

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

Effects of R(+) enantiomer of Thioctic acid and Boswellia serrata (Casperome®), in combination, in the treatment of compressive cervicobrachial and lumbar radiculopathies

RIASSUNTO

Lo studio ha confrontato, in pazienti ambosessi (tot = 60) affetti da cervicobrachialgia o lombocrurosciatalgia di natura compressiva e insorgenza recente, di grado moderato e con componente dolorosa neuropatica, l'effetto di due regimi di trattamento della durata di 30 giorni.

Il trattamento è consistito nella somministrazione giornaliera di Destior® (acido R(+)-tioctico 600 mg) 1 compressa/die per 30 giorni oppure nella somministrazione di Destior® Bridge (acido R(+)-tioctico 300 mg + Casperome® estratto di Boswellia serrata in formulazione fosfolipidica 250 mg) 2 compresse/die per 10 giorni, seguito da Destior® (acido R(+)-tioctico 600 mg) 1 compressa/die per 20 giorni. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di 30 soggetti ciascuno ed esaminati al momento dell'arruolamento nello studio e dopo 10 e 30 giorni. Gli effetti dei trattamenti sul dolore sono stati valutati con le scale *Visual Analogue Scale* (VAS) e *Neuropathy Total Symptom Score-6* (NTSS-6); per la funzione sono state impiegate le scale *Oswestry Low Back Pain Disability Index* per la lombocrurosciatalgia (ODI) e *Neck Disability Index* per la cervicobrachialgia (NDI). Infine sono state valutate, in quanto rilevanti per la qualità della vita, le variazioni della qualità del sonno e dell'assunzione di analgesici. Entrambi i trattamenti hanno indotto una significativa riduzione dei valori delle scale VAS, NTSS-6 e ODI/NDI a 30 giorni. Solo nel gruppo trattato con Destior® Bridge alla visita del 10° giorno sono stati osservati risultati significativi in tutti i parametri considerati (VAS dolore, NTSS-6, ODI/NDI); nel gruppo trattato con Destior® le variazioni al 10° giorno erano significative solo per la VAS dolore e per la ODI/NDI. Infine la riduzione della VAS dolore e delle scale funzionali ottenuta con Destior® Bridge alla visita del 10° giorno era più marcata rispetto a quella ottenuta nell'altro gruppo. Alla visita del 10° giorno nel gruppo trattato

F. LAZZARO, M. LOIERO*

Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica,
Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano
* Servizio di Neurologia, Istituto Ortopedico
Gaetano Pini, Milano

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

Ricevuto il 21 luglio 2014
Accettato il 28 luglio 2014

con Destior® Bridge la percentuale di risposta tendeva ad essere più elevata e le variazioni degli aspetti relativi alla qualità di vita tendevano ad essere più favorevoli rispetto al gruppo trattato con Destior®. Al 30° giorno non si rilevavano differenze tra gruppi in nessuno degli outcome considerati.

Complessivamente il trattamento con Destior® Bridge nella fase acuta e subacuta degli episodi di cervicobrachialgia o lombocrurosciatalgia di grado moderato ha determinato una risposta più rapida rispetto a Destior® nella variazione dei parametri algofunzionali e della qualità di vita.

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

SUMMARY

The study compared the effects of two 30 days-lasting treatment regimens in 60 patients of both gender affected by cervical and lumbar radiculopathy. Enrolling criteria included moderate severity, recent onset and neuropathic pain.

Treatment consisted in R(+) enantiomer of thioctic acid (Destior®) 600 mg once a day for 30 days, vs. R(+) enantiomer of thioctic acid 300 mg plus Boswellia serrata (Casperome®) 250 mg (Destior® Bridge) twice a day for 10 days, followed by Destior® (R(+) enantiomer of thioctic acid, 600 mg) once a day for further 20 days.

Patients were equally divided (30 and 30) in each treatment group, and evaluated at baseline and at day 10 and 30.

Effect on pain was assessed on Visual Analogue Scale (VAS) and Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6). Function assessment was based on Oswestry Low Back Pain Disability Index, ODI (lumbar radiculopathy) and Neck Disability Index, NDI (cervical radiculopathy).

Sleep quality and analgesic consumption were also considered.

Both treatments achieved a significant reduction at 30 days in the following scales: VAS, NTSS-6 and ODI/NDI. Only in the Destior® Bridge treatment group significant results were observed at day 10 on all efficacy parameters evaluated: VAS, NTSS-6, ODI/NDI, while in the Destior® group only VAS and ODI/NDI parameters changes reached statistical significance at day 10.

Pain reduction (on VAS) and functional improvement at day 10 were more pronounced in Destior® Bridge than in Destior® group. Responsive patients at day 10 were more numerous in Destior® Bridge group. A more favourable improvement in quality of life appeared in the Destior® Bridge group.

At day 30 all the parameters were similar in both groups.

Destior® Bridge treatment in mild to moderate stage of both cervical and lumbar radiculopathy allows a faster and more remarkable response, if compared to Destior® only, on pain and functional parameters, as well as on quality of life

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

INTRODUZIONE

Le radicolopatie compressive sono tra le più frequenti cause di accesso alla valutazione specialistica ortopedica.

