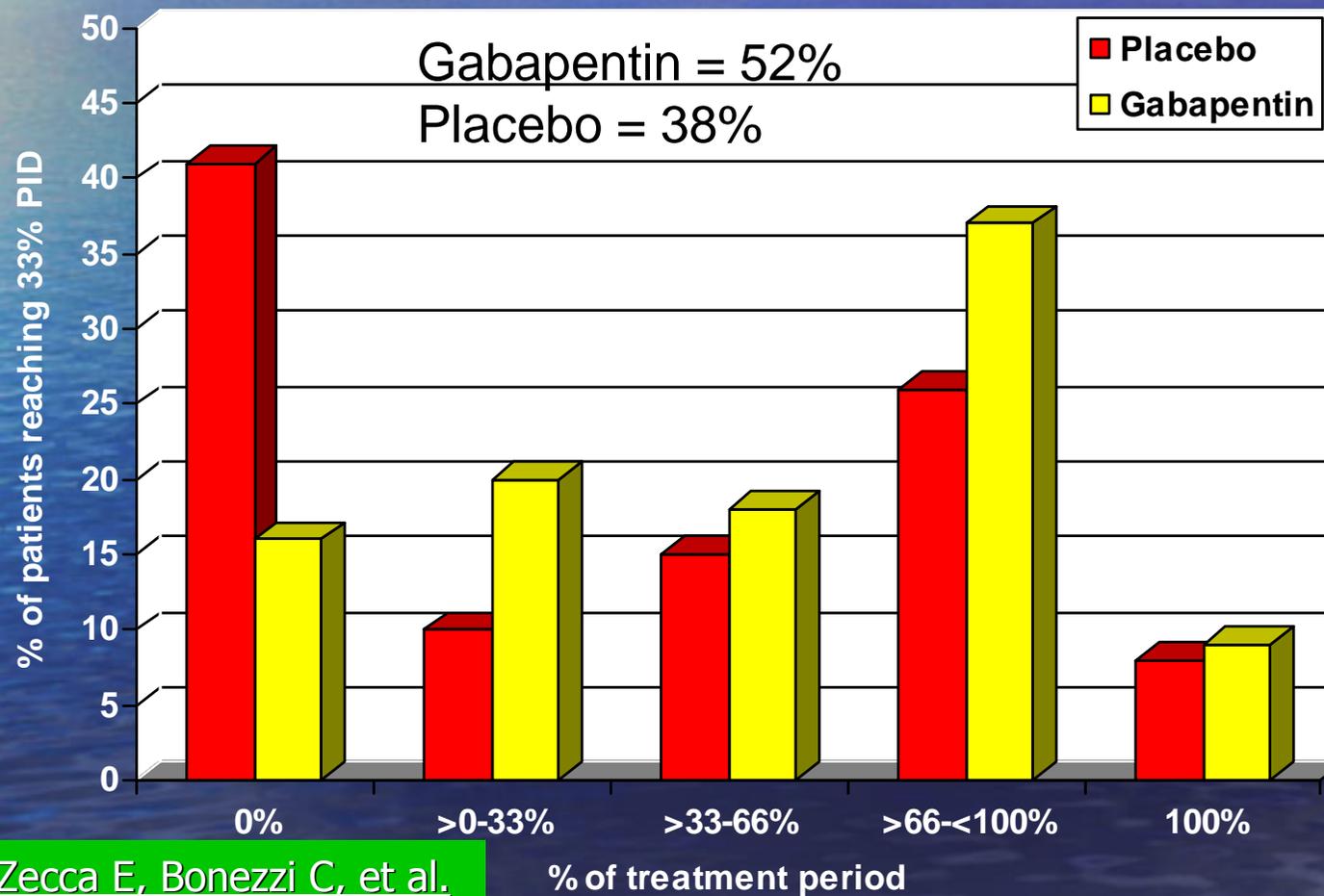
INTERAZIONI

- Antiacidi contenenti alluminio o magnesio: riducono la biodisponibilità fino al 24% della gabapentina
- Ossicodone (effetto additivo sulla compromissione della funzione cognitiva e sulla funzione motoria)
- Lorazepam

