

La ricerca del migliore approccio alla dismenorrea

R.P. SMITH



Mentre sembra a volte che la dismenorrea abbia fatto la sua prima comparsa 14 giorni dopo la prima ovulazione umana, una efficace terapia per tale patologia doveva attendere fino a dopo la metà del secolo scorso. Tra le opzioni efficaci, naturalmente, ci sono i contraccettivi orali e i farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS). Ma oggi, poiché l'introduzione dei nuovi FANS ha suscitato un rinnovato interesse oltre che preoccupazioni per questa famiglia di composti, una terapia molto più vecchia è emersa quale uno dei migliori approcci alla mestruazione dolorosa: il calore.

Gli studi sul dolore soggettivo e quelli oggettivi sull'attività uterina hanno stabilito una solida connessione tra quest'ultima e quella topica continua con bassi livelli di calore. Tale metodica modifica la fisiologia responsabile del dolore, rendendo possibile parlare, per quelle donne che soffrono di dismenorrea, di una vera prevenzione del dolore, piuttosto che di un sollievo da esso.

Mentre si è stimato che negli Stati Uniti dal 30 al 50% delle donne in età fertile soffrono di mestruazioni dolorose, dal 10 al 15% hanno, mese dopo mese, disturbi tali da interferire con le normali attività della vita. In un classico studio condotto in donne diciannovenni, oltre il 70% riferiva di avere sofferto di dismenorrea, e più del 50% diceva di essersi dovuto assentare da scuola o dal lavoro (1). Sebbene la dismenorrea sia rara nei primi 6 mesi dopo il menarca, il 38% delle donne ne soffre durante il primo anno (1).

La comprensione della fisiopatologia della dismenorrea primaria è andata evolvendo nel corso di molti anni. Alla fine degli anni '40, si cominciò ad ammettere che le donne con dismenorrea primaria presentavano differenze fondamentali dell'attività uterina. Un ricercatore, ad esempio, dimostrò che in coincidenza con il dolore mestruale queste donne avevano una maggiore attività elettrica e meccanica uterina (2). Questi studi indicavano una causa elettrica, senza fornire peraltro alcun indizio riguardo alla fisiopatologia sottostante.

Parallelamente a questi studi sull'attività uterina, sono state condotte ricerche che hanno cercato di evidenziare un'alterazione biochimica. Uno studio descrisse che estratti acetoni ed eteri di liquido mestruale contenevano un potente "stimolante della muscolatura liscia" (3). Questi studi furono estesi, e la fonte fu individuata nello sfaldamento dell'endometrio; nel 1963, questi stimolanti sono stati identificati come prostaglandine (4).

La connessione tra l'aumentata attività uterina osservata nelle donne dismenorroiche e le prostaglandine risale al 1965, quando un ricercatore descrisse elevati livelli di prostaglandina F_{2a} nel liquido mestruale di queste donne (5). Il ruolo causale della prostaglandina F_{2a} nella dismenorrea ricevette conferma quando gli studi riprodussero il dolore e l'attività uterina simili a quelli della dismenorrea per mezzo della iniezione endovenosa di prostaglandine (6). Le attuali evidenze indicano che nelle donne con dismenorrea primaria la quantità di prostaglandina F_{2a} è da 2 a 7 volte superiore a quella normale. Le prostaglandine in eccesso possono essere anche responsabili dell'attività della muscolatura liscia osservata nel tratto gastrointestinale (GI) di queste donne. All'iperperistaltismo intestinale può essere dovuta la frequente coesistenza, in queste pazienti, di nausea, vomito e diarrea. Le prostaglandine sembrano agire da iniziatori e potenziatori dei segnali del dolore nocicettivo, contribuendo ulteriormente ai sintomi accusati.

La logica suggerisce che se fosse possibile ridurre la sintesi delle prostaglandine, il dolore mestruale potrebbe

essere evitato o diminuito. Un tale metodo diretto di modificare la sequenza fisiologica che porta al disturbo, si realizza con i FANS, che sono farmaci che inibiscono la produzione e/o l'azione delle prostaglandine. Essi sono in genere ben tollerati e devono essere presi solo al momento della mestruazione.

Qual è il ruolo dei nuovi FANS?

Una gran mole di letteratura ha ora riconosciuto l'efficacia dei FANS, ma i dati non dimostrano che un determinato farmaco sia migliore degli altri (7-9). L'efficacia e la sicurezza a breve termine dei nuovi inibitori selettivi della COX-2 sembrano essere buone, ma rimangono numerose preoccupazioni, come evidenziato dalle segnalazioni di coronaropatie con l'uso prolungato (10, 11). Nonostante una riduzione dell'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali (GI) ottenuta con questi farmaci, il loro uso da parte di pazienti con ulcere GI attive, con infezione da *Helicobacter pylori*, o con malattie infiammatorie intestinali non è stato adeguatamente studiato. Gli studi hanno anche dimostrato che alle concentrazioni terapeutiche tutti i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, non risparmiano l'attività della ciclo-ossigenasi gastrica (12).