Per queste condizioni caratterizzate da andamento spesso recidivante e tendenza alla cronicizzazione, la pratica clinica, almeno per quanto riguarda i trattamenti conservativi, presenta alcune importanti contraddizioni: ad esempio il fatto che gli strumenti farmacologici di più frequente utilizzo (Fans, steroidi, anticonvulsivanti) non sono sempre sostenuti da evidenze di buona qualità, e inoltre il fatto che le scelte terapeutiche e la ricerca sembrano essersi orientate prevalentemente sul controllo sintomatico con scarsa attenzione ai meccanismi patogenetici.

Le radicolopatie rappresentano la più frequente causa di dolore neuropatico non controllato: da un'analisi multicentrica condotta in Spagna è emerso che la radicolopatia compressiva è all'origine del 47% dei casi di dolore neuropatico non controllato¹.

Una crescente attenzione è stata rivolta negli ultimi anni alle molecole in grado di esercitare un'azione protettiva sul tessuto nervoso attraverso il controllo dello stress ossidativo o la modulazione della componente infiammatoria

senza il corredo di importanti effetti avversi che caratterizzano Fans e steroidi.

Lo stress ossidativo mediato da radicali liberi è implicato nella patogenesi della neuropatia diabetica in quanto induce una disfunzione neurovascolare che genera ipossia endoneurale, e conseguentemente una disfunzione del tessuto nervoso².

Fra le sostanze antiossidanti di più recente utilizzo nella prevenzione e controllo del danno neuropatico da compressione va evidenziato l'acido tioctico, che per le neuropatie compressive ha mutuato il suo razionale dai convincenti risultati ottenuti nella polineuropatia diabetica³⁻⁶, consolidati anche da diverse metanalisi⁷⁻⁹.

L'acido tioctico è una molecola chirale che in natura si trova esclusivamente come enantiomero destirogiro: la proprietà di maggiore interesse dal punto di vista farmacologico è la capacità di aumentare il flusso ematico endoneurale e di ridurre lo stress ossidativo da radicali liberi aumentando i livelli di glutazione ridotto nel nervo in modo dose-dipendente⁴.

Miglioramenti dei sintomi, dei riflessi tendinei e della velocità della conduzione nervosa sono stati osservati negli

studi con l'acido tioctico nella neuropatia diabetica periferica⁷.

Per quanto riguarda le evidenze sulle neuropatie di origine compressiva si possono citare i risultati favorevoli ottenuti nella lombocruroscialgia¹⁰⁻¹² e nella sindrome del tunnel carpale^{13 14}.

Alcune di queste esperienze, in particolare, hanno anche confrontato l'efficacia dell'enantiomero destrogiro con la miscela racemica contenuta in diverse formulazioni commercialmente disponibili di acido tioctico. Oltre alla considerazione che la forma R(+) è l'unica presente in natura, esistono infatti precise evidenze che questa sia anche l'unica dotata di attività farmacologica. In un modello animale di neuropatia da compressione, la sola forma destrogiro dell'acido tioctico, ma non quella levogiro, ha dimostrato di poter attenuare le alterazioni strutturali del tessuto nervoso che si osservano in questa condizione¹⁵. Nello specifico caso delle radicolopatie compressive meritano di essere ricordati i risultati dello studio NESTIO-RADE, secondo il quale nella lombosciatalgia da compressione radicolare il trattamento con acido R(+)tioctico consente di ottenere migliori risultati in termini di controllo dell'intensità dei sintomi, rapidità di insorgenza dell'effetto e miglioramento di aspetti legati alla qualità della vita rispetto alla miscela racemica¹².

Risultati superiori con acido R(+)tioctico rispetto al racemo sono peraltro stati ottenuti anche nelle neuropatie periferiche da compressione come la sindrome del tunnel carpale¹⁴.

Gli estratti di *Boswellia serrata* sono impiegati nella medicina tradizionale come rimedio per l'asma e nelle manifestazioni dolorose che colpiscono le articolazioni¹⁶: i componenti attivi sono rappresentati dagli acidi boswellici e tirucallici, composti triterpenici estratti dall'oleoresina della pianta.

Le proprietà degli estratti sono state indagate in diversi studi che ne hanno mostrato i favorevoli effetti di modulazione dei processi infiammatori nelle malattie croniche intestinali, nell'asma e nelle reumatoartropatie, con profili di sicurezza più favorevoli rispetto ai Fans^{16 17}.

Le proprietà farmacologiche degli acidi boswellici e tirucallici sono state attribuite all'inibizione della lipossigenasi (enzima responsabile della sintesi di leucotrieni) e, più recentemente, ad altri meccanismi quali l'inibizione diretta di proteasi (catepsina G)¹⁸ e l'inibizione del NF- κ B (*nuclear factor κ B*), fattore di trascrizione nucleare che appare attivato in molte malattie croniche di natura infiammatoria¹⁷.

Effetti descritti per gli estratti di *B. serrata* sono anche l'attenuazione dell'iperpressione del fattore di necrosi tumorale- α (*Tumor necrosis factor- α* , TNF- α)¹⁹ e delle metalloproteasi della matrice (*matrix metalloproteinases*, MMP)²⁰, determinanti nei processi flogistici.

