



Fabio Lazzaro<sup>1</sup> (foto)  
Mario Loiero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; <sup>2</sup> Servizio di Neurologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

## Confronto tra due schemi terapeutici con associazione di acido tioctico destrogiro e Boswellia serrata (Casperome<sup>®</sup>) nel trattamento delle radicolopatie compressive: efficacia di un trattamento prolungato con Destior<sup>®</sup> Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocrurosciatalgia

*Comparison between two treatment schedules with Destior<sup>®</sup> Bridge, a fixed combination of R(+)<sup>+</sup> thioctic acid and phospholipid formulation of Boswellia serrata (Casperome<sup>®</sup>), in the treatment of cervical and lumbar spine radiculopathy*

### Riassunto

L'acido R(+)<sup>+</sup> tioctico e l'estratto di resina di Boswellia serrata sono di grande interesse per il trattamento delle cervicobrachialgie e delle lombocrurosciatalgie da compressione delle radici nervose, il primo per l'azione neuroprotettiva e antiossidante e il secondo per l'azione antinfiammatoria.

**Obiettivo.** Sono stati studiati gli effetti di due schemi di trattamento con acido R(+)<sup>+</sup> tioctico ed estratto di Boswellia serrata in formulazione fosfolipidica (Casperome<sup>®</sup>) in pazienti con lombocrurosciatalgia, lombosciatalgia o cervicobrachialgia da compressione radicolare, confrontandoli con una monoterapia a base di acido R(+)<sup>+</sup> tioctico.

**Metodi.** Lo studio è stato condotto secondo un disegno prospettico, randomizzato e in aperto. I pazienti sono stati randomizzati a tre gruppi di trattamento: il gruppo DB15+30 ha ricevuto Destior<sup>®</sup> Bridge [associazione di acido R(+)<sup>+</sup> tioctico e un estratto di Boswellia serrata in formulazione fosfolipidica (Casperome<sup>®</sup>)] per 15 giorni seguito da Destior<sup>®</sup> [acido R(+)<sup>+</sup> tioctico] per 30 giorni; il gruppo DB10+20 ha ricevuto Destior<sup>®</sup> Bridge alla stessa dose giornaliera per 10 giorni seguito da Destior<sup>®</sup> alla stessa dose per 20 giorni; il gruppo D ha ricevuto Destior<sup>®</sup> alla stessa dose giornaliera per 30 giorni. Il paracetamolo era ammesso al bisogno.

Sono stati valutati il dolore (VAS), la funzione (ODI-NDI) e i sintomi neuropatici (NTSS-6) al basale, a 10 e a 30 giorni (gruppi D e DB10+20) oppure al basale, a 15 e a 45 giorni (gruppo DB15+30). Sono state inoltre valutate le variazioni nella qualità del sonno e nell'assunzione di analgesici.

**Risultati.** Novanta pazienti sono stati inclusi. Il gruppo DB15+30 ha ottenuto migliori risultati rispetto al gruppo DB10+20 e al gruppo D sia alla prima che alla seconda rilevazione per quanto riguarda il dolore e la funzione (VAS e ODI-NDI). Il gruppo DB10+20 ha ottenuto migliori risultati rispetto al gruppo D per quanto riguarda il dolore e la funzione (VAS e ODI-NDI) solo alla prima rilevazione.

**Conclusioni.** Nella radicolopatie compressive un trattamento con Destior<sup>®</sup> Bridge per 15 giorni seguito da Destior<sup>®</sup> per 30 giorni ottiene migliori risultati sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione rispetto a un ciclo terapeutico più breve con Destior<sup>®</sup> Bridge per 10 giorni seguito da Destior<sup>®</sup> per 20 giorni, e rispetto a una monoterapia con Destior<sup>®</sup> per 30 giorni.

**Parole chiave:** acido tioctico, enantiomero destrogiro, Boswellia serrata, cervicobrachialgia, lombocrurosciatalgia, neuropatia

### Indirizzo per la corrispondenza:

**Fabio Lazzaro**

Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica  
Istituto Ortopedico Gaetano Pini  
via G. Pini 9, 20122 Milano

**E-mail:** fabio.lazzaro@gpini.it

### Summary

*R(+)* thioctic acid and *Boswellia serrata* resin extract are of great interest in treating cervical and lumbar radiculopathy due to nerve root compression, the former acting as a neuroprotective and antioxidant agent, the latter acting mainly as antiinflammatory.

**Objective.** Two treatment schedules with *R(+)* thioctic acid and a phospholipid formulation of *Boswellia serrata* resin extract (Casperome®) were studied in comparison with a treatment based solely on *R(+)* thioctic acid, in patients with cervical and lumbar radiculopathy due to nerve root compression.

**Methods.** This was a prospective, randomized, open label design study. Patients were randomized to three treatment groups: group DB15+30 received Destior® Bridge [*R(+)* thioctic acid plus phospholipid formulation of *Boswellia serrata* resin extract (Casperome®)] for 15 days followed by Destior® [*R(+)* thioctic acid] for 30 days; group DB10+20 received Destior® Bridge at the same daily dose for 10 days followed by Destior® at the same daily dose for 20 days; group D received Destior® at the same daily dose for 30 days. Acetaminophen was allowed as needed.

**Patients** were assessed for pain (VAS), functional impairment (ODI-NDI) and neuropathic symptoms (NTSS-6) at baseline, 10 and 30 days (groups D e DB10+20) or at baseline, 15 and 45 days (group DB15+30). Results on sleep quality and pain killers rescue consumption were also assessed.

**Results.** Ninety (90) patients were included. Group DB15+30 achieved better results than group DB10+20 and D in pain control (VAS) and functional impairment reduction (ODI-NDI), at both assessments. Group DB10+20 achieved better results than group D in pain control (VAS) and functional impairment reduction (ODI-NDI) at first assessment only.

In radiculopathy due to nerve root compression, a treatment with Destior® Bridge for 15 days followed by Destior® for 30 days achieved better results in pain and functional than a shorter treatment with Destior® Bridge for 10 days followed by Destior® for 20 days). Treatment results were also better than a treatment with Destior® for 30 days.

