

ACIDO ALFA-LIPOICO E OMEGA-3 NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE VULVARE: RAZIONALE ED EVIDENZE CLINICHE

Filippo Murina¹, Alessandra Graziottin², Raffaele Felice³, Dania Gambini⁴

¹ Responsabile Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore U.O. Ostetricia e Ginecologia,
Osp. V. Buzzi - Università di Milano

² Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H San Raffaele Renati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org

³ Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore U.O. Ostetricia e Ginecologia,
Osp. V. Buzzi - Università di Milano

⁴ Dipartimento di Ginecologia, Ospedale San Raffaele, Milano

L'**acido alfa-lipoico (ALA)** è un principio attivo ad azione antinfiammatoria con una documentata efficacia sul dolore neuropatico di varia origine. Studi clinici ne hanno confermato l'efficacia sul dolore nella neuropatia diabetica, nelle neuropatiepressive (sciatalgia, sindrome del tunnel carpale), nelle neuropatie da chemioterapia e nella glossopirosi, una neuropatia cutaneo-mucosa che presenta alcune analogie fisiopatologiche con la vulvodinia (Ziegler et al 2006; Ziegler et al 2016; Letizia Mauro et al 2014; Gelidka et al 2002; Graziottin 2015). Grazie a queste evidenze, ALA al dosaggio di 600 mg/die è stato raccomandato come trattamento di prima linea nel dolore neuropatico dalle ultime linee guida della Mayo Clinic (Watson e Dyck 2015).

Nel 2017, con il gruppo del Dr Murina (Ospedale Buzzi, Milano), abbiamo pubblicato i risultati del primo studio che dimostra gli effetti dell'ALA in associazione a omega-3 su dolore e dispareunia in pazienti con vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa (Murina et al 2017).

L'ALA presenta molteplici attività biologiche, essendo anche presente nel nostro organismo come antiossidante e cofattore enzimatico che incrementa l'attività mitocondriale. L'azione antinfiammatoria dell'ALA è incentrata sulla modulazione del fattore di trascrizione nucleare NF-kB (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (Lee et al 2008), dal quale dipende la regolazione della biosintesi di citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α). Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione di ALA riduce i livelli circolanti di citochine infiammatorie, riduce la concentrazione nelle mucose di mastociti, inibisce l'attivazione dei mastociti e dei linfociti T, riduce l'attivazione della microglia e degli astrociti in modelli di dolore cronico, agendo dunque sulla **neuroinfiammazione** (Li et al 2015; Ma et al 2010).

L'**infiammazione che non si risolve (non-resolving)** è il problema principale alla base di tutte le più comuni forme di dolore pelvico cronico (vulvodinia, endometriosi, cistiti ricorrenti abatteriche, cistite interstiziale, malattie infiammatorie

croniche dell'intestino). Negli ultimi anni, numerose ricerche hanno messo in evidenza l'importanza delle **resolvine**, molecole che derivano dal metabolismo degli acidi grassi **omega-3**, nella regolazione degli eventi che portano alla risoluzione dell'infiammazione (Ji et al 2011). L'azione antinfiammatoria degli omega-3 (derivati da olio di pesce) è probabilmente da attribuire in prima istanza proprio al fatto che sono precursori delle resolvine. È stato dimostrato che una dieta ricca di omega-3 o una supplementazione con integratori a base di omega-3 aumentano la biosintesi di resolvine (Serhan et al 2015).

Fra le principali azioni delle resolvine sono da ricordare l'inibizione della biosintesi di citochine infiammatorie e chemochine, la riduzione dell'infiltrazione di leucociti neutrofili nei tessuti, la riduzione dell'attivazione dei macrofagi, dei leucociti polimorfonucleati (PMN) e della microglia. Gli omega-3, attraverso la formazione delle resolvine, hanno anche un'azione diretta sulla trasmissione del dolore, sia a livello periferico che a livello centrale.

Sulla base di queste evidenze, in particolare per l'azione sull'infiammazione periferica e sulla neuroinfiammazione, ALA e omega-3 hanno destato il nostro interesse per la possibile applicazione nel trattamento del dolore vulvare.