In sintesi gli estratti di *Boswellia* mostrano effetti antinfiammatori, e sono nel contempo associati a profili di sicurezza e tollerabilità migliori di quelli dei FANS e degli steroidi¹⁷.

Dal punto di vista clinico, in ambito ortopedico *Boswellia serrata* (Casperome®) è stata impiegata con successo nella tendinopatia achillea e nell'epicondilite laterale²¹. Lo scopo di questo studio è indagare se un'associazione di acido R(+)tioctico e *Boswellia serrata* (Casperome®) consenta di ottenere un migliore controllo dei sintomi e di alcuni aspetti della qualità della vita rispetto al solo acido R(+)tioctico nelle lombocruroscialgie e nelle cervicobrachialgie da compressione radicolare, in particolare nella fase acuta e subacuta degli episodi.

La presenza di due attivi a diversa azione (antiossidante per l'acido R(+)tioctico e antinfiammatoria per la *Boswellia*) trova infatti un buon rationale per l'impiego in situazioni come le radicolopatie compressive, nelle quali la coesistenza di una componente infiammatoria e di una componente neuropatica è spesso all'origine della presentazione dei sintomi e della limitazione funzionale, soprattutto negli episodi di insorgenza recente.

MATERIALI E METODI

Questo studio prospettico, condotto secondo un disegno randomizzato open label, ha reclutato 60 soggetti ambossessi di età compresa tra 30 e 80 anni, affetti da cervicobrachialgia o lombocruroscialgia di grado moderato.

Costituivano criteri di inclusione:

- essere affetti da radicolopatia da conflitto osteo-articolare (ernie discali, spondilo-unco-artrosi, spondiloartrosi con osteofitosi) degli arti inferiori o superiori, con presentazione monolaterale o bilaterale, già diagnosticata strumentalmente (TC/RMN);
- esordio non superiore ai 40 giorni, sia in casi di primo episodio che in caso di recidiva;
- grado moderato: dolore massimo misurato con la VAS ≤ 6 e compromissione funzionale alla scala ODI/NDI ≤ 40 ;
- non essere in trattamento con steroidi o analgesici/Fans.

Costituivano criteri di esclusione:

- neuropatie metaboliche, tossiche, mielopatie, neuropatia come esito di traumi maggiori;
- deficit cognitivi severi o disturbi di natura psichiatrica;
- presenza di una specifica indicazione chirurgica;
- patologie tumorali;
- essere in trattamento chemioterapico (immunodepressi);
- essere in trattamento con tioridazina cloridrato.

VALUTAZIONE

Ciascun paziente è stato sottoposto a una visita prelimi-

nare con esame anamnestico e clinico a conferma della diagnosi e della rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione.

Dolore neuropatico

Per il dolore sono stati valutati i seguenti outcome:

- punteggio alla VAS (*Visual Analogue Scale*);
- per la valutazione dettagliata delle componenti del dolore neuropatico è stata utilizzata la scala NTSS-6 (*Neuropathy Total Symptom Score-6*), che considera l'intensità e la frequenza di 6 sintomi rilevanti della neuropatia: insensibilità, formicolio, allodinia, dolore sordo, dolore urente, dolore lancinante²².

Sia per la VAS che per la NTSS-6 è stata considerata la percentuale di risposta dei pazienti, come quota di soggetti che vedono una riduzione del punteggio.

Funzione

La compromissione della funzione è stata valutata per la cervicobrachialgia con la scala NDI (*Neck Disability Index*) nella versione italiana validata di Monticone et al.²³. Per la lombocrurosciatgia la compromissione della funzione è stata valutata con la scala ODI (*Oswestry Low Back Pain Disability Index*) nella versione italiana validata di Monticone e collaboratori²⁴.

Sia per la NDI che per la ODI è stata considerata la percentuale di risposta dei pazienti, come quota di soggetti che vedono una riduzione del punteggio.

Qualità della vita

Sono stati indagati due aspetti rilevanti per la qualità della vita: la qualità del sonno e il consumo di analgesici (paracetamolo), che era ammesso al bisogno durante lo studio. La qualità del sonno è stata valutata chiedendo al paziente di riferire se, durante il periodo dello studio, questa fosse invariata, migliorata o peggiorata rispetto al periodo precedente.

Anche il consumo di paracetamolo è stato valutato in termini di variazioni riferite dal paziente.

I pazienti sono stati valutati all'arruolamento, a 10 giorni e a 30 giorni per le scale VAS, NTSS-6 e ODI/NDI, men-

tre la qualità del sonno e l'assunzione di analgesici sono state indagate solo nelle visite a 10 e 30 giorni.

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

Trattamenti

I trattamenti confrontati in questo studio sono stati l'acido tioctico destrogiro o acido R(+)-tioctico (Destior®) e l'associazione (Destior® Bridge) di acido R(+)-tioctico e una formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. (Casperome®).

L'assunzione di analgesici (paracetamolo) era ammessa al bisogno durante lo studio.

A seguito di libera espressione del consenso informato, i pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a uno dei due gruppi di trattamento di seguito descritti; il trattamento ha avuto inizio il giorno successivo alla visita preliminare.