**Key words:** thioctic acid, *R(+)* enantiomer, *Boswellia serrata*, radiculopathy, neuropathy

## Introduzione

Le cervicobrachialgie e le lombocrurosciatralgie da compressione delle radici nervose sono condizioni ampiamente diffuse nella popolazione generale, ma il loro trattamento non risulta sempre soddisfacente.

L'approccio terapeutico, per quanto riguarda le risorse farmacologiche, implica un ampio uso di FANS e corticosteroidi, generalmente efficaci nel risolvere la fase acuta degli episodi ma non esenti da possibili effetti avversi anche di significativa gravità. Inoltre l'esito di queste terapie risulta spesso meno soddisfacente nelle situazioni che tendono a cronicizzare, in cui i sintomi si prolungano oltre le quattro settimane, delineando una situazione di subacuzie seguita da una vera cronicizzazione.

I sintomi da compressione delle radici nervose riconoscono notoriamente una doppia componente: una componente di dolore localizzato al sito della lesione attribuibile all'infiammazione, e una componente neuropatica altrettanto importante che si manifesta con iperalgesia e alterazioni sensoriali a distribuzione dermatomerica, associata abitualmente a ipofunzione motoria.

Pertanto un interesse crescente è rivolto ai principi attivi in grado di proteggere il tessuto nervoso dallo stress da compressione meccanica e preservare l'integrità strutturale e funzionale delle fibre nervose. Si tratta prevalentemente di molecole che agiscono contrastando lo stress ossidativo: tra queste l'acido tioctico è stato impiegato con favorevoli risultati e un buon profilo di tollerabilità nel trattamento delle neuropatie compressive quali lombocrurosciatralgie, cervicobrachialgie<sup>1-3</sup> e sindrome del tunnel

carpale<sup>4,5</sup>, migliorando il dolore la funzione nel medio periodo, con buona efficacia anche sui sintomi specifici della neuropatia.

In particolare alcune esperienze<sup>3,4</sup> hanno impiegato l'enantiomero destrogiro dell'acido tioctico [acido *R(+)* tioctico] con risultati più favorevoli rispetto al racemo. Osservazioni dirette sul tessuto nervoso di modelli animali di neuropatia compressiva hanno inoltre mostrato che l'acido *R(+)* tioctico protegge i neuroni dalla degenerazione in presenza di compressione nervosa meglio della miscela racemica<sup>6,7</sup>.

Alla letteratura sull'efficacia dell'acido tioctico nelle neuropatie compressive si aggiunge quella ampiamente consolidata sulla polineuropatia diabetica<sup>8-10</sup>.

Accanto all'impiego di molecole ad effetto neuroprotettivo, è di grande interesse anche la ricerca di principi attivi ad azione antiflogistica da impiegare come alternativa ai FANS, con l'obiettivo di superare il problema degli effetti avversi (soprattutto della gastrotossicità) di questa classe. Gli estratti di *Boswellia serrata* sono ampiamente usati nella medicina tradizionale per la loro spiccata attività antiflogistica e sono stati valutati negli ultimi anni in studi clinici sulle malattie infiammatorie croniche intestinali e sull'asma<sup>11</sup>; per quanto riguarda gli stati flogistici e dolorosi a carico delle strutture articolari, sono riportati dati favorevoli per gli estratti di *B. serrata* nelle tendinopatie<sup>12</sup> e nell'osteoartrosi<sup>13</sup>, senza rilievi di tossicità gastrointestinale né altri effetti avversi di particolare interesse.

Per quanto riguarda i sintomi da compressione radicolare cervicale o lombare, in una precedente esperienza<sup>14</sup> un trattamento sequenziale con un'associazione fissa di acido

R(+) tiotico ed estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) seguita da acido R(+) tiotico è stato impiegato con effetti positivi sui parametri algofunzionali e sui sintomi neuropatici, dimostrando anche una maggiore efficacia rispetto a una monoterapia con acido R(+) tiotico. Il trattamento sequenziale consisteva in una fase di attacco con l'associazione fissa per 10 giorni seguita da una fase di mantenimento con il solo acido R(+) tiotico per 20 giorni; la monoterapia consisteva nell'assumere acido R(+) tiotico per 30 giorni.

Sebbene il trattamento sequenziale determinasse una più precoce comparsa dei benefici su sintomi e funzione, al termine del ciclo terapeutico i risultati erano comparabili quantitativamente tra i due gruppi.

Considerata la rilevanza dell'infiammazione negli episodi di lombocruroscialgia e cervicobrachialgia, soprattutto nella fase iniziale, prolungare la fase di attacco con il trattamento combinato potrebbe meglio risolvere la fase infiammatoria dell'episodio e favorire il pieno recupero; parallelamente, anche prolungare complessivamente l'esposizione all'acido R(+) tiotico prolungando la fase di mantenimento potrebbe agire in modo più profondo sulle alterazioni metaboliche e anatomo-funzionali che si verificano a carico delle fibre nervose.

Pertanto in questo studio, a parità di dose giornaliera impiegata, è stato valutato un ulteriore schema terapeutico per il trattamento sequenziale, prolungando sia la fase di attacco con l'associazione fissa di acido R(+) tiotico e estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) a 15 giorni, che la fase di mantenimento con l'acido R(+) tiotico a 30 giorni; lo scopo era valutare se il trattamento sequenziale con 15 giorni di attacco seguiti da 30 giorni di mantenimento raggiungesse, al termine del ciclo terapeutico, risultati più favorevoli rispetto al trattamento sequenziale con 10 giorni di attacco e 20 di mantenimento, nonché rispetto alla monoterapia con acido R(+) tiotico.

## Metodi

Lo studio, prospettico, è stato condotto secondo un disegno randomizzato in aperto.

I soggetti da arruolare dovevano essere affetti da cervicobrachialgia o lombo-cruroscialgia di grado moderato (dolore massimo misurato con la VAS (*Visual Analogue Scale*)  $\leq 6$  e compromissione funzionale alla scala ODI (*Oswestry Low Back Pain Disability Index*) o NDI (*Neck Disability Index*)  $\leq 40$ ) attribuibile a radicolopatia da conflitto osteo-disco-articolare (ernie discali, spondilo-uncoartrosi, spondiloartrosi con osteofitosi), con presentazione monolaterale o bilaterale, già diagnosticata con esami strumentali (TC/RMN).

