Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento della vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa: uno studio randomizzato e controllato

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Murina F. Graziottin A. Felice R. Gambini D.
Alpha lipoic acid plus omega-3 fatty acids for vestibulodynia associated with painful bladder syndrome
Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, Vol. 39, Issue 3, March 2017, p. 131-137, dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.035

Introduzione

Il nostro continuo interesse nel trovare nuove modalità di cura per le pazienti con vulvodinia e sindrome della vescica dolorosa ci ha spinto a effettuare uno studio sugli effetti di **un'associazione di principi attivi che agiscono sulla neuroinfiammazione**: acido alfa-lipoico (ALA) e omega-3. Obiettivo primario era valutare gli effetti su dolore, dispareunia e ipertono del pavimento pelvico di ALA e omega-3 associati all'amitriptilina rispetto al trattamento con sola amitriptilina.

Nello studio abbiamo valutato pazienti che presentavano contemporaneamente **due sindromi di dolore pelvico cronico**: vulvodinia e cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa. Queste sindromi dolorose croniche presentano meccanismi fisiopatologici comuni: in particolare, sono caratterizzate dalle stesse alterazioni funzionali nella percezione del dolore a livello cerebrale e da comuni meccanismi neuropatici e infiammatori periferici.

Obiettivo dello studio

Valutare gli effetti del trattamento con amitriptilina da sola o associata ad acido alfa-lipoico (ALA) e omega-3 (DHA) sul dolore, la dispareunia (dolore al rapporto sessuale) e l'ipertono della muscolatura del pavimento pelvico.

I trattamenti in studio

L'**amitriptilina** è un antidepressivo triciclico indicato come agente di prima linea nel trattamento del dolore neuropatico. Il farmaco viene utilizzato in questo caso per le proprietà analgesiche e non per gli effetti antidepressivi, per i quali sarebbe necessario utilizzare dosaggi più elevati.

L'**acido alfa-lipoico** (ALA) è un principio attivo ad azione antinfiammatoria periferica e centrale, che presenta molteplici attività biologiche. ALA è indicato come trattamento di prima linea nel dolore neuropatico dalle ultime raccomandazioni della Mayo Clinic al dosaggio di 600 mg/die e la sua efficacia è stata dimostrata in studi clinici in diversi tipi di dolore neuropatico (neuropatia diabetica, sindrome del tunnel carpale, lombosciatalgia, glossopirosi, neuropatie da

chemioterapia).
Omega-3, **DHA** (acido docosaesaenoico) ed **EPA** (acido eicosapentaenoico) sono noti per l'azione antinfiammatoria, in particolare sugli stati infiammatori cronici.

Disegno dello studio

Studio randomizzato e controllato su pazienti con vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale. Le pazienti sono state randomizzate in due gruppi di trattamento:
- **gruppo A**: amitriptilina + associazione ALA/omega-3;
- **gruppo B**: solo amitriptilina.

L'amitriptilina era prescritta al dosaggio iniziale di 6 mg (3 gtt) da assumere la sera e da aumentare di 6 mg ogni settimana fino a sollievo dal dolore e in base alla tollerabilità del trattamento, arrivando comunque al massimo al dosaggio di 30 mg (15 gtt). Nelle pazienti del **gruppo A** veniva somministrata anche un'associazione a base di ALA al dosaggio di 2 cps/die, contenenti complessivamente ALA 600 mg, DHA (acido docosaesaenoico) 250 mg, EPA (acido eicosapentaenoico) 16,67 mg, vitamina E 12 mg, vitamina D 5 g e magnesio 56,25 mg. Il trattamento è stato effettuato per 3 mesi.
Il **dolore** è stato misurato attraverso la scala VAS (visual analogue scale) e il questionario McGill-Melzack Pain Questionnaire-short form (SF-MPQ). Sono state inoltre registrate la presenza e la severità di:
- **dispareunia** (dolore al rapporto sessuale), attraverso la classificazione di Marinoff e Turner;
- **ipertono del pavimento pelvico**, attraverso una scala da 0 (nessun ipertono) a 3 (severo ipertono).

Risultati

Nello studio sono state valutate **84 pazienti**. Il dosaggio medio di amitriptilina utilizzato dalle pazienti è stato pari a 21,6 mg/die nel gruppo A e 21,8 mg/die nel gruppo B. Il dolore si è ridotto in modo significativo in entrambi i gruppi, ma l'aggiunta di ALA + omega-3 all'amitriptilina ha determinato **una riduzione del dolore significativamente maggiore** rispetto al trattamento con amitriptilina da sola. L'effetto della sola amitriptilina su dispareunia e ipertono è stato positivo rispettivamente nel 20% e 22% delle pazienti, mentre il trattamento combinato con ALA + omega-3 ha portato a **un miglioramento di entrambe le problematiche nel 47% delle pazienti**, con una differenza significativa rispetto al trattamento con sola amitriptilina.
L'incidenza di effetti collaterali è stata limitata e nessuna paziente ha interrotto il trattamento. Il 9,5% delle pazienti ha riportato eventi avversi, principalmente sonnolenza, stipsi e xerostomia.

Conclusioni

I risultati di questo studio confermano che l'amitriptilina è efficace nel trattamento del dolore associato a vulvodinia e PBS. Tuttavia, la scarsa tollerabilità del trattamento spesso non consente di raggiungere dosaggi elevati e quindi ottenere risultati ottimali. Inoltre, agendo

esclusivamente con meccanismi centrali, l'amitriptilina non contrasta lo stato infiammatorio periferico. Il trattamento con una associazione di ALA e omega-3 ha determinato un significativo aumento dell'efficacia sul dolore, rispetto alla sola amitriptilina, oltre ad un effetto importante sulla dispareunia e sull'ipertono, dimostrando che **il trattamento multimodale è la strategia ottimale** nelle sindromi caratterizzate da dolore cronico.

Nota pratica per l'uso clinico corretto

- Utilizzare il dosaggio corretto (600 mg = 1 cps da 300 mg x due/die)
- E' importante l'aderenza al trattamento: il dolore si riduce dopo circa 10 giorni
- Può essere utile associare un analgesico, almeno per il primo periodo, in particolare se il dolore è moderato-severo
- Il trattamento deve proseguire per almeno 2 mesi
- L'assunzione a stomaco vuoto favorisce la biodisponibilità. Se si avverte fastidio allo stomaco, si può assumere durante il pasto
- ALA è generalmente ben tollerato. Può causare lieve gastralgia e ipoglicemia. Deve essere usato con cautela in caso di trattamento con L-tiroxina, perché potrebbe ridurre l'efficacia di queste terapie
- Utile dopo il ciclo di chemioterapia per ridurre la neuroinfiammazione