Gruppo Destior® Bridge (DB). Un ciclo di trattamento con Destior® Bridge seguito da Destior® della durata complessiva di 30 giorni, che prevedeva l'assunzione sequenziale di due tipi di compresse di diversa composizione secondo il seguente schema:

- trattamento di attacco con Destior® Bridge: giorni 1-10
1 cp contenente acido R(+)-tioctico 300 mg e Casperome® 250 mg ogni 12 ore;
- trattamento di mantenimento con Destior®: giorni 11-30
1 cp contenente acido R(+)-tioctico 600 mg ogni 24 ore.

Complessivamente il trattamento nel gruppo Destior® Bridge prevedeva l'assunzione per 10 giorni di un'associazione di acido R(+)-tioctico ed estratto di *Boswellia serrata* in complesso fosfolipidico (Casperome®) seguita dall'assunzione per i rimanenti 20 giorni del solo acido R(+)-tioctico alla stessa dose dei primi 10 giorni, 600 mg/die.

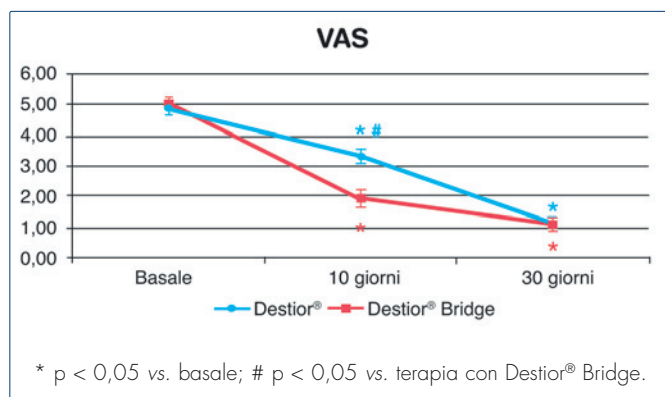
Gruppo Destior® (D): un ciclo di trattamento con Destior® della durata di 30 giorni.

TABELLA I.

Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Numero pazienti	Gruppo Destior® Bridge (30)		Gruppo Destior® (30)	
	17 maschi	13 femmine	19 maschi	11 femmine
Sesso	17 maschi	13 femmine	19 maschi	11 femmine
Età media ± ds (min-max)	54 ± 15 (30-80)		56 ± 12 (38-80)	
Cervicobrachialgia	7		6	
Lombocruralgia	5		4	
Lombosciatalgia	18		20	

FIGURA 1.
Punteggi VAS. I punti rappresentano la media \pm ES.



Il ciclo prevedeva l'assunzione per 30 giorni di 1 cp ogni 24 ore contenente acido R(+)-tioctico 600 mg (Destior®).

RISULTATI

Sono stati arruolati 60 pazienti (36 uomini e 24 donne), le cui caratteristiche sono riassunte nella Tabella I. Tutti i pazienti hanno completato lo studio.

Dolore neuropatico

VAS

Il punteggio alla VAS per il dolore si è ridotto in modo significativo rispetto al basale sia a 10 giorni sia a 30 giorni con entrambi i trattamenti (Fig. 1, Tab. II).

Tuttavia a 10 giorni si osserva una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in favore del gruppo Destior® Bridge: la riduzione della VAS era più marcata con Destior® Bridge rispetto a Destior® (DB: -3,10 \pm 0,25; D: -1,53 \pm 0,17; dati espressi come media \pm errore standard, ES).

Alla rilevazione dei 30 giorni i punteggi assoluti della VAS si riducono ulteriormente e le variazioni rispetto al basale non differiscono statisticamente tra i due gruppi (DB: -3,93 \pm 0,21; D: -3,73 \pm 0,18; dati espressi come media \pm errore standard, ES).

La percentuale di risposta secondo la VAS tende a essere superiore per il gruppo Destior® Bridge rispetto al gruppo

FIGURA 2.
Percentuali di pazienti che rispondono ai trattamenti con una riduzione del punteggio alla VAS.

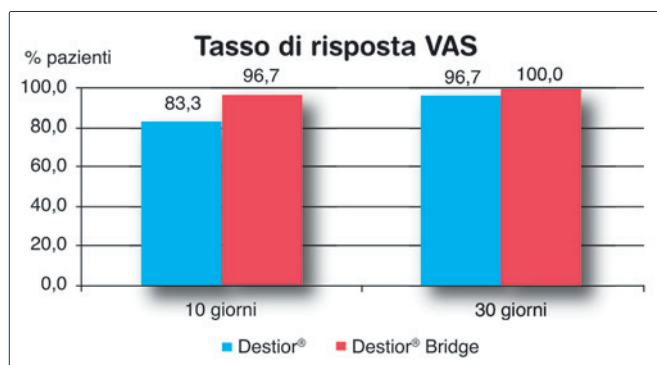
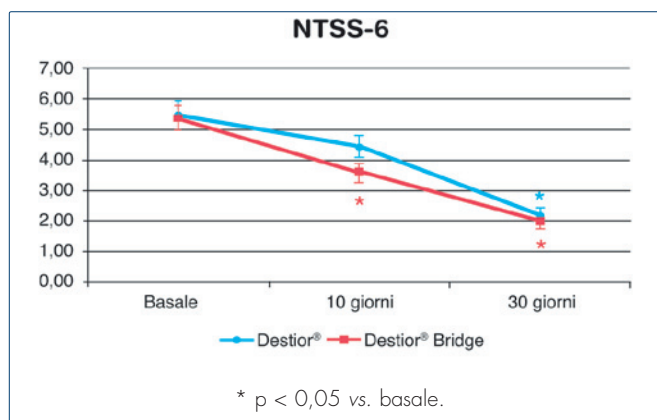


FIGURA 3.
Punteggi NTSS-6. I punti rappresentano la media \pm ES.