Costituiva inoltre criterio di inclusione un esordio non superiore ai 40 giorni, sia in caso di primo episodio che in caso di recidiva.

I pazienti non dovevano essere in trattamento con steroidi o analgesici/FANS ad esclusione del paracetamolo.

Erano inoltre esclusi i pazienti affetti da neuropatie di origine metabolica, tossica, post traumatica o correlata a mielopatie, i pazienti con specifica indicazione chirurgica per la radicolopatia, quelli affetti da deficit cognitivi severi, disturbi di natura psichiatrica, tumori, e quelli in trattamento con chemioterapici e antipsicotici.

## Trattamenti

Dopo una valutazione preliminare per verificare l'esistenza dei requisiti richiesti, i pazienti sono stati inclusi nello studio. In seguito all'acquisizione del consenso informato, i pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti bracci di trattamento:

- **gruppo Destior®(D):** trattamento per 30 giorni con 1 cp contenente acido R(+) tiotico 600 mg ogni 24 ore;
- **gruppo Destior® Bridge 10+20 (DB10+20):** trattamento di attacco (giorni 1-10) con 1 cp contenente acido R(+) tiotico 300 mg e Casperome® (formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.) 250 mg ogni 12 ore seguito da trattamento di mantenimento (giorni 11-30) con 1 cp contenente acido R(+) tiotico 600 mg ogni 24 ore;
- **gruppo Destior® Bridge 15+30 (DB15+30):** trattamento di attacco (giorni 1-15) con 1 cp contenente acido R(+) tiotico 300 mg e Casperome® (formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.) 250 mg ogni 12 ore seguito da trattamento di mantenimento (giorni 16-45) con 1 cp contenente acido R(+) tiotico 600 mg ogni 24 ore.

In tutti i gruppi era ammessa l'assunzione di paracetamolo al bisogno.

## Outcome

I pazienti sono stati valutati all'inclusione, al giorno 10 e al giorno 30 (gruppi D e DB10+20) oppure all'inclusione, al giorno 15 e al giorno 45 (gruppo DB15+30) per i seguenti outcome primari:

- scala VAS per il dolore;
- scala NTSS-6 per l'intensità e la frequenza di 6 sintomi rilevanti della neuropatia: insensibilità, formicolio, allodinia, dolore sordo, dolore urente, dolore lancinante<sup>15</sup>;
- scala ODI<sup>16</sup> o scala NDI<sup>17</sup> per la valutazione della limitazione funzionale. Data la completa corrispondenza negli item che li compongono e nel calco-

**Tabella I.** Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Caratteristiche	D	DB10+20	DB15+30
Numero	30 (19 maschi, 11 femmine)	30 (17 maschi, 13 femmine)	30 (16 maschi, 14 femmine)
Età media ± ds (min-max)	56 ± 12 (38-81)	54 ± 15 (30-80)	54 ± 14 (32-80)
Cervicobrachialgia	6	7	8
Lombocruralgia	4	5	5
Lombosciatalgia	20	18	17

lo del punteggio (espresso come percentuale del massimo possibile: 0% nessuna disabilità, 100% massima disabilità) i risultati dei questionari ODI e NDI sono stati trattati insieme ai fini dell'analisi statistica.

Inoltre i pazienti sono stati valutati al giorno 10 e al giorno 30 (gruppi D e DB10+20) oppure al giorno 15 e al giorno 45 (gruppo DB15+30) per i seguenti outcome secondari: variazione nella qualità del sonno (migliorata-invariata-peggiorata) e variazione dell'assunzione di paracetamolo al bisogno (diminuita-invariata-aumentata).

**Analisi statistica**

L'analisi statistica delle variazioni dei punteggi per ciascuno dei parametri considerati è stata condotta con l'analisi della varianza (ANOVA). La significatività statistica delle differenze intragruppo e tra i gruppi di studio è stata valutata con il t-test di Student per i dati appaiati.

**Risultati**

Sono stati inclusi nello studio 90 pazienti (52 uomini e 38 donne), 30 per ogni gruppo, le cui caratteristiche sono riassunte nella Tabella I.

**VAS dolore**

Il punteggio alla VAS per il dolore si è ridotto in modo significativo rispetto al basale sia alla prima (giorno 10 o 15) sia alla seconda valutazione (giorno 30 o 45) in ogni gruppo (Fig. 1, Tab. II).

Per quanto riguarda il confronto tra gruppi, il gruppo DB15+30 ha ottenuto un risultato più favorevole rispetto al gruppo DB10+20 e rispetto al gruppo D sia alla prima che alla seconda valutazione, in entrambi i casi con differenza statisticamente significativa.

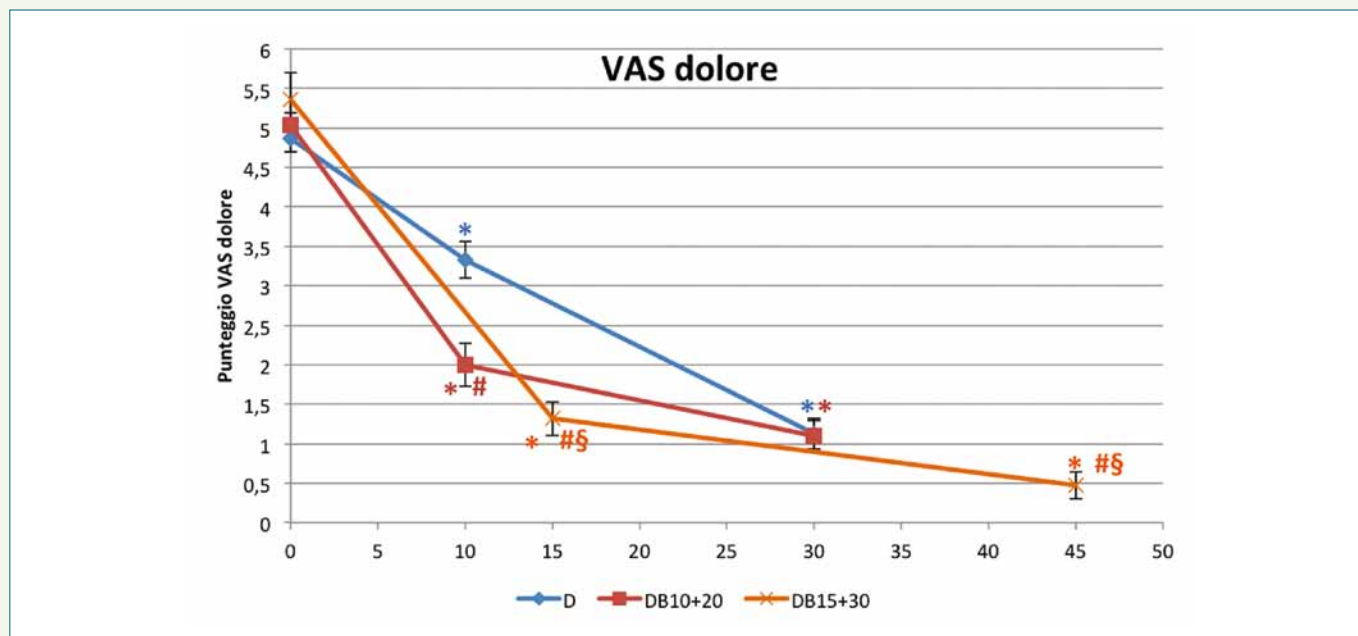
Il gruppo DB10+20 ha raggiunto un risultato più favorevole rispetto al gruppo D con differenza statisticamente significativa solo alla prima valutazione, ma non alla seconda valutazione.