GABAPENTIN NEL DOLORE NEUROPATICO DA CANCRO

- Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al.
**Gabapentin for neuropathic cancer pain:
a randomized controlled trial from the *J*
Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2909**
- Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al.
**Gabapentin as adjuvant to opioid
analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain*
Symptom Manage 1999;17:441- 445**

Frequency distribution of patients with different follow up % with PID $\geq 33\%$



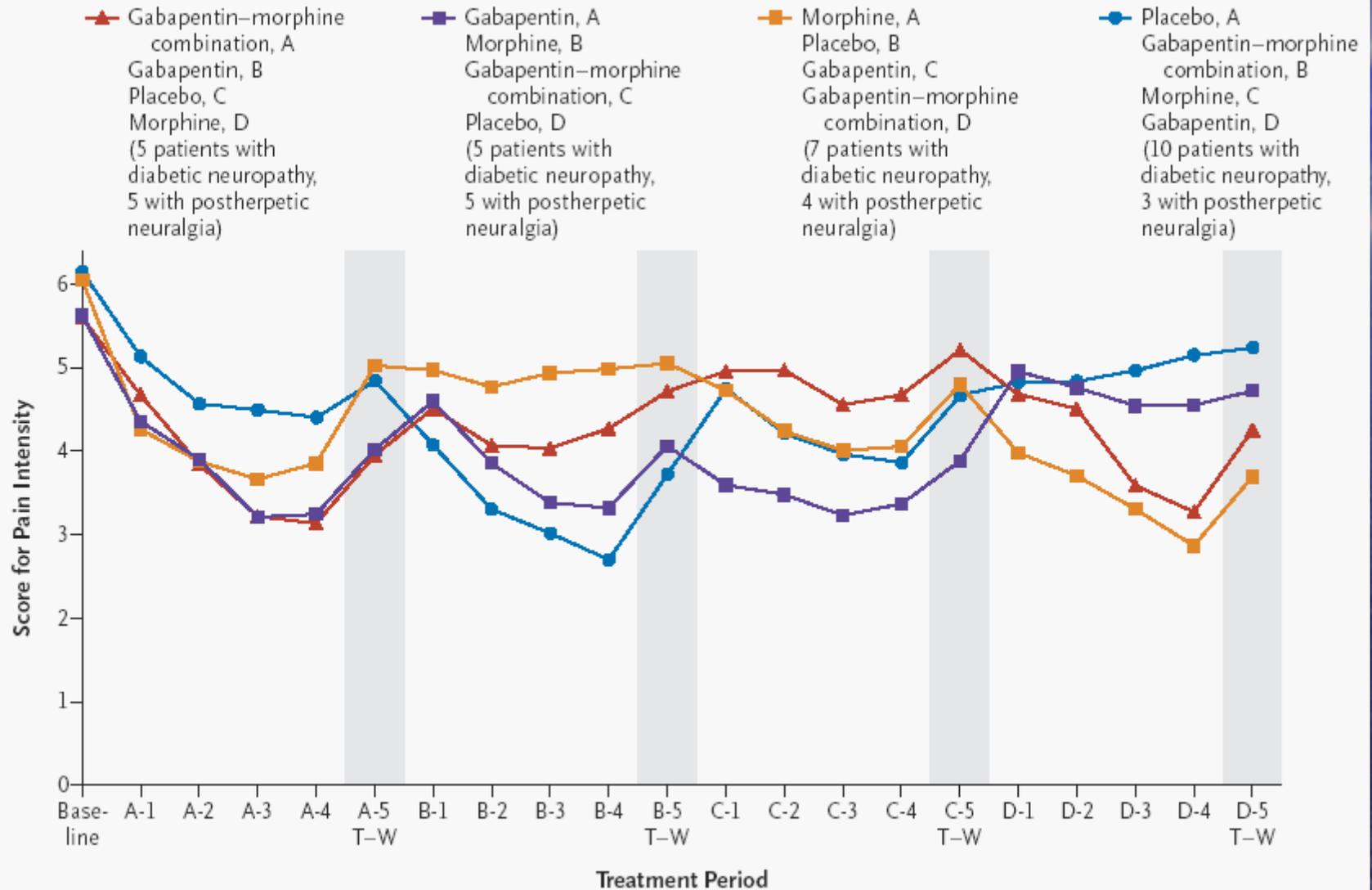
Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al.
J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2909

Gabapentina e morfina effetti combinati

□ Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. **Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers.** *Anesth Analg* 2000;91(1):185

□ Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF. **Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain** *New Engl J Med* 2005;352(13):1324-1334.