Destior® a 10 giorni (DB: 96,7%; D 83,3%) mentre non ci sono differenze di rilievo a 30 giorni (Fig. 2).

Per entrambi i gruppi, comunque i trattamenti determinano riduzione del dolore misurato con la VAS in più del 95% dei pazienti al termine del ciclo terapeutico.

NTSS-6

La scala NTSS-6 rileva che a 10 giorni il solo gruppo Destior® Bridge mostra una riduzione significativa del

TABELLA II.
Valori del punteggio VAS al basale e alle successive rilevazioni. I dati sono la media \pm ES.

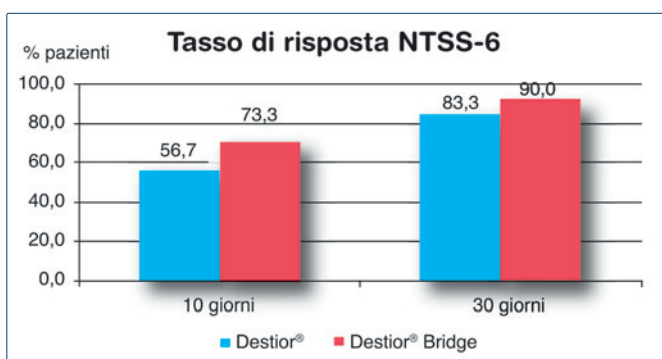
VAS	Basale	10 giorni	30 giorni
Destior® Bridge	5,03 \pm 0,16	1,93 \pm 0,28	1,10 \pm 0,20
Destior®	5,03 \pm 0,16	3,33 \pm 0,23	1,13 \pm 0,20

TABELLA III.Valori del punteggio NTSS-6 al basale e alle successive rilevazioni. I dati sono la media \pm ES.

NTSS-6	Basale	10 giorni	30 giorni
Destior® Bridge	5,37 \pm 0,40	3,61 \pm 0,37	2,03 \pm 0,25
Destior®	5,44 \pm 0,52	4,46 \pm 0,35	2,22 \pm 0,19

FIGURA 4.

Percentuali di pazienti che rispondono ai trattamenti con una riduzione del punteggio alla NTSS-6.



punteggio rispetto alla visita basale, mentre a 30 giorni entrambi i trattamenti determinano una ulteriore riduzione del punteggio con differenza statisticamente significativa rispetto alla situazione iniziale (Fig. 3, Tab. III).

Nessuna differenza fra i gruppi è osservabile nel punteggio NTSS-6 a entrambe le rilevazioni.

La percentuale di risposta secondo il NTSS-6 tende a essere superiore per il gruppo Destior® Bridge rispetto al gruppo Destior® a 10 giorni (DB: 73.3%; D 56.7%), mentre a 30 giorni la percentuale di risposte positive vede un ulteriore aumento per i due gruppi, senza differenze di rilievo tra i valori raggiunti (Fig. 4).

Funzione

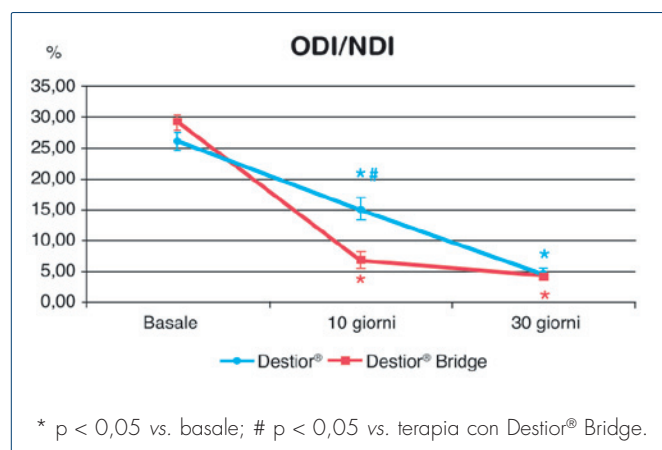
I punteggi alla scala ODI per la lombocruroscialgia e alla scala NDI per la cervicobrachialgia sono stati analizzati in modo accorpato; essendo infatti la NDI un adattamento della ODI alle cervicobrachialgie, i due questionari sono strutturati in modo analogo sia per quanto riguarda le do-

mande sia per quanto riguarda il calcolo del punteggio, espresso come percentuale del massimo punteggio possibile (0% nessuna disabilità, 100% massima disabilità).

Il miglioramento della funzione si osserva sin dalla rilevazione dei 10 giorni per entrambi i gruppi e aumenta ulteriormente a 30 giorni (Fig. 5, Tab. IV).