**Tabella II.** Valori dei punteggi VAS dolore, NTSS-6 e ODI o NDI al basale e alle successive rilevazioni.

	Basale	10 o 15 giorni	30 o 45 giorni
<b>VAS (dolore)</b>			
D	4,87 ± 0,17	3,33 ± 0,23 *	1,13 ± 0,20 *
DB10+20	5,03 ± 0,16	2,00 ± 0,27 *#	1,10 ± 0,20 *
DB15+30	5,37 ± 0,33	1,32 ± 0,21 *#§	0,47 ± 0,17 *#§
<b>NTSS-6 (sintomi di neuropatia)</b>			
D	5,44 ± 0,52	4,46 ± 0,35	2,22 ± 0,19 *
DB10+20	5,37 ± 0,40	3,68 ± 0,35 *	2,03 ± 0,25 *
DB15+30	5,93 ± 0,47	3,10 ± 0,27 *#	1,65 ± 0,21 *
<b>ODI/NDI (funzione)</b>			
D	26,13 ± 1,64	14,93 ± 1,62 *	4,67 ± 0,55 *
DB10+20	28,87 ± 1,35	7,07 ± 1,45 *#	4,07 ± 0,79 *
DB15+30	29,30 ± 1,50	4,10 ± 0,76 *#§	2,60 ± 0,39 *#§

I dati sono la media ± ES (errore standard). \* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs. D; § p < 0,05 vs. DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.



**Figura 1.** Dolore. Andamento dei punteggi della scala VAS per il dolore a 10 o 15 giorni e a 30 o 45 giorni. I punti rappresentano le medie e le barre rappresentano l'errore standard.

\* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs D; § p < 0,05 vs DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

### NTSS-6

Per quanto riguarda i sintomi della neuropatia misurati con la scala NTSS-6, solo nei gruppi DB10+20 e DB15+30 il punteggio si è ridotto significativamente rispetto al basale sia alla prima che alla seconda valutazione. Nel gruppo D, una differenza statisticamente significativa rispetto al basale è stata raggiunta solo alla seconda valutazione (Fig. 2, Tab. II).

Nel confronto tra gruppi, il gruppo DB15+30 ha ottenuto risultati significativamente differenti solo rispetto al gruppo D e solo alla prima valutazione.

Per il gruppo DB10+20, infine, non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al gruppo D.

### ODI-NDI

Dal punto di vista funzionale (punteggio ODI-NDI) tutti i gruppi migliorano, con una riduzione del punteggio (riduzione della disabilità) che è statisticamente significativa rispetto al basale sin dalla prima valutazione, con un ulteriore miglioramento alla seconda (Fig. 3, Tab. II).

Nel confronto tra gruppi, il gruppo DB15+30 ha ottenuto un punteggio più basso (minore disabilità) rispetto al gruppo DB10+20 sia alla prima che alla seconda valutazione, in entrambi i casi con differenza statisticamente significativa. Anche rispetto al gruppo D, a entrambe le

valutazioni il gruppo DB15+30 ha ottenuto un punteggio più basso (minore disabilità) con differenza statisticamente significativa.

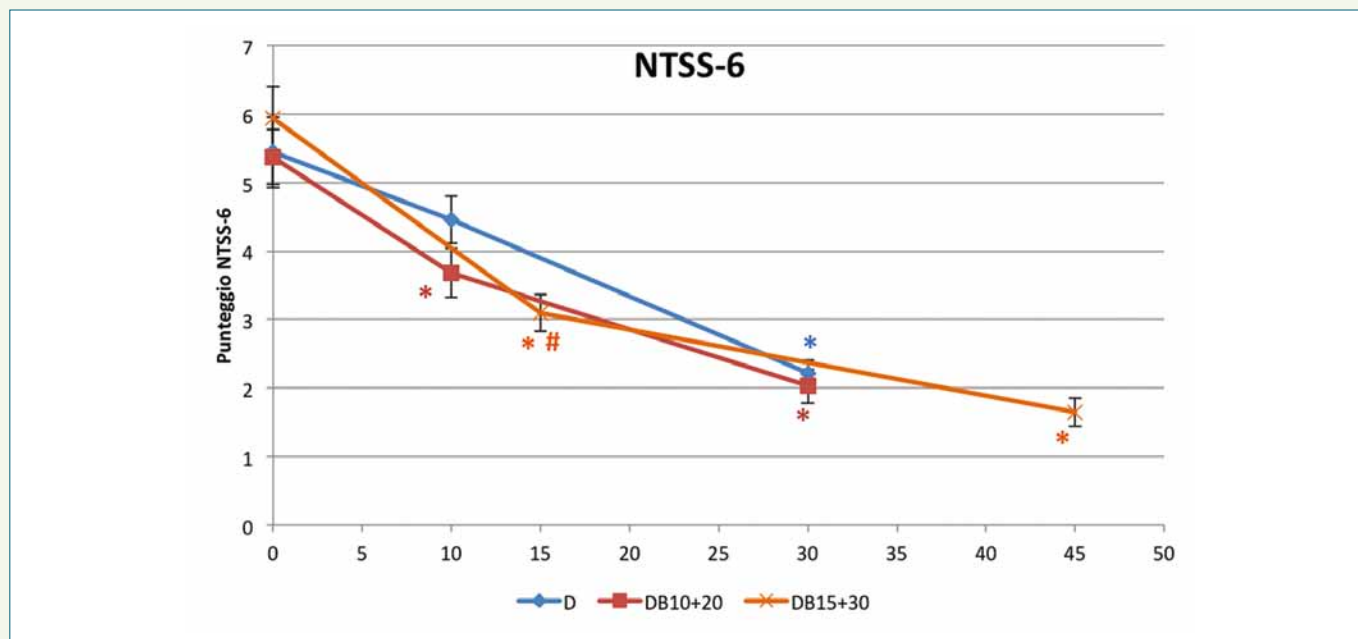
Il gruppo DB10+20 ha raggiunto un risultato più favorevole con differenza statisticamente significativa solo alla prima valutazione rispetto al gruppo D, ma non alla seconda valutazione.

