

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

Filippo Murina*, Alessandra Graziottin, Raffaele Felice***, Dania Gambini******

* Responsabile Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore U.O. Ostetricia e Ginecologia - Osp.V.Buzzi, Università di Milano - Direttore Scientifico, Associazione Italiana Vulvodinia Onlus

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

www.fondazionegraziottin.org

*** Servizio di Patologia Vulvare, Osp.V.Buzzi, Università di Milano

**** Dipartimento di Ginecologia, Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

Il nostro continuo interesse nel trovare nuove modalità di cura per le pazienti con vulvodinia ci ha spinto ad 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 dell'associazione di ALA e omega-3 associata all'amitriptilina rispetto al trattamento con sola amitriptilina. Lo studio è stato pubblicato in queste settimane sulla rivista Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (Murina et al, 2017).

Le patologie in studio

Nello studio abbiamo incluso pazienti che presentavano almeno due sindromi di dolore pelvico cronico: vulvodinia e cistite interstiziale (IC) / 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, come documentato da Risonanza Magnetica Funzionale f-NMR, 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 dai mastociti innescano **un processo di iperinnervazione**, che contribuisce ad aggravare la sensibilizzazione periferica.

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**, ovvero un'amplificazione del segnale doloroso proveniente dalla periferia, che si verifica a livello spinale.

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

I farmaci in studio

L'amitriptilina è un antidepressivo triciclico indicato come agente di prima linea nel trattamento del dolore neuropatico. L'attività analgesica si ottiene a dosaggi inferiori rispetto all'attività antidepressiva. Gli antidepressivi triciclici, inclusa l'amitriptilina, agiscono bloccando la ricaptazione neuronale di noradrenalina e serotonina, determinando dunque un aumento della loro concentrazione a livello dello spazio sinaptico. Gli antidepressivi triciclici sono attivi anche a livello dei recettori alfa-1 adrenergici, 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 secchezza 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.

L'**acido alfa-lipoico** (ALA) è un principio attivo ad azione antinfiammatoria sia periferica che centrale, che presenta molteplici attività biologiche, essendo anche presente nel nostro organismo come antiossidante e cofattore enzimatico. L'azione antinfiammatoria dell'ALA è data da una modulazione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B, che a sua volta regola la 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.

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, sciatalgia, glossopirosi, neuropatie da chemioterapia).

Gli **omega-3**, il **DHA** (acido docosaezenoico) e l'**EPA** (acido eicosapentaenoico) sono noti per l'azione antinfiammatoria, in particolare sugli stati infiammatori cronici.

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, dolore e disfunzioni del pavimento pelvico, malattie infiammatorie

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

Fra le **principal 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.

Il disegno dello studio

Sono state valutate 84 pazienti con vulvodinia 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 a un dosaggio di 30 mg (15 gtt).

Nelle pazienti del gruppo A veniva somministrata anche una associazione a base di ALA al dosaggio di 2 cps/die, contenenti complessivamente ALA 600 mg, DHA (acido docosaezenoico) 250 mg, EPA (acido eicosapentaenoico) 16,67 mg, vitamina E 12 mg, vitamina D 5 µg e magnesio 56,25 mg.

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 vulvodinia e PBS. Sono state inoltre registrate la presenza e la 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).

I 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 la sola amitriptilina (figura 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 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 vulvodynìa 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 a un effetto importante sulla dispareunia e sull'ipertono, dimostrando che il trattamento multimodale è la strategia ottimale nelle sindromi caratterizzate da dolore cronico.

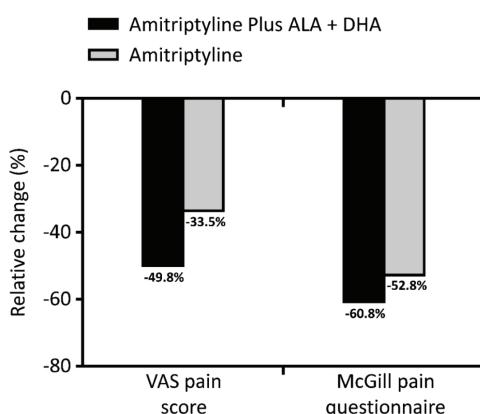


Fig 1. Riduzione del dolore dopo 3 mesi di trattamento con amitriptilina + associazione ALA/omega-3, e con sola amitriptilina.