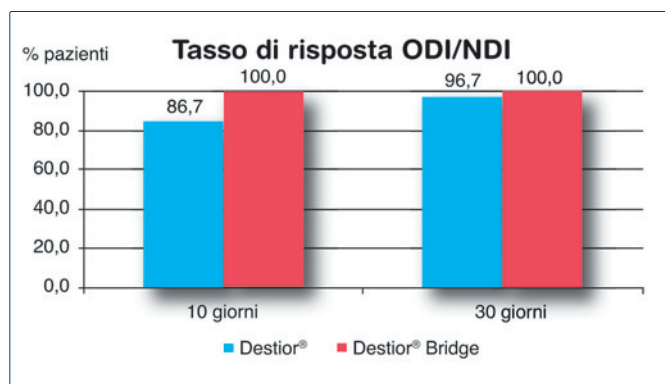
A 10 giorni si osserva anche una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in favore del gruppo Destior® Bridge: la riduzione del punteggio ODI/NDI è più marcata con Destior® Bridge rispetto a Destior® (DB: -21,93 \pm 1,49; D: -11,20 \pm 1,43; dati espressi come media \pm errore standard, ES).

Alla rilevazione dei 30 giorni i punteggi ODI/NDI si riducono ulteriormente e le variazioni rispetto al basale non differiscono statisticamente tra i due gruppi (DB: -24,80 \pm 1,47; D: -21,40 \pm 1,42; dati espressi come media \pm errore standard, ES).

FIGURA 5.Punteggi ODI/NDI. I punti rappresentano la media \pm ES.**TABELLA IV.**Valori del punteggio ODI o NDI al basale e alle successive rilevazioni. I dati sono la media \pm ES.

ODI/NDI	Basale	10 giorni	30 giorni
Destior® Bridge	28,87 \pm 1,35	6,93 \pm 1,46	4,07 \pm 0,79
Destior®	26,13 \pm 1,64	14,93 \pm 1,62	4,73 \pm 0,58

FIGURA 6.
Percentuali di pazienti che rispondono ai trattamenti con una riduzione del punteggio alla ODI/NDI.



La percentuale di risposta secondo le scale ODI/NDI tende a essere superiore per il gruppo Destior® Bridge rispetto al gruppo Destior® a 10 giorni (DB: 100%; D 86,7%), mentre non ci sono differenze di rilievo tra i gruppi a 30 giorni (Fig. 6).

QUALITÀ DEL SONNO E ASSUNZIONE DI ANALGESICI (PARACETAMOLO)

Alla visita dei 10 giorni è stata rilevata una tendenza a una differenza tra gruppi in favore del gruppo Destior® Bridge, per quanto riguarda sia l'assunzione di analgesici al bisogno (paracetamolo) sia la qualità del sonno: nel gruppo Destior® Bridge una maggiore percentuale di

pazienti rispetto al gruppo Destior® riferisce una riduzione del consumo di analgesici e un miglioramento della qualità del sonno.

Alla rilevazione dei 30 giorni le percentuali di pazienti con modificazioni favorevoli di questi parametri tendono a un ulteriore aumento con entrambi i trattamenti e le differenze tra gruppi si attenuano (Fig. 7).

DISCUSSIONE

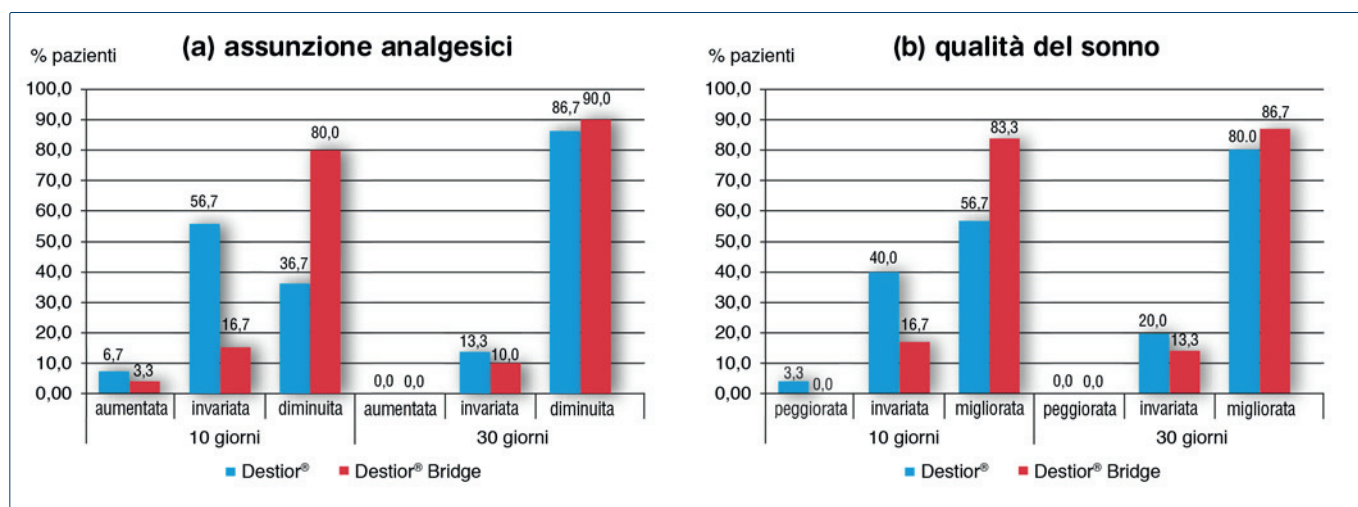
I risultati dello studio confermano da una parte la validità dell'acido R(+)-tioctico nel controllo dei sintomi e della limitazione funzionale da radicolopatia compressiva, e dall'altra indicano una maggiore rapidità dell'associazione di acido R(+)-tioctico e Boswellia serrata (Casperome®) nel risolvere la sintomatologia dolorosa rispetto al solo acido R(+)-tioctico.