A mano a mano che vengono presentati nuovi dati sui ruoli fisiologici di COX-1 e COX-2, le preoccupazioni crescono per il fatto che la funzione della COX-2 non è limitata all'infiammazione e alla patologia, indicando la possibilità di effetti avversi imprevisti della inibizione selettiva. Ad esempio, esistono prove dell'azione della COX-2 nei reni e nel cervello, e dei suoi fondamentali ruoli fisiologici nell'ovulazione e nell'impianto (13). Nel trattamento della dismenorrea, l'aumentato costo di questi farmaci rispetto a quello dei preparati di uso più comune, unitamente alla mancanza di studi sulla efficacia clinica, ne suggerirebbero un ruolo di seconda linea.

Purtroppo, nessuno studio diretto di confronto tra i vari farmaci è riuscito a risolvere il problema di quale sia quello migliore nella dismenorrea. Fino a quando le nostre conoscenze sulle prostaglandine uterine, sulla funzione mestruale e sulla fisiologia della dismenorrea non miglioreranno ulteriormente, non sembra che i ben noti FANS possano essere soppiantati da quelli più recenti (14).

Risultati con la termoterapia

Pur avendo una venerabile storia, la termoterapia della dismenorrea non è stata bene utilizzata (15). Sebbene le donne sappiano che il calore è efficace e i medici ne riconoscano il valore, per lungo tempo esso non è stato valutato in maniera sistematica, e al riguardo esistono solo segnalazioni di casi (16, 17). Anche dopo che la termoterapia è stata approvata, nella pratica il rapido raffreddamento delle bottiglie di acqua calda, le cinture elettriche, e il pericolo di ustioni con gli impacchi caldi ne hanno limitato l'uso. Il recente sviluppo di piccoli dispositivi indossabili, capaci di fornire un basso livello continuo di calore topico a temperatura costante per un lungo periodo di tempo, rende oggi questo approccio una valida opzione (18).

Uno studio di Akin et al. ha trovato che nel dolore mestruale l'applicazione topica del calore era simile o superiore alla terapia orale con ibuprofene (19). Un lavoro ancor più recente ha dimostrato un successo analogo quando il calore veniva confrontato con il paracetamolo (20).

Quello di Akin era uno studio randomizzato e controllato contro placebo, a gruppi paralleli, condotto in 2 giorni consecutivi usando un impacco addominale (autoriscaldante o non-riscaldato) per circa 12 ore di seguito al giorno e un farmaco orale (placebo o ibuprofene 400 mg) somministrato 3 volte al giorno. Il sollievo dal dolore e la sua intensità venivano registrati in 17 momenti diversi; 81 donne hanno completato il trial. Nei 2 giorni di trattamento, un sollievo dal dolore significativamente maggiore è stato osservato nel gruppo termoterapia/comprime placebo che in quelli senza termoterapia/ibuprofene e termoterapia/ibuprofene. Pur non avendo potuto documentare un maggior sollievo dal dolore con la combinazione termoterapia/ibuprofene rispetto al gruppo senza termoterapia/ibuprofene ($P = 0,096$), nel primo caso il tempo, perché esso divenisse evidente, era statisticamente inferiore (mediana = 1,5 ore) che nel secondo (mediana = 2,79 ore, $P = 0,01$). C'era quindi un più rapido miglioramento del dolore quando fin dall'inizio il calore veniva applicato contemporaneamente all'ibuprofene, che non quando quest'ultimo veniva somministrato separatamente. Per quanto riguarda l'incidenza di sollievo completo dal dolore durante i 2 giorni di trattamento, rispetto al gruppo senza termoterapia/placebo (35%), essa era significativamente più elevata nel gruppo termoterapia/ibuprofene (68%; odds ratio (OR), 4,0; $P = 0,02$) e in quello termoterapia/placebo (70%; OR, 4,3; $P = 0,015$), ma non in quello senza termoterapia/ibuprofene (55%; OR, 2,3; $P = 0,103$). In altri termini, le probabilità di ottenere il completo sollievo dal dolore con la termoterapia erano *quattro* volte maggiori rispetto al trattamento senza termoterapia/placebo.