Bibliografia

- 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):131e137
- Graziottin A, Murina F. Vulvar pain from childhood to old age. Springer Verlag 2017
- Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, Coady D. 2015 ISSVD, ISSVSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *J Sex Med*. 2016;13:607–12.
- Graziottin A. Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus. In: Porst H, Buvat J, editors. ISSM (International Society of Sexual Medicine) standard committee book, standard practice in sexual medicine. Oxford, UK: Blackwell; 2006. p. 342–50.
- 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- B) signaling pathway. *Inflammation*. 2015 Apr;38(2):510-9.
- Xi Ma, Pingli He, Peng Sun, And Pengfei Han. Lipoic Acid: An Immunomodulator That Attenuates Glycinin-Induced Anaphylactic Reactions in a Rat Model. *J Agric Food Chem* 2010;58:5086–5092.
- Watson JC and Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90 (7): 940-951.
- Serhan CN, Chiang N, Dalli J, and Levy BD. Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a016311

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

(a cura di)

ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA



**Il dolore vulvare
dall'A alla Z:
dall'infanzia alla
post-menopausa**

Milano - 7 APRILE 2017



Fondazione
Alessandra Graziottin onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 - 8.45 **Registrazione**

8.45 - 9.00 **Introduzione e saluti**

9.00 - 9.30 **Opening lecture**

Il dolore vulvare dall'infanzia alla post-menopausa

Alessandra Graziottin (Milano)

Introduce: Filippo Murina (Milano)

9.30 11.50

Mastociti, infiammazione e comorbilità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

Moderatori: Maria Adele Giamberardino (Chieti), Filippo Murina (Milano)

9.30 - 9.50 **Mastociti, infiammazione e comorbilità nel dolore viscerale**

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

9.50 -10.10 **Dolore vulvare e dolore gastrointestinale**

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10.10 -10.30 **Dolore vulvare e dolore vescicale**

Daniele Grassi (Modena)

10.30-10.50 **Dolore vulvare e dolore pelvico cronico**

Alessandra Graziottin (Milano)

10.50-11.10 **Il progetto VU-NET: indagine epidemiologica multicentrica sul dolore vulvare in Italia**

Dania Gambini (Milano)

Coordinatori Nazionali: Alessandra Graziottin (Milano),

Filippo Murina (Milano)

11.10-11.30 **Discussione**

11.30-11.50 **Coffee Break**

11.50 14.00

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 1

Moderatori: Metella Dei (Firenze), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

11.50 -12.10 **Nell'infanzia e nell'adolescenza**

Metella Dei (Firenze)

12.10 -12.30 **Nelle mutilazioni genitali**

Jasmine Abdulcadir (Svizzera)

12.30 -12.50 **Nelle comorbilità dermatologiche**

Filippo Murina (Milano)

12.50 -13.00 **Discussione**

13.00 -14.00 **Lunch**

14.00 - 15.30

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 2

Moderatori: Claudio Crescini (Treviglio), Emmanuele Jannini (Roma)

14.00 - 14.20 **Nel dolore sessuale: dispareunia e vaginismo**

Alessandra Graziottin (Milano)

14.20 - 14.40 **Nel post parto e in puerperio**

Raffaele Felice (Milano)

14.40 - 15.00 **In post-menopausa, dopo tumori e cause iatogene**

Filippo Murina (Milano)

15.00 - 15.20 **Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile**

Emmanuele Jannini (Roma)

15.20 - 15.30 **Discussione**

15.30 - 18.15

Principi e protocolli di terapia del dolore vulvare nell'arco della vita

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Ezio Vincenti (Padova)

15.30 - 15.50 **Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: contraccezione e strategie terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

15.50 - 16.10 **Fisioterapia nel dolore vulvare**

Arianna Bortolami (Padova)

16.10 - 16.30 **Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare**

Filippo Murina (Milano)

16.30 - 16.50 **Psicoterapia nel dolore vulvare**

Chiara Micheletti (Milano)

16.50 - 17.10 **Terapia antalgica nel dolore vulvare**

Ezio Vincenti (Padova)

17.10 - 17.30 **Stili di vita e terapia farmacologica del dolore vulvare - Linee Guida**

Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)

17.30 - 17.45 **Discussione**

17.45 - 18.00 **Conclusioni e take home message**

18.00 - 18.15 **Test ECM e chiusura dei lavori**

INDICE

Microbiota intestinale e dolore vulvare Il ruolo dell'Escherichia coli di Nissle	pag. 120
Xiloglucano: farmacologia e azione di protezione della parete intestinale	pag. 125
Saccharomyces boulardii: farmacologia e meccanismo d'azione come probiotico	pag. 131
Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento della vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa: uno studio randomizzato e controllato	pag. 135