Abbiamo dunque effettuato uno studio controllato con l'obiettivo primario di valutare gli effetti su dolore, dispareunia e ipertono del pavimento pelvico di una **associazione di ALA e omega-3** al dosaggio di 2 cps/die, contenenti complessivamente ALA 600 mg, DHA (acido docosaeisoenoico) 250 mg, EPA (acido eicosapentaenoico) 16,67 mg, vitamina E 12 mg, vitamina D 5 µg e magnesio 56,25 mg.

Nello studio sono state arruolate pazienti che presentavano almeno due sindromi di dolore pelvico cronico: **vulvodinia e cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa** (PBS, *Painful Bladder Syndrome*). Queste sindromi dolorose croniche presentano meccanismi fisiopatologici comuni: in particolare, sono entrambe caratterizzate dalle stesse alterazioni funzionali nella percezione del dolore a livello cerebrale e da comuni meccanismi neuropatici e infiammatori.

A livello delle mucose (vulvare e vescicale) si instaura uno stato infiammatorio cronico, con un aumento della concentrazione di citochine infiammatorie e conseguente richiamo in zona di mastociti e linfociti-T. I fattori neurotrofici rilasciati da mastociti e linfociti-T innescano un processo di iper-innervazione, che contribuisce ad aggravare la sensibilizzazione periferica (Graziottin e Murina 2017).

Lo stato infiammatorio cronico e il persistere dell'attivazione delle vie del dolore generano uno stato di neuroinfiammazione, che a sua volta determina sensibilizzazione centrale, cui consegue l'amplificazione del segnale doloroso proveniente dalla periferia.

Poiché le cause del dolore e dei disturbi associati sono sia periferiche che centrali, è necessario intervenire con trattamenti multi-target.

Nello studio tutte le pazienti venivano trattate con **amitriptilina**, un antidepressivo triciclico indicato come agente di prima linea nel trattamento del dolore neuropatico. Gli antidepressivi triciclici, inclusa l'amitriptilina, agiscono bloccando la ricaptazione neuronale di noradrenalina e serotonina, e determinando dunque un aumento della loro concentrazione a livello dello spazio sinaptico. Gli antidepressivi triciclici sono attivi anche a livello dei recettori alfa-1 adrennergici, istaminici H1 e muscarinici. Dal blocco di questi recettori dipendono alcuni effetti collaterali che caratterizzano l'attività farmacologica di questa classe di antidepressivi. In particolare l'attività anticolinergica è responsabile dei problemi alla vista, della seccchezza delle fauci (xerostomia), della stipsi e della ritenzione urinaria, che si osservano solitamente a dosaggi più elevati rispetto a quelli da noi consigliati. Il dosaggio raccomandato dalle linee guida per l'azione analgesica nel dolore neuropatico è infatti pari a 150 mg/die, mentre in questo studio abbiamo consigliato di non superare i 30 mg/die.

DISEGNO DELLO STUDIO

Sono state valutate 84 pazienti con vulvodynìa associata a PBS; le pazienti sono state randomizzate in due gruppi di trattamento: gruppo A (amitriptilina + associazione ALA/omega-3) e 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).

Il trattamento è stato effettuato per 3 mesi, dopo i quali sono stati valutati i parametri relativi alla sintomatologia (dolore, dispareunia e ipertono del pavimento pelvico) e la loro variazione rispetto al basale.

Il dolore è stato misurato attraverso la scala VAS (Visual Analogue Scale) e il questionario *McGill-Melzack Pain Questionnaire-short form (SF-MPQ)*, che abbiamo scelto perché è il questionario sul dolore maggiormente utilizzato negli studi su vulvodynìa e PBS. È stata inoltre registrata la presenza e severità di dispareunia, attraverso la classificazione di Marinoff e Turner, e dell'ipertono del pavimento pelvico attraverso una scala da 0 (nessun ipertono) a 3 (severo ipertono).

RISULTATI DELLO STUDIO

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 (Fig. 1)**.