Ciò emerge dal confronto a 10 giorni dei valori della VAS e delle scale ODI/NDI, significativamente inferiori rispetto alla valutazione basale per entrambi i trattamenti e sempre a favore del trattamento con Destior® Bridge nel confronto tra gruppi.

Alla stessa conclusione porta la considerazione che solo i pazienti trattati con Destior® Bridge mostrano riduzione significativa delle componenti neuropatiche del dolore già alla prima visita (scala NTSS-6).

A 30 giorni non si osservano differenze statisticamente significative fra i trattamenti nei punteggi dei parametri considerati, né differenze di rilievo nei tassi di risposta e negli aspetti valutati della qualità di vita: ciò è coerente con il fatto che – secondo il protocollo di studio – dall'11° al 30° giorno i pazienti ricevevano il medesimo trattamento.

FIGURA 7.
Variazioni nel consumo di analgesici (a) e nella qualità del sonno (b) (% di pazienti).



La maggiore rapidità di azione del trattamento con Destior® Bridge rispetto a Destior® è verosimilmente attribuibile a una duplice azione esercitata dai suoi componenti attivi principali: da una parte l'acido R(+)-tioctico è attivo sulla componente neuropatica del dolore, dall'altra gli acidi boswellici esercitano un'azione antinfiammatoria/analgesica sul dolore nocicettivo e muscolo-scheletrico grazie all'interferenza con la lipossigenasi, con un'azione in parte simile a quella degli steroidi.

Non si può escludere comunque che altre azioni degli acidi boswellici, come l'antagonizzazione del NF-κB, intervengano anche sui meccanismi della neuroinfiammazione agendo in sinergia con l'acido R(+)-tioctico.

L'azione antinfiammatoria esercitata dagli acidi boswellici ha peraltro un profilo di sicurezza e tollerabilità migliore di quello di FANS e steroidi, come puntualizzato anche dal parere favorevole dell'Agenzia Europea per i medicinali che nel 2007 ha attribuito agli estratti di *B. serrata* lo status di "orphan drug" per l'edema peritumorale cerebrale ²⁵.

La formulazione fosfolipidica di acidi boswellici e tirucallici impiegata in questo studio (Casperome®) e inclusa nella formulazione di Destior® Bridge è caratterizzata da una biodisponibilità particolarmente elevata dei componenti attivi: l'inclusione in sistemi fosfolipidici infatti aumenta in modo significativo l'assorbimento orale dei composti attivi di *B. serrata* rispetto all'estratto in forma libera sia in termini di livelli plasmatici di picco che di area sotto la curva ²⁶.

Per quanto riguarda la valutazione della componente neuropatica del dolore, in questo studio si è ritenuto di utilizzare la scala NTSS-6, elaborata per la valutazione dell'entità della sintomatologia neuropatica del soggetto diabetico ²², in quanto strumento che valuta e quantifica dettagliatamente e in maniera chiara e riproducibile gli elementi specifici che caratterizzano il dolore di tipo neuropatico, quali il dolore sordo, l'allodinia, il dolore urente, il dolore lancinante, l'intorpidimento e il formicolio.

Per questi motivi, sulla base di una nostra precedente esperienza ¹¹ e in accordo con il lavoro di altri autori ¹², dal quale è emerso che il punteggio della scala NTSS-6 correla con il quadro clinico e con gli altri indici algofunzionali specifici per la cervicobrachialgia e lombocruroscialgia (ODI/NDI), si è ritenuto di poter applicare la NTSS-6 anche ai pazienti inclusi nel presente studio.

Un'analisi del coefficiente di correlazione di Pearson eseguita sui risultati di questo studio ha confermato una significativa correlazione tra NTSS-6 e ODI/NDI ($r = 0,602$, $p < 0,01$) e tra NTSS-6 e VAS ($r = 0,597$, $p < 0,01$).

Complessivamente i risultati di questo studio indicano che nella fase acuta e subacuta della cervicobrachialgia e della lombocruroscialgia di grado moderato, il trattamento iniziale per 10 giorni con un'associazione di acido R(+)-

tioctico e *Boswellia serrata* (Casperome®) consente di ottenere più precocemente il controllo sintomatologico rispetto al solo acido R(+)-tioctico. La prosecuzione con acido R(+)-tioctico in monoterapia fino al 30° giorno consente peraltro di migliorare ulteriormente il quadro dei sintomi e della funzione.