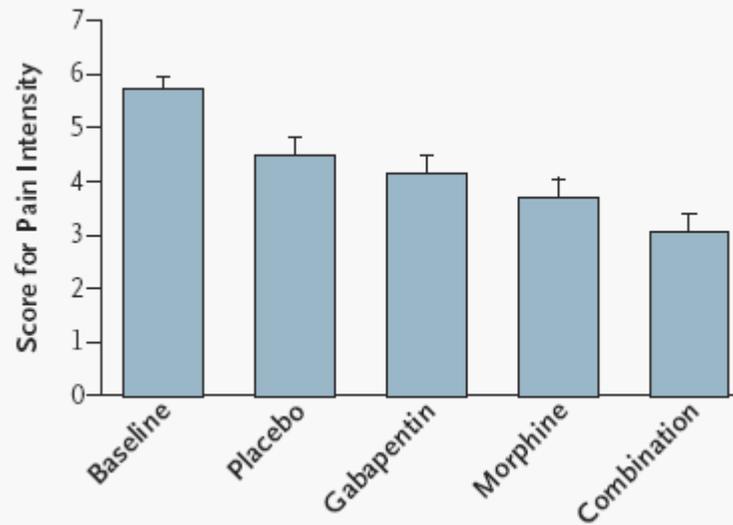
Mean Weekly Pain



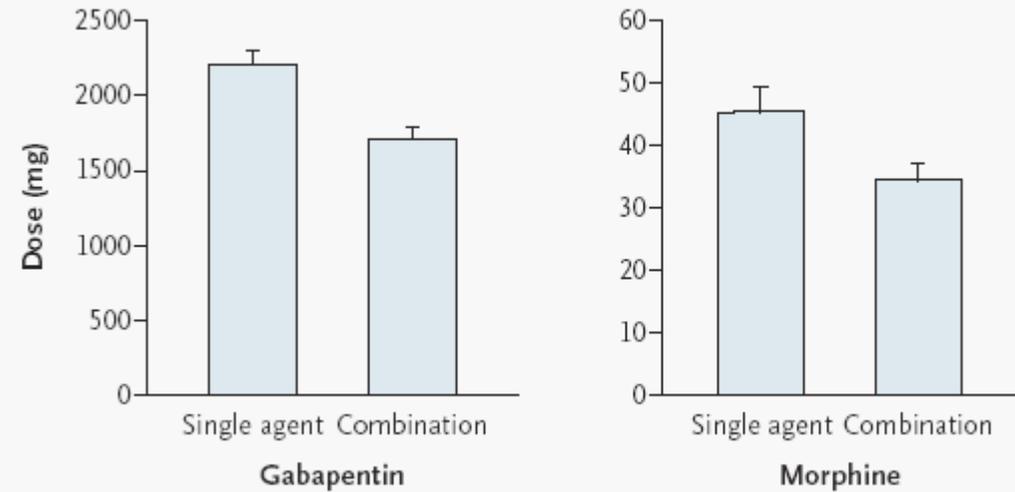
Gilron, I. et al. N Engl J Med 2005;352:1324-1334

Gabapentina e morfina

B Mean Daily Pain



C Maximal Tolerated Dose



Gilron, I. et al. N Engl J Med 2005;352:1324-1334

GABAPENTIN NEL DOLORE DA METASTASI OSSEE

Honore P, Mantyh PW.

