

## **Trattamento del dolore neuropatico: ruolo dell'acido alfa-lipoico**

In linea generale, sebbene il dolore neuropatico risponda scarsamente al trattamento con FANS o analgesici puri, tali classi di farmaci sono tuttavia ugualmente e ampiamente utilizzate in queste affezioni.

L'approccio più corretto, che risulta da vari studi e ricerche cliniche, sembra essere quello multidisciplinare che prevede terapia a base di farmaci antinfiammatori, analgesici, antidepressivi SSRI o SSNRI, anticonvulsivi.(7)

Alcuni farmaci (antidepressivi SSNRI, oppioidi deboli, antidepressivi triciclici) possono essere utilizzati come terapie di prima linea, a cui far seguire, come farmaci di seconda linea, anticonvulsivanti, altri antidepressivi, agenti per uso topico, oppiacei e supplementi nutrizionali.(15)

Tra gli altri farmaci utilizzati, gli antiepilettici hanno dimostrato di ridurre l'ipereccitabilità neuronale attraverso vari meccanismi che interferiscono con l'attività neurotrasmettitoriale eccitatoria.(15)

La terapia prevede anche l'impiego di farmaci neuroprotettori, come l'acido alfa-lipoico, che svolgono un'azione antiossidante, così da migliorare la velocità di conduzione nervosa e il flusso ematico endoneurale, riducendo quindi il dolore e le ipodisestesie.(16)

Il coinvolgimento dei processi di ossidazione (ROS, Reactive Oxygen Species) nella insorgenza e peggioramento del dolore neuropatico è stato dimostrato in numerosi studi che hanno confermato come lo stress ossidativo sia un'importante determinante delle condizioni patologiche degenerative e dolorose dei nervi periferici.(17)

Le varie reazioni ossidative sembrano quindi implicate nella cascata del segnale nocicettivo doloroso e di sensibilizzazione tipico del dolore neuropatico.(17)

Alla luce di queste acquisizioni, il ruolo dell'acido alfa-lipoico risiede nella sua spiccata attività antiossidante in grado di neutralizzare le reazioni ossidative e di ridurre le forme ossidate derivanti da altri fattori; tra le sue caratteristiche è interessante segnalare che l'acido alfa-lipoico è solubile sia in acqua che nei grassi, caratteristica che lo rende unico tra gli antiossidanti.(16) Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'acido alfa-lipoico nel migliorare i parametri di conduzione del segnale dei nervi periferici coinvolti nelle neuropatie, con incremento della funzione nervosa.(18) Altri studi ne hanno dimostrato l'efficacia in pazienti con neuropatie periferiche, nei quali ha migliorato in maniera significativa la sintomatologia dolorosa.(18)

In una recente review è stata analizzata l'evidenza di oltre 15 trial clinici che hanno stabilito l'efficacia terapeutica e la sicurezza dell'acido alfa-lipoico al dosaggio di 600 mg nella neuropatia diabetica.

Le principali conclusioni permettono di affermare che il trattamento di 3 settimane a dosaggi di 600 mg di acido alfa-lipoico sembra ridurre i sintomi principali della neuropatia diabetica; l'effetto sui sintomi è accompagnato da un miglioramento dei deficit neurologici: l'acido alfa-lipoico tende infatti a ridurre i deficit neurologici, con miglioramento a lungo termine nella conduzione dei nervi motori e sensori degli arti inferiori. Infine, studi di sorveglianza clinica hanno evidenziato un profilo di sicurezza altamente favorevole.(19)

Altre valutazioni cliniche sull'effetto dell'acido alfa-lipoico emergono da uno studio in cui i ricercatori hanno voluto valutare l'efficacia e la sicurezza di un breve trattamento a base di acido alfa-lipoico sul deficit e sui sintomi neuropatici in pazienti con diabete mellito di tipo 2, sofferenti di polineuropatia sintomatica.

24 pazienti sono stati trattati con 600 mg di acido alfa-lipoico (AL) 3 volte al giorno (n=12) o placebo (n=12) per 3 settimane, con valutazione dei sintomi neuropatici (dolore, bruciore, parestesia, torpore) a livello del piede con Punteggio Totale dei Sintomi (PTS). Al basale e al finale (19° giorno) sono stati inoltre valutati il dolore e la di-sabilità, rispettivamente con il HPAL (Hamburg Pain Adjective List) e il NDS (Neuropathy Disability Score).(20) Al basale, i punteggi PTS, HPAL e NDS non presentavano differenze significative fra i due gruppi.