### Qualità della vita

Le Figure 4 e 5 mostrano i risultati sugli outcome secondari relativi alla qualità della vita, rispettivamente le variazioni nella qualità del sonno e nell'assunzione di paracetamolo. Differenze evidenti erano osservabili alla prima valutazione tra il gruppo D e gli altri gruppi per entrambi gli outcome, mentre nella seconda valutazione i gruppi apparivano piuttosto omogenei. Nessuna differenza di rilievo era invece osservabile tra il gruppo DB10+20 e il gruppo DB15+30 (Figg. 4, 5).

## Discussione

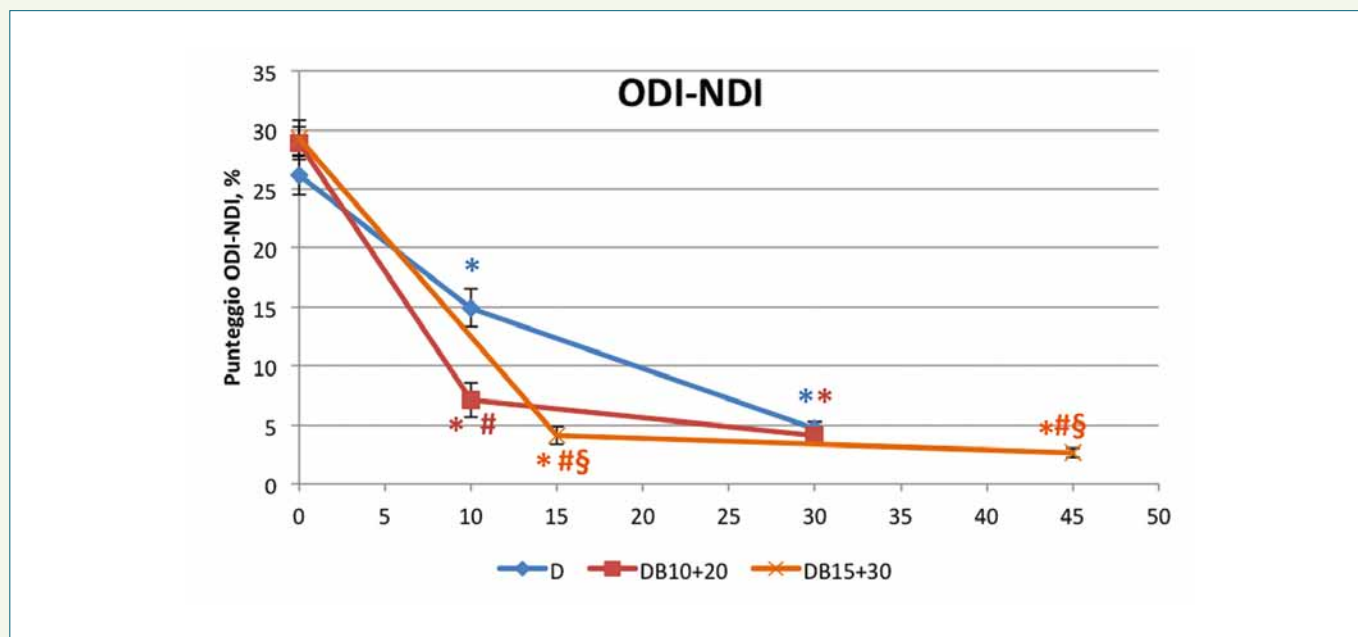
Questa esperienza ha studiato gli effetti sulla radicolopatia compressiva di due schemi di trattamento che impiegano un principio attivo antiossidante e neuroprotettivo [acido R(+)] tiocico] e un principio attivo antinfiammatorio [estrat-



**Figura 2.** Sintomi specifici della neuropatia. Andamento dei punteggi della scala NTSS-6 a 10 o 15 giorni e a 30 o 45 giorni. I punti rappresentano le medie e le barre rappresentano l'errore standard.

\* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs D; § p < 0,05 vs DB10+20.