**Bone cancer pain: from mechanism to
model to therapy.**

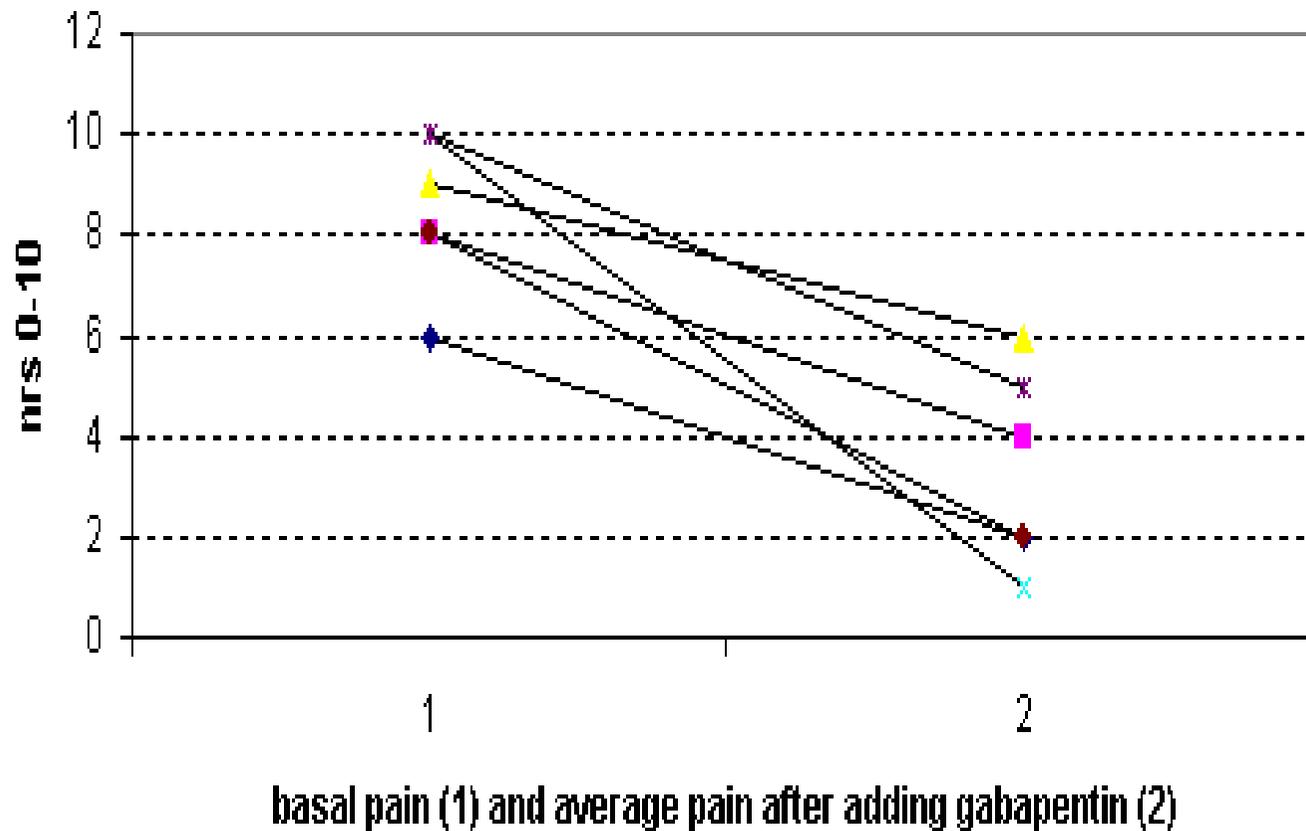
Pain medicine 2000;1(4):303-309.

Donovan-Rodriguez T, Dickenson AH, Urch CE.

**Gabapentin normalizes spinal neuronal
responses that correlate with behaviour in a
rat model of cancer-induced bone pain.**

Anesthesiology 2005;102(1):132-140.

Pain on movement



A. Caraceni, E. Zecca, C. Martini, A. Pigni, P. Bracchi
GABAPENTIN FOR BREAKTHROUGH PAIN DUE TO BONE METASTASES
Palliative medicine 2008 22: 392-393 ,

Linee guida del dolore neuropatico basate sull'evidenza

Dolore neuropatico periferico EFNS
Attal et al Eur J Neurol 2008

1. AD triciclici, gabapentina, pregabalin
2. Lidocaina topica, venlafaxina, duloxetina, lamotrigina tramadolo
3. Oppioidi

Dolore neuropatico da cancro
NPCG

1. Oppioidi
2. Adjuvanti gabapentin
 1. **carbamazepine (?)**
 2. **amitriptyline (?)**
 3. **clonazepam (?)**
 4. **dexamethasone (?)**
 5. **Pregabalin (?)**

Carbamazepina nella nevralgia trigeminale

