

N-Palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina nel trattamento del dolore pelvico cronico associato all'endometriosi

L. COBELLIS, M.A. CASTALDI, A. NOCERINO, O. BOCCIA, I. PISANI,
M.E. SALZILLO, E. DATO, M. TORELLA

RIASSUNTO: N-Palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina nel trattamento del dolore pelvico cronico associato all'endometriosi.

L. COBELLIS, M.A. CASTALDI, A. NOCERINO, O. BOCCIA, I. PISANI,
M. E. SALZILLO, E. DATO, M. TORELLA

Introduzione. Il dolore pelvico cronico è un'entità complessa, la cui natura è tuttora enigmatica e per il quale esistono poche strategie terapeutiche universalmente efficaci. L'endometriosi è una patologia ginecologica, cronica e benigna, importante causa di dolore pelvico cronico, per la quale sono state sviluppate numerose terapie. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare l'efficacia dell'associazione di nuove molecole, l'N-palmitoiletanolamide micronizzata e la transpolidatina, nel trattamento del dolore pelvico cronico correlato all'endometriosi.

Materiali e metodi. Il presente studio, randomizzato e controllato, in doppio cieco a gruppi paralleli, ha coinvolto 54 pazienti con diagnosi laparoscopica di endometriosi suddivise in 3 gruppi di trattamento della durata di 3 mesi: associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina 200 mg + 20 mg 3 volte al giorno (gruppo A = 18 pz); placebo (gruppo B = 18 pz); singolo corso di Celecoxib 200 mg 2 volte al giorno (gruppo C = 18 pz). È stata valutata la severità dell'endometriosi pelvica (dolore pelvico, dismenorrea, dispareunia) prima e dopo terapia tramite questionario ad hoc e scala analogica visiva (VAS). Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante il test ANOVA Kruskal-Wallis per raffronti multipli non parametrici.

Risultati. In tutti i gruppi si è osservata una marcata diminuzione del dolore pelvico. L'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina è risultata più efficace del placebo, mentre il Celecoxib è risultato più efficace di entrambi.

Conclusioni. L'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina è efficace nel trattamento del dolore pelvico correlato all'endometriosi. Inoltre tale associazione può essere usata in pazienti che non possono ricevere altre terapie.

SUMMARY: Micronized N-Palmitoylethanolamine and transpolydatin in the management of pelvic pain related to endometriosis.

L. COBELLIS, M.A. CASTALDI, A. NOCERINO, O. BOCCIA, I. PISANI,
M. E. SALZILLO, E. DATO, M. TORELLA

Introduction. Chronic pelvic pain is a complex problem with a long history of attempts to elucidate the cause and to design effective therapies. Endometriosis is a common, benign and chronic gynaecological disorder, known as one of the most important cause of pelvic pain for which many approaches have been developed. The aim of this study was to assess the effectiveness of new therapies, micronized N-Palmitoylethanolamine and transpolydatin, in the management of pelvic pain related to endometriosis.

Materials and Methods. In a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial, 54 subjects with laparoscopically proven endometriosis were divided into 3 groups: receiving: the association N-Palmitoylethanolamine – transpolydatin 200 mg + 20 mg 3 times a day (group A=18 pts); and the placebo (group B=18 pts); a single course of Celecoxib 200 mg twice a day (group C=18 pts). Assessments of the severity of pelvic endometriosis (pelvic pain, dysmenorrhoea and dyspareunia) were recorded before and after treatment on a questionnaire and a 10 – point VAS. Differences between groups were verified with Kruskal – Wallis ANOVA for non-parametric multiple comparisons.

Results. A marked decrease in dysmenorrhoea, dyspareunia and pelvic pain was observed in all groups, and the association between N-Palmitoylethanolamine and transpolydatin resulted to be more effective than placebo ($p < .001$). Additionally, the treatment with Celecoxib which resulted in a decrease in pelvic pain was more effective than the association N-Palmitoylethanolamine and transpolydatin treatment and the placebo treatment.

Conclusions. The association between micronized N-Palmitoylethanolamine and transpolydatin is effective in the management of pelvic pain related to endometriosis after laparoscopy. Additionally, this association is safe, shows an optimal control of pain and can be used in patients who are unable to receive other therapies.

KEY WORDS: Endometriosi - Dolore pelvico cronico - Terapia medica - Laparoscopia.
Endometriosis - Pelvic pain - N-Palmitoylethanolamine - Transpolydatin - Laparoscopy.