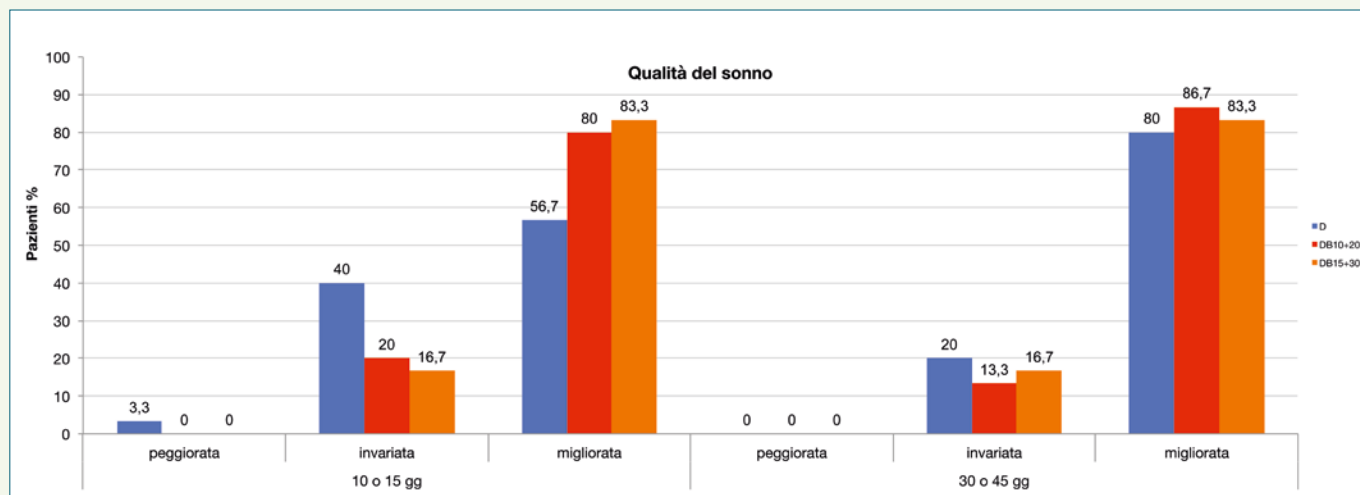
D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.



**Figura 3.** Andamento dei punteggi ODI-NDI a 10 o 15 giorni e a 30 o 45 giorni. I punti rappresentano le medie e le barre rappresentano l'errore standard.

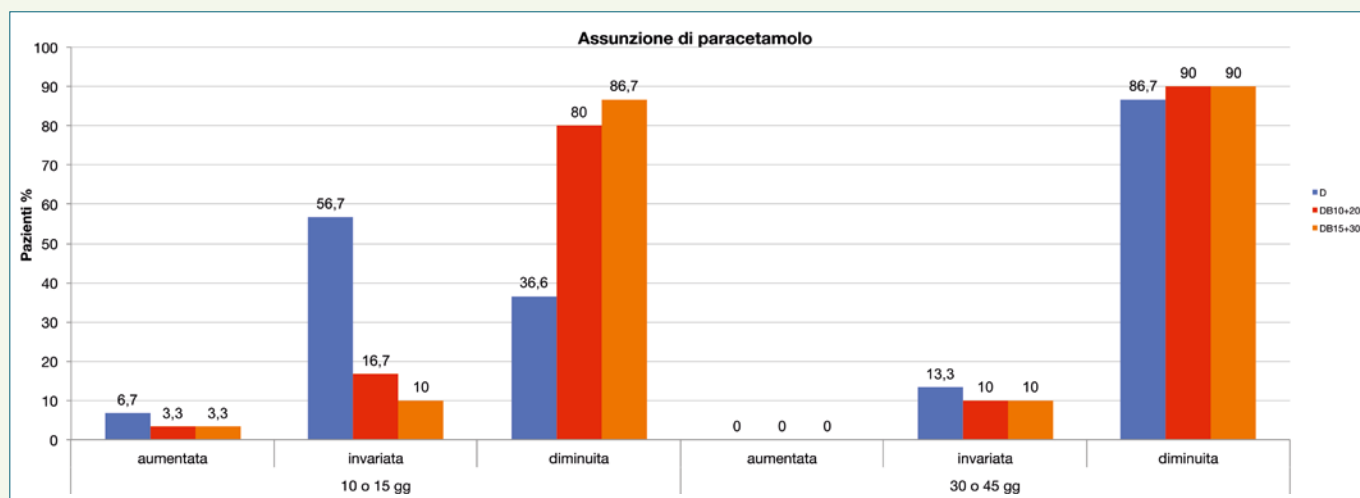
\* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs D; § p < 0,05 vs DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.



**Figura 4.** Qualità del sonno.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.



**Figura 5.** Assunzione di paracetamolo.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

to di Boswellia serrata in formulazione fosfolipidica (Casperome®)].

Essi sono stati somministrati in modo sequenziale prevedendo una fase di attacco con l'associazione fissa dei due principi attivi e, a seguire, una fase di mantenimento con il solo acido R(+) tiocico.

I due schemi impiegavano le stesse dosi giornaliere dei principi attivi, ma differivano per la durata della fase di attacco e di mantenimento, rispettivamente di 10 e 20 giorni nel gruppo DB10+20 e di 15 e 30 giorni nel gruppo DB 15+30.

Lo studio ha inoltre confrontato questi trattamenti con la monoterapia a base di acido R(+) tiocico.

**Il vantaggio del 15+30**

In sintesi i risultati mostrano che al termine del ciclo terapeutico lo schema di trattamento con 15 giorni di attacco e 30 giorni di mantenimento determina un effetto più pronunciato rispetto allo schema con 10 giorni di attacco e 20 giorni di mantenimento per quanto riguarda la riduzione del dolore (VAS) e il miglioramento della funzione (ODI/

NDI); anche per sintomi caratteristici della neuropatia lo schema 15+30 determina un beneficio, con tendenza alla significatività statistica della differenza rispetto allo schema 10 giorni+20 giorni.

Il confronto con la monoterapia a base di solo acido R(+) tiotico mostra un vantaggio dello schema 15+30 per quanto riguarda la riduzione del dolore (VAS) e il recupero funzionale (ODI/NDI), in accordo con un precedente studio<sup>14</sup>.

Questa esperienza indica che prolungare il trattamento combinato con acido R(+) tiotico ed estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica portando la fase di attacco da 10 a 15 giorni, può offrire un ulteriore beneficio ai pazienti.

In particolare la significatività della differenza tra DB15+30 e DB10+20 alla prima valutazione (a 10 o 15 giorni, rispettivamente) suggerisce che agire per un periodo più lungo sulla prima fase dell'episodio doloroso da compressione radicolare, quando l'infiammazione ha parte rilevante nel determinare i sintomi, può contribuire a risolvere in modo più radicale le manifestazioni della radicolopatia: è nella prima fase del ciclo terapeutico, infatti, che i due principi attivi sono somministrati in associazione, agendo contemporaneamente sui meccanismi infiammatori [estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®)] e sullo stress ossidativo [acido R(+) tiotico].