Sebbene l'interesse di questa esperienza fosse quello di valutare l'utilità dell'associazione R(+)-tioctico-*Boswellia* nella fase acuta e subacuta degli episodi di cervicobrachialgia e lombocruroscialgia – nella quale è più forte il razionale per l'aggiunta di un principio attivo che agisce modulando l'infiammazione, come gli acidi boswellici contenuti in Destior® Bridge – occorre ricordare che la modalità di azione dell'acido R(+)-tioctico in prosecuzione del trattamento richiede l'assunzione per periodi medio-lunghi; l'acido R(+)-tioctico agisce infatti proteggendo il tessuto nervoso dai danni ossidativi che si verificano, in modo cumulativo, nell'arco di periodi temporali lunghi, mentre gli acidi boswellici hanno azione prevalentemente diretta contro meccanismi patogenetici (quelli dell'infiammazione) di durata breve, dell'ordine di tempo di giorni o qualche settimana.

Peraltro le evidenze sull'impiego di acido R(+)-tioctico a medio-lungo termine nelle neuropatie sono numerose. Nell'ambito della neuropatia diabetica lo studio ALADIN III ⁵ ha impiegato l'acido tioctico per os per 6 mesi, mentre nell'ambito delle radicolopatie compressive possono essere citate esperienze di utilizzo a 60 giorni ^{10,12}; infine in una nostra precedente esperienza nella sindrome del tunnel carpale ¹⁴ il trattamento con acido R(+)-tioctico è stato protratto per 8 settimane.

CONCLUSIONI

I trattamenti confrontati in questo studio (assunzione di Destior® Bridge per 10gg seguito da Destior® per 20 gg vs. assunzione di Destior® per 30 gg) si sono dimostrati entrambi efficaci nel ridurre i sintomi, migliorare la funzione e la qualità della vita al 30° giorno della terapia.

Tuttavia solo nel gruppo trattato con Destior® Bridge sono stati osservati alla visita del 10° giorno risultati significativi in tutti i parametri considerati (VAS dolore, NTSS-6, ODI/NDI); nel gruppo trattato con Destior® le variazioni al 10° giorno erano invece significative solo per la VAS dolore e per la ODI/NDI.

Inoltre la riduzione della VAS dolore e delle scale funzionali (ODI/NDI) ottenuta con Destior® Bridge alla visita del 10° giorno era significativamente maggiore di quella ottenuta nell'altro gruppo.

I tassi di risposta, indicativi di una buona efficacia con entrambi i trattamenti, tendono a essere più favorevoli con Destior® Bridge al 10° giorno, così come gli effetti di miglioramento della qualità del sonno e riduzione del consumo di paracetamolo.

Alla visita del 30° giorno per tutti gli outcome considerati non sono state rilevate differenze tra i gruppi. Complessivamente, il trattamento con Destior® Bridge ha de-

terminato un più precoce miglioramento dei parametri funzionali e indicativi di qualità della vita (qualità del sonno e assunzione di analgesici) rispetto al trattamento con Destior®.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ De Andrés J, de la Calle JL, Pérez M, et al. *Clinical characteristics, patient-reported outcomes, and previous therapeutic management of patients with uncontrolled neuropathic pain referred to pain clinics.* Pain Res Treat 2014;2014:518716.
- ² Ziegler D. *Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs?* Diabetes Care 2009;32(Suppl 2):S414-9.
- ³ Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. *Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study).* Diabetologia 1995;38:1425-33.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis.* Diabet Med 2004;21:114-21.
- ⁸ Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. *Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Int J Endocrinol 2012;2012:456279.
- ⁹ Han T, Bai J, Liu W, et al. *A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy.* Eur J Endocrinol 2012;167:465-71.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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 NESTIORADE. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2012;38:48-54.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Ernst E. *Frankincense: systematic review.* BMJ 2008;337:a2813.
- ¹⁷ Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M. *Boswellia serrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data.* Clin Pharmacokinet 2011;50:349-69.
- ¹⁸ Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, et al. *Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense.* J Immunol 2009;183:3433-42.
- ¹⁹ Ammon HP. *Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids.* Phytomedicine 2010;17:862-7.
- ²⁰ Roy S, Khanna S, Krishnaraju AV, et al. *Regulation of vascular responses to inflammation: inducible matrix metalloproteinase-3 expression in human microvascular endothelial cells is sensitive to antiinflammatory Boswellia.* Antioxid Redox Signal 2006;8:653-60.
- ²¹ Lazzaro F. *Studio comparativo sull'efficacia di Tendhyal® nella tendinopatia achillea e nell'epicondilita.* Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2014;40 (in press).
- ²² Bastyr EJ 3rd, Price KL, Bril 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ Monticone M, Baiardi P, Ferrari S, et al. *Development of the Italian version of the Oswestry Disability Index (ODI): a cross-cultural adaptation, reliability, and validity study.* Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:2090-5.
- ²⁵ European Medicines Agency - Committee for orphan medicinal products. *Public summary of positive opinion for orphan designation of Boswellia serrata resin extract for the treatment of peritumoral oedema derived from brain tumours.* London, 22 February 2007.
- ²⁶ Hüscher J, Bohnet J, Fricker G, et al. *Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of Boswellia extract.* Fitoterapia 2013;84:89-98.