TABELLA 1 - STRATEGIE PER IL TRATTAMENTO DELLA DISMENORREA PRIMARIA.

| Strategia | Via/dosaggio | Vantaggi | Svantaggi |
|--|--|--|---|
| Soppressione dell'ovulazione Contraccettivi ormonali | Orale, transdermica, vaginale | Fornisce contraccezione, sanguinamento regolare, flusso più lieve | 21 giorni di farmaco per 2-4 giorni di sollievo, necessaria la prescrizione |
| Soppressione delle prostaglandine Ibuprofene | Orale (800-1.200 mg iniziali; 800 mg ogni 6 ore) | Largamente disponibile, di provata efficacia | Rischio di disturbi gastrointestinali; necessaria la prescrizione |
| Acido mefenamico | Orale (250-500 mg iniziali; 250 mg ogni 6 ore) | Di provata efficacia nel ridurre l'attività uterina e il dolore soggettivo | Rischio di disturbi gastrointestinali; necessaria la prescrizione |
| Naproxene sodico | Orale (250-500 mg iniziali; 250 mg, 2 volte al giorno) | Largamente disponibile e di provata efficacia nel ridurre l'attività uterina e il dolore soggettivo; somministrazione biquotidiana | Rischio di disturbi gastrointestinali; necessaria la prescrizione |
| Calore topico continuo a basso livello Therma Care | Topico (basso addome o regione lombare) | Non necessaria la prescrizione; non effetti collaterali sistemici; di provata efficacia nel ridurre l'attività uterina e il dolore soggettivo (paragonabile alla terapia che richiede la prescrizione); i singoli impacchi caldi efficaci per 8-10 ore | L'efficacia è ridotta se l'impacco caldo è privo di ossigeno. |

In un più recente studio randomizzato, Akin et al. (20) hanno usato una guaina addominale (riscaldata o non-riscaldata) per circa 8 ore consecutive o un farmaco orale (placebo o paracetamolo 1.000 mg) 4 volte al giorno per 1 giorno, e hanno misurato il sollievo dal dolore (su una scala da 0 a 5) e contrazioni/crampi dei muscoli addominali (da 1 a 100). Agli esami di controllo dopo 24 e 48 ore, i soggetti compilavano anche un questionario sulla qualità di vita durante le mestruazioni che valutava la severità totale dei sintomi; i soggetti studiati sono stati oltre 300. La guaina riscaldata era superiore al paracetamolo, nel determinare sollievo dal dolore in un periodo di 8 ore. I ricercatori concludevano quindi che nel trattamento della dismenorrea la termoterapia topica continua a basso livello era superiore al paracetamolo.

Qual è il meccanismo di azione?

Il primo studio di Akin solleva alcuni interessanti problemi riguardo al meccanismo di azione. I dati di questi Autori indicano che, pur essendoci complessivamente un effetto additivo quando termoterapia e ibuprofene erano usati insieme, quello incrementale era minore dell'effetto ottenuto con l'una e con l'altra modalità di trattamento considerate separatamente. Quindi, tutte e due potrebbero agire con meccanismi simili: attraverso un effetto analgesico centrale, un effetto diretto sull'attività uterina, o entrambi. I FANS agiscono notoriamente quali analgesici centrali (oltre ad avere un'azione diretta sull'attività contrattile dell'utero), sebbene il meccanismo di questa azione sia in gran parte sconosciuto. Analogamente, è noto che nella dismenorrea primaria essi modificano l'attività uterina (21-23). La possibilità di un meccanismo feedback che potrebbe avere effetti rilassanti diretti sull'utero è anche compatibile con questi dati, e pertanto non può essere esclusa.

Cosa interessante, nello studio di Akin c'era la prova di un effetto di trascinamento ("carryover") al secondo giorno di trattamento con il calore, che non era presente quando l'ibuprofene veniva usato da solo o in combinazione con il calore. Le pazienti trattate con la sola termoterapia mostravano un sollievo dal dolore che continuava nel 2° giorno, e che era statisticamente differente da quello osservato nel gruppo senza termoterapia/placebo ($P = 0,002$). Il sollievo dal dolore che si prolunga nel giorno successivo a quello della termoterapia suggerisce una qualche forma di modificazione della soglia algica a livello centrale, sebbene si tratti soltanto di una ipotesi, in quanto non possono essere escluse modificazioni della biochimica delle prostaglandine uterine (produzione, azione, degradazione).