La significatività della differenza alla seconda valutazione per i punteggi VAS e ODI-NDI può essere almeno in parte interpretata come esito del fatto che i pazienti partivano già dai bassi punteggi raggiunti con il trattamento di attacco. La non significatività della differenza tra gruppi per il punteggio NTSS-6 (che comunque mostra buona tendenza verso la significatività) è coerente con l'osservazione che l'effetto dei neuroprotettori sui sintomi specifici della neuropatia richiede tempi medio-lunghi.

Circa l'importanza dei fenomeni patogenetici che avvengono nella prima fase dell'episodio doloroso da sofferenza radicolare, possono essere ricordati tre studi di particolare interesse.

Uno studio prospettico spagnolo su 366 pazienti con lombalgia ha osservato che una durata dei sintomi superiore ai 14 giorni prima dell'arruolamento rappresenta un elemento correlato alla cronicizzazione del dolore. Al contrario l'intensità del dolore, la limitazione funzionale e il livello di qualità di vita non mostrano questa correlazione<sup>18</sup>.

Uno studio su una coorte australiana mostra che la metà dei pazienti che sono costretti a ridurre o sospendere l'attività lavorativa a causa di una lombalgia acuta sono in grado di riprenderla al 14° giorno (mediana)<sup>19</sup>.

Questi dati suggeriscono che un arco di tempo intorno alle due settimane a partire dall'esordio dei sintomi potrebbe rappresentare un periodo critico per l'evoluzione dei sin-

tomi delle radicolopatie compressive, e sembrano sostenere una strategia che dovrebbe essere particolarmente intensiva con una terapia d'attacco mirata in questa fase. La rilevanza della reazione infiammatoria nella prima fase degli episodi di lombosciatalgia, lombocruralgia e cervicobrachialgia è indicata anche dal fatto che una radicolopatia può instaurarsi anche in assenza di una compressione meccanica della radice nervosa. A questa situazione si era già tentato di dare una spiegazione in passato con il concetto di radicolopatia chimica<sup>20</sup>, sostenendo che i sintomi derivino da un'irritazione della radice determinata dalla presenza locale di una reazione infiammatoria. L'idea della radicolopatia chimica è stata a lungo controversa per la mancanza di evidenze dirette a sostegno: l'imaging con MRI può oggi mostrare che segni di sofferenza radicolare (edema e alterazioni del tessuto tipiche di uno stato infiammatorio) possono essere presenti anche in assenza di compressione meccanica da parte di altre strutture<sup>21</sup>. Come effettori principali della sofferenza chimica sono indicate citochine e altre molecole proinfiammatorie che vengono rilasciate dalla cartilagine discale nello spazio peridurale quando si verificano fenomeni degenerativi del disco<sup>22</sup>.

Le citochine, peraltro, sono ritenute responsabili non soltanto della generazione di stimoli algici, ma anche di profonde alterazioni biochimiche nei neuroni indicate come neuroinfiammazione<sup>23</sup>, e infine contribuiscono a perpetrare i fenomeni degenerativi del disco<sup>22,24</sup>.

Peraltro è ampiamente accettato il legame tra neuropatia e stress ossidativo che, soprattutto per la neuropatia diabetica, è stato caratterizzato in dettaglio negli aspetti del metabolismo cellulare<sup>23</sup>. A sua volta lo stress ossidativo, ritenuto concausa importante della degenerazione nervosa nelle neuropatie, è favorito e aumentato da un processo infiammatorio come documentato nei modelli animali di compressione del nervo sciatico<sup>25</sup>. Le interazioni tra stress ossidativo e infiammazione sono di fatto numerose, tanto che una condizione tende ad aggravare l'altra<sup>23</sup>.

### **Il ruolo della *Boswellia serrata***

Gli estratti dalla resina di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) hanno mostrato anche in questo studio la validità come principio attivo a spiccata azione antinfiammatoria con il vantaggio di un profilo di tollerabilità molto favorevole, proponendosi come alternativa concreta ai FANS. Le azioni biologiche antinfiammatorie dimostrate per gli acidi boswellici – i costituenti attivi dell'estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) – sono diverse. Sono dimostrate l'inibizione diretta della lipossigenasi, azione analoga a quella dei corticosteroidi<sup>26</sup>, e l'inibizione della prostaglandina E<sub>2</sub>



sintasi microsomiale, forma inducibile dell'enzima responsabile della sintesi di prostaglandina  $E_2$ <sup>27</sup>; è stata osservata l'interferenza con il fattore nucleare kB (nf-kB) che promuove la trascrizione di diversi geni i cui prodotti hanno effetto proinfiammatorio<sup>24 27</sup>; infine è stato osservato che gli acidi boswellici riducono l'espressione di citochine proinfiammatorie tra cui interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>23 28</sup>.

La scelta dell'acido R(+) tioctico come molecola dall'effetto neuroprotettivo è sostenuta da un solido bagaglio di evidenze: sebbene le esperienze storiche abbiano impiegato in larga misura le miscele racemiche del composto, studi più recenti hanno impiegato l'enantiomero destrogiro, come già puntualizzato<sup>2-4</sup>.

Oltre alle esperienze cliniche meritano di essere citati anche studi in vitro e in vivo che sostengono la preferenza per la forma R(+) rispetto al racemo. È stato mostrato ad esempio che l'affinità dell'enantiomero R(+) per la diidrolipoil-deidrogenasi – una delle componenti del complesso enzimatico della piruvato deidrogenasi della quale l'acido tioctico è un cofattore – è molto maggiore rispetto a quella dell'enantiomero S(-)<sup>29</sup>. In un'esperienza in vitro su colture di neuroni di ratto, l'enantiomero R+ dell'acido lipoico e la miscela racemica R(+)/S(-) hanno mostrato attività antiossidante, ma non l'enantiomero S(-)<sup>26</sup>. Uno studio recente, inoltre, indica che l'acido R(+) tioctico ha una biodisponibilità circa doppia rispetto all'acido S(-) tioctico<sup>30</sup>. Infine in un modello animale di neuropatia compressiva (legatura del nervo sciatico) l'enantiomero R(+) mostra un effetto neuroprotettivo maggiore rispetto al racemo e all'enantiomero S(-)<sup>31</sup>.