I risultati dimostrano che rispetto al basale il Punteggio Totale dei Sintomi al termine dello studio è

diminuito di  $-3.75 \pm 1.88$  punti (-47%) nel gruppo con acido alfa-lipoico e di  $-1.94 \pm 1.50$  punti (-24%) nel gruppo trattato con placebo ( $p=0.021$  per AL vs placebo). Inoltre, il punteggio totale HPAL era diminuito di

$-2.20 \pm 1.65$  punti (-60%) nel gruppo AL e di  $-0.96 \pm 1.32$  punti (-29%) nel gruppo placebo ( $p=0.072$  per AL vs placebo). Infine, la valutazione della disabilità con scala NDS ha dimostrato una riduzione significativa del punteggio nel gruppo AL ( $-0.27 \pm 0.47$ ), mentre è aumentato nel gruppo placebo ( $0.18 \pm 0.4$ ) ( $p=0.025$  per AL vs placebo). (Figura 10)

Non sono state notate differenze fra i due gruppi per quanto attiene la frequenza degli eventi avversi. Questi risultati suggeriscono che il trattamento orale con acido alfa-lipoico migliora i sintomi dovuti a polineuropatia in pazienti con diabete di tipo 2, senza causare particolari reazioni avverse.(21)

In un altro recente studio in doppio cieco, randomizzato, è stato dimostrato l'effetto dell'acido alfa-lipoico nel trattamento del dolore da ernia discale in 64 pazienti (età media 61 anni) con mal di schiena acuto e sciatica moderata, trattati per 60 giorni.(22)

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: il gruppo 1 ( $n=33$ ) ha ricevuto acetil-L-carnitina 1180 mg/die (ALC), mentre i pazienti nel gruppo 2 ( $n=31$ ) hanno ricevuto acido alfa-lipoico 600 mg/die (AL). L'endpoint primario era la variazione dei segni e sintomi clinici della sciatica, misurata con questionario NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs)(23), questionario NSC-LL (Neuropathy Symptoms and Change in the Lower Limbs)(24) e questionario TSS (Total Symptom Score). Come endpoint secondario veniva considerato il miglioramento del deficit neurologico, misurato con punteggio elettromiografico (punteggio EMG) vs il basale.

Entrambi i trattamenti hanno prodotto miglioramenti significativi della neuropatia rispetto al basale alla valutazione elettromiografica al giorno 60; tuttavia, sono stati osservati miglioramenti più elevati con l'acido alfa-lipoico ( $-0,19 [\pm 0,29]$  vs basale) rispetto al trattamento con ALC ( $-0,09 [\pm 0,40]$  vs basale), sebbene la differenza fra i gruppi non fosse statisticamente significativa. (Figura 11)

Per quanto riguarda la valutazione del danno neuropatico (punteggio NIS-LL), dei sintomi neuropatici agli arti inferiori (punteggio NSC-LL) e dei sintomi totali (punteggio TSS), l'acido alfa-lipoico ha dimostrato miglioramenti medi rispetto al basale significativamente maggiori rispetto a ALC (NIS-LL, rispettivamente  $-2,52 \pm 1,50$  vs  $-1,48 \pm 1,37$ ; NSC-LL rispettivamente  $-2,16 \pm 1,37$  vs  $1,42 \pm 1,37$ ; TSS, rispettivamente  $-1,90 \pm 1,08$  vs  $1,18 \pm 1,01$ ;  $p < 0,05$  per tutti i confronti). (Figura 11)

Un numero più elevato di pazienti trattati con acido alfa-lipoico ha riportato una minore necessità di analgesia, in confronto ai pazienti trattati con ALC (71,0% vs 45,5%;  $p < 0,05$ ); nessuno dei due trattamenti ha avuto un impatto significativo sulla qualità del sonno. Dai dati emersi dallo studio, l'acido alfa-lipoico 600mg/die è quindi risultato efficace nel trattamento del dolore sciatico causato da ernia discale; tale efficacia si è inoltre associata a un miglioramento nei punteggi dei sintomi e a una ridotta necessità di analgesia.