I FANS, il calore e il medico attento

Si stima che fino al 75% delle giovani donne con dismenorrea non si rivolga al medico. La disponibilità di una terapia non costosa, sicura ed efficace, che non richiede la prescrizione e può essere applicata senza preventiva visita medica significa che la dismenorrea non dovrebbe essere più fonte di disabilità, come era invece una volta. La portabilità, il basso costo e la dimostrata alta efficacia rendono la termoterapia topica continua con bassi livelli di calore una opzione attraente per il trattamento delle donne con dolore mestruale e al basso addome. Questo approccio è abbastanza efficace, senza i problemi sistemici e di altro tipo associati alla terapia farmacologica. Ad esempio, a molti studenti è proibito portare o prendere farmaci mentre sono a scuola, senza l'intervento dell'infermiere o di altro personale sanitario scolastico che glieli somministri. La termoterapia topica evita questo problema, pur fornendo un efficace sollievo e rendendo possibili le normali attività fisiche e sociali.

Come sottolineato nella Tabella 1, il vecchio problema delle mestruazioni dolorose può essere gestito con numerose efficaci tattiche. Ma, in ultima analisi, una componente essenziale, nella scelta di queste opzioni di trattamento, è rappresentata da chi fornisce l'assistenza. Occorre tener presenti fattori quali la necessità della contraccettione, le controindicazioni dei FANS, e le preferenze personali. Con le scelte attualmente disponibili, quasi tutte le donne dismenorroiche dovrebbero potere ottenere sollievo.

Bibliografia

- ANDERSCH B, MILSON I. *An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea*. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:655-660.
- LIÈSSÉ A. *L'Activité électrique de l'uterus dans la dysmenorrhée fonctionnelle*. Gynecol et Obstett. 1948;47:850-854.
- SCHICK B. *Menstrual toxins*. Wein Klin Wschr. 1920;33:356.
- EGLINTON G, RAPHAEL RA, SMITH GN, et al. *The isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid*. Nature (Lond). 1963;200:960.
- PICKLES VR, HALL WJ, BEST FA, et al. *Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhic subjects*. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1965;72:185-192.
- ROTH-BRANDEL U, BYGDMAN M, WIQVIST N. *Effect of intravenous administration of prostaglandin E1 and F2a on the contractility of the nonpregnant women uterus in vivo*. Acta Obstet Gynecol Scand. 1970;49(supp 5):19.
- DAWOOD MY. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction*. Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1255-1265.
- ZHANG WY, LI WAN PO A. *Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review*. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:780-789.
- WILSON ML, SINCLAIR OJ, FARQUHAR C, et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
- GARCIA RODRIGUEZ LA, VARAS-LORENZO C, MAGUIRE A, et al. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population*. Circulation. 2004;109(24):3000-3006. Epub 2004 Jun 14.
- CHAN AT, MANSON JE, ALBERT CM, et al. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events*. Circulation. 2006;113(12):1578-1587. Epub 2006 Mar 13.
- FELDMAN M, MCMAHON AT. *Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity?* Ann Intern Med. 2000;132:134-143.
- LIPSKY PE, BROOKS P, CROFFORD LJ, et al. *Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease*. Arch Intern Med. 2000;160:913-920.
- SMITH RP, ELLIS JW. *The New NSAIDs: Is newer better for dysmenorrhea*. OBG Management. 2002;14(7):71-81.
- O'DOWD MJ, PHILIPP EE. *The History of Obstetrics and Gynaecology*. New York, NY: The Parthenon Publishing Group; 1994:346.
- LEHMAN JF, DE LATEUR BJ. *Ultrasound, shortwave, microwave, laser superficial heat, and cold in the treatment of pain*. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of Pain. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994:1239.
- VANCE AR, HAYES SH, SPIELHOLZ NI. *Microwave diathermy treatment for primary dysmenorrhea*. Phys Ther. 1996;76:1003-1008.
- SMITH RP. *The next hot topic: heat therapy*. The Female Patient (Ob/Gyn Edition). 2003;28(3):30-39.
- AKIN MD, WEINGAND KW, HENGÉHOLD DA, et al. *Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea*. Obstet Gynecol. 2001;97:343-349.
- AKIN MD, PRICE W, RODRIGUEZ G JR, SMITH RP, et al. *Continuous low-level topical heat wrap therapy compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea*. J Reprod Med. 2004;49:739-745.
- SMITH RP, POWELL JR. *Intrauterine pressure changes during dysmenorrhea therapy*. Am J Obstet Gynecol. 1982;143:286-292.
- SMITH RP, POWELL JR. *Simultaneous objective and subjective evaluation of meclufenamate sodium in the treatment of primary dysmenorrhea*. Am J Obstet Gynecol. 1987;157:611-618.
- SMITH RP. *The dynamics of nonsteroidal anti-inflammatory therapy for primary dysmenorrhea*. Obstet Gynecol. 1987;70:785-788.

(Da Contemporary Ob/Gyn Novembre 2006, pp. 55-62. ©Copyright 2006 Advanstar Communications Inc.)