## Conclusioni

Nella radicolopatia compressiva un trattamento con Destior® Bridge [acido R(+) tioctico e estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica, Casperome®] per 15 giorni seguito da Destior® [acido R(+) tioctico] per 30 giorni ottiene migliori risultati sulla riduzione del dolore e sulla funzione rispetto a un trattamento con Destior® Bridge per 10 giorni seguito da Destior® per 20 giorni, nonché rispetto a una monoterapia con Destior® per 30 giorni.

In particolare una fase di attacco prolungata a 15 giorni, con l'associazione dell'effetto antinfiammatorio degli estratti di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) e dell'effetto neuroprotettivo e antiossidante dell'acido R(+) tioctico, sembrano spiegare il migliore risultato raggiunto, considerata la rilevanza dei fenomeni infiammatori nella fase iniziale degli episodi dolorosi.

Trova pertanto una logica applicazione clinica uno schema terapeutico secondo il criterio 15+30, ossia basato su un trattamento di attacco di 15 giorni con Destior® Bridge

[acido R(+) tioctico e estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica, Casperome®], seguito da un mantenimento per 30 giorni con Destior® [acido R(+) tioctico].

## Bibliografia

- 1 Memeo A, Loiero M. *Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study*. Clin Drug Investig 2008;28:495-500.
- 2 Buzzi G, Poma M, Francese F, et al. *Valutazione comparativa dell'efficacia dell'acido tioctico racemo e destrogiro nella lombosciatalgia. Analisi dei risultati dello studio clinico NE-STIORADE*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2012;38:48-54.
- 3 Lazzaro F, Traini E, Amenta F. *Studio comparativo dell'efficacia di due antiossidanti contenenti acido tioctico nel trattamento della cervico-brachialgia e della lombo-crurisciatalgia*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2012;38:199-207.
- 4 Lazzaro F, Loiero M. *Maggiore efficacia della terapia con acido lipoico enantiomero destrogiro rispetto alla forma racema alla dose di 600 mg/die per 8 settimane nella sindrome del tunnel carpale monolaterale*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia. 2013;39:243-48.
- 5 Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, et al. *Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:133-9.
- 6 Innocent NE, Amenta F, Di Cesare Mannelli L, et al. *Thioctic acid enantiomers prevent central nervous system changes occurring in a model of compressive neuropathy*. Italian Journal of Anatomy and Embryology 2011;116(Suppl):94.
- 7 Tomassoni D, Amenta F, Di Cesare Mannelli L, et al. *Neuroprotective activity of thioctic acid in central nervous system lesions consequent to peripheral nerve injury*. Biomed Res Int 2013;2013:985093.
- 8 Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al.; SYDNEY Trial Study Group. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial*. Diabetes Care 2003;26:770-6.
- 9 Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. *Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II)*. Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res 1999;31:171-9.
- 10 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study)*. ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999;22:1296-301.
- 11 Ernst E. *Frankincense: systematic review*. BMJ 2008;337:a2813.
- 12 Lazzaro F. *Studio comparativo sull'efficacia di Tendhyal nella*

- tendinopatia achillea e nell'epicondilitis*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2014;40:141-50.
- 13 Cameron M, Chrubasik S. *Oral herbal therapies for treating osteoarthritis*. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD002947.
  - 14 Lazzaro F, Loiero M. *L'associazione di acido tioctico destrogiro e Boswellia serrata (Casperome®) nel trattamento delle radicolopatie compressive: studio comparativo sull'efficacia di Destior® e Destior® Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocrurosciatalgia*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2014;40:249-57.
  - 15 Bastyr EJ 3rd, Price KL, Brill V; MBBQ Study Group. *Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy*. Clin Ther 2005;27:1278-94.
  - 16 Monticone M, Baiardi P, Ferrari S, et al. *Development of the Italian version of the Oswestry Disability Index (ODI-I): a cross-cultural adaptation, reliability, and validity study*. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:2090-5.
  - 17 Monticone M, Ferrante S, Vernon H, et al. *Development of the Italian Version of the Neck Disability Index: cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability, validity, and sensitivity to change*. Spine (Phila Pa 1976) 2012;37:E1038-44.
  - 18 Kovacs FM, Abaira V, Zamora J, et al.; Spanish Back Pain Research Network. *The transition from acute to subacute and chronic low back pain: a study based on determinants of quality of life and prediction of chronic disability*. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30:1786-92.
  - 19 Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. *Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study*. BMJ 2008;337:a171.
  - 20 Marshall LL, Trethewie ER, Curtain CC. *Chemical radiculitis. A clinical, physiological and immunological study*. Clin Orthop Relat Res 1977;(129):61-7.
  - 21 Byun WM, Ahn SH, Ahn MW. *Value of 3D MR lumbosacral radiculography in the diagnosis of symptomatic chemical radiculitis*. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:529-34.
  - 22 Risbud MV, Shapiro IM. *Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content*. Nat Rev Rheumatol 2014;10:44-56.
  - 23 Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, et al. *Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets*. Int J Endocrinol 2014;2014:ID 674987.
  - 24 Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. *The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration*. Arthritis Res Ther 2005;7:R732-45.
  - 25 Naik AK, Tandan SK, Dudhgaonkar SP, et al. *Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats*. Eur J Pain 2006;10:573-9.
  - 26 Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. *Boswellia serrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data*. Clin Pharmacokinet 2011;50:349-69.
  - 27 Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, et al. *Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense*. Br J Pharmacol 2011;162:147-62.
  - 28 Moussaieff A, Yu J, Zhu H, et al. *Protective effects of incensole acetate on cerebral ischemic injury*. Brain Res 2012;1443:89-97.
  - 29 Löffelhardt S, Bonaventura C, Locher M, et al. *Interaction of alpha-lipoic acid enantiomers and homologues with the enzyme components of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex*. Biochem Pharmacol 1995;50:637-46.
  - 30 Hermann R, Mungo J, Cnota PJ, et al. *Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms*. Clin Pharmacol 2014;6:195-204.
  - 31 Tomassoni D, Amenta F, Amantini C, et al. *Brain activity of thioctic acid enantiomers: in vitro and in vivo studies in an animal model of cerebrovascular injury*. Int J Mol Sci 2013;14:4580-95.