L'effetto della sola amitriptilina su dispareunia e ipertono è stato positivo rispettivamente nel 20% e 22% delle pazienti, mentre il trattamento combinato con

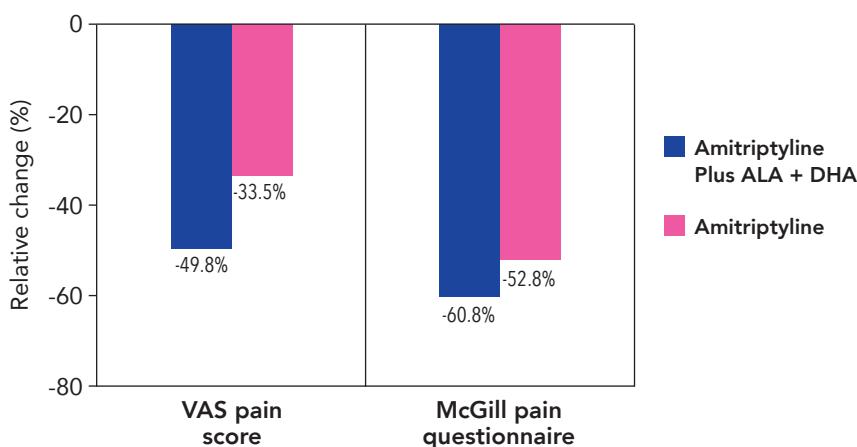


Fig. 1 - Riduzione del dolore dopo 3 mesi di trattamento con amitriptilina + associazione ALA/omega-3 e con solo amitriptilina.

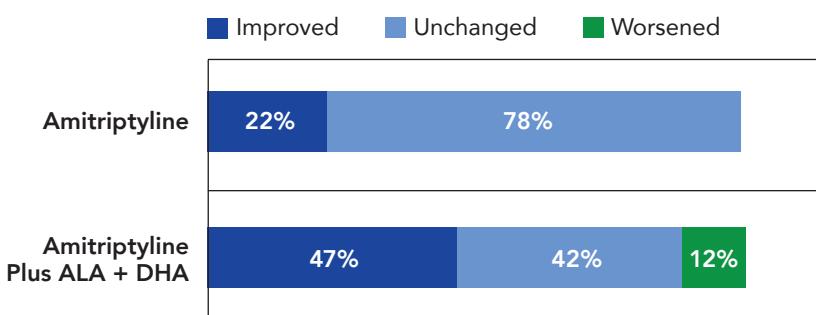


Fig. 2 - Valutazione della dispareunia dopo 3 mesi di trattamento con solo amitriptilina o con amitriptilina + associazione ALA/omega-3
(improved: migliorata; unchanged: stabile; worsened: peggiorata)

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 (**Fig. 2**).

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, senza differenze significative fra i due gruppi.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio dimostrano l'efficacia su dolore vulvare e dispareunia del trattamento con un'associazione di ALA e omega-3 in pazienti estremamen-

te complesse, con la compresenza di due sindromi dolorose croniche. Il fatto che questa associazione abbia determinato un significativo aumento dell'efficacia sul dolore, rispetto alla sola amitriptilina, oltre a un effetto importante su dispareunia ed ipertono, dimostra che il trattamento multimodale è la strategia di elezione nella gestione del dolore vulvare cronico.

Bibliografia

- Gedlicka C, Scheithauer W, Schull B, Kornek GV. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3359-61.
- Graziottin A. Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche. In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Menopausa precoce: dal dolore alla salute", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 27 marzo 2015, p. 131-146
- Graziottin A, Murina F. Vulvar Pain From Childhood to Old Age. Ed. Springer, 2017.
- Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci* 2011;34(11):599-609.
- Lee CK, Lee EY, Kim YG, Mun SH, Moon HB, Yoo B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha induced NF-kappa B activation through blocking of MEKK1-MKK4-IKK signaling cascades. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(2):362-70.
- Letizia Mauro G, Cataldo P, Barbera G, Sanfilippo A. α -lipoic acid and superoxide dismutase in the management of chronic neck pain: a prospective randomized study. *Drugs R&D* 2014; 14(1):1-7.
- Li G, Fu J, Zhao Y, Ji K, Luan T, Zang B. Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat mesangial cells via inhibition of nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway. *Inflammation*. 2015 Apr;38(2):510-9.
- Ma X, He P, Sun P, Han P. Lipoic acid: an immunomodulator that attenuates glycinin-induced anaphylactic reactions in a rat model. *J Agric Food Chem*. 2010 Apr 28;58(8):5086-92. doi: 10.1021/jf904403u.
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Gambini D. Alpha lipoic acid plus omega-3 fatty acids for vestibulodynia associated with painful bladder syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(3):131-137.
- Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a016311.
- Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90 (7): 940-951.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11):2365-2370.
- Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016; 30:350-356.



Fondazione
Alessandra Graziottin onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:



come scegliere
il meglio fra terapie
mediche
e chirurgiche

MILANO
25 MAGGIO 2018

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

- 8.00 - 8.45** Registrazione
8.45 - 9.00 Apertura dei lavori
Lettura magistrale
9.00 - 9.30 L'adolescente con dolore ginecologico:
quando la prima scelta è la terapia medica
Vincenzina Bruni (Firenze)
Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 - 11.00 Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica

Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Sirito (Genova)

- 9.30-9.50** Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche
Marcello Ceccaroni (Verona)
9.50-10.10 Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima scelta è chirurgica
Mario Meroni (Milano)
10.10-10.30 I trigger anorettali del dolore pelvico
Aldo Infantino (Pordenone)
10.30-10.45 Discussione
10.45-11.00 Coffee Break

Letture magistrali

- 11.00-11.30** Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino
Vincenzo Stanghellini (Bologna)
Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)
e Riccardo Torta (Torino)
11.30-12.00 Lettura magistrale
Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori da non commettere
Edgardo Somigliana (Milano)
Introducono: Vincenzina Bruni (Firenze) e
Mario Meroni (Milano)

12.00 - 13.15 Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)

- 12.00-12.20** Strategie terapeutiche di nuova generazione
e protezione della fertilità
Stefano Luisi (Siena)
12.20-12.40 Prevenzione delle complicanze nella chirurgia
per endometriosi
Marcello Ceccaroni (Verona)
12.40-13.00 Endometriosi e sessualità, fra omissioni
diagnostiche e opportunità terapeutiche
Alessandra Graziottin (Milano)
13.00-13.15 Discussione

PROGRAMMA

	13.15-14.00	Lunch
	14.00 14.30	Lettura magistrale
	14.30 15.40	14.00-14.30 Contraccuzione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna <i>Franca Fruzzetti (Pisa)</i> <i>Introducono: Alessandra Kustermann (Milano) e Stefano Luisi (Siena)</i>
	15.40 18.00	14.30-14.50 Fibromi uterini e infertilità <i>Alessandro Fasciani (Genova)</i> 14.50-15.10 Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza <i>Rodolfo Sirit (Genova)</i> 15.10-15.30 Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> 15.30-15.40 Discussione
	15.40 18.00	Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche <i>Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i> 15.40-16.00 Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche? <i>Riccardo Torta (Torino)</i> 16.00-16.20 Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici <i>Filippo Murina (Milano)</i> 16.20-16.40 Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbidità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> 16.40-17.00 Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche <i>Arianna Bortolami (Padova)</i> 17.00-17.30 Discussione plenaria 17.30-18.00 Conclusioni <i>Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirit (Genova) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i> 18.00 Test ECM

INDICE

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento del dolore vulvare: razionale ed evidenze cliniche	<i>Pag. 79</i>
Salute vaginale di donne in postmenopausa con assunzione di un nutraceutico contenente equolo	<i>Pag. 84</i>
Sindrome della vescica dolorosa e dolore pelvico: ruolo dell'intestino nel ridurre l'infiammazione cronica vescicale	<i>Pag. 91</i>
Ospemifene: an alternative option for the treatment of vulvovaginal atrophy	<i>Pag. 97</i>