Introduzione

L'endometriosi (EM) è una patologia estrogeno – dipendente, definita dalla presenza di tessuto endo-

metriale al di fuori della cavità uterina, il quale provoca una reazione infiammatoria cronica (1); l'EM colpisce in particolar modo donne in età riproduttiva di tutti i gruppi etnici e sociali, investendone il benessere psicofisico, mentale e sociale (1). Se l'endometriosi è sintomatica, gli aspetti clinici più rilevanti sono: dolore pelvico cronico, dolore durante i rapporti, dismenorrea severa, dispareunia profonda, dolore ovulatorio, sintomi perimestruali (anche associati a sintomi vescicali e/o intestinali) con o senza sanguinamenti anomali, infertilità e astenia (2). A tutt'oggi, la fisiopatologia dell'endometriosi è ancora poco chiara e scarsamente compresa, sebbene sia universalmente accettato che nel microambiente pelvico lo sviluppo dell'endometriosi sia regolato dalla stimolazione ormonale e dal sistema immunitario mediante interazioni reciproche tra le cellule immunitarie e quelle dell'endometrio ectopico (3). Inoltre, l'eziologia del dolore pelvico cronico nelle donne, sebbene anch'essa scarsamente compresa, è correlata alla profondità dell'impianto delle lesioni endometriosiche (4) ed al manifestarsi di un'infiammazione pelvica (5). La presenza di mastociti attivati e in degranulazione a livello delle lesioni endometriosiche profonde, che sono le più dolorose, ed in particolare la vicinanza di tali cellule alle strutture nervose (come appare da riscontri istologici) suggeriscono che i mastociti potrebbero avere un ruolo fondamentale nello sviluppo del dolore e dell'iperalgia nell'endometriosi mediante un effetto diretto sulle strutture nervose (6).

Poche terapie hanno dimostrato un beneficio nell'alleviare i sintomi del dolore pelvico cronico correlato all'EM. Attualmente l'evidenza scientifica supporta l'utilizzo del medrossiprogesterone orale, della goserelina, dell'adesiolisi per aderenze severe, e soprattutto un approccio multidisciplinare, che tenga conto di tutti gli aspetti del problema EM e dei suoi effetti sulla qualità della vita (1). A tale scopo si sono rese disponibili nuove molecole in grado di agire sui principali fattori etiopatogenetici dell'EM, quali l'N-palmitoiletanolamide e la transpolidatina. L'N-palmitoiletanolamide è un analogo strutturale dell'anandamide con effetti anti-infiammatori, immunosoppressivi, analgesici, neuroprotettivi e antiossidanti (7). La transpolidatina, glucoside naturale del resveratrolo, è una fitoalessina naturale che viene ricavata da numerose varietà di piante, quali uva, fragole e pinoli, in grado di downregolare la risposta infiammatoria attraverso l'inibizione della sintesi e del rilascio di molecole proinfiammatorie, della degranulazione mastocitaria e della sintesi degli eicosanoidi (8).

L'obiettivo del nostro studio è stato valutare l'efficacia dell'associazione N-Palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina nel trattamento del dolore pelvico cronico correlato all'EM.

Materiali e metodi

Il presente studio, randomizzato e controllato, in doppio cieco a gruppi paralleli, ha valutato gli effetti dell'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina sul dolore cronico correlato all'EM. Sono state reclutate 54 donne tra i 24 e i 41 anni nel nostro Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Endometriosi. Tutte le donne hanno espresso il loro consenso informato scritto.

Tutte le pazienti hanno ricevuto una diagnosi di EM, secondo le linee guida dell'ESHRE (1), mediante la valutazione di: sintomi (dismenorrea severa, dispareunia profonda, dolore pelvico cronico, dolore ovulatorio, sintomi perimestruali, con o senza sanguinamento anomalo, infertilità e astenia cronica), segni clinici (dolorabilità pelvica, utero retroverso fissato, ovaie aumentate) ecografia pelvica transvaginale, ed esame sierico del CA125. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad intervento di laparoscopia diagnostica. Nessuna di esse ha assunto contraccettivi orali o terapia steroidea per i 3 mesi precedenti la laparoscopia. La stadiazione finale della malattia in accordo con le linee guida dell'ASRM (9) ha definito tutte le pazienti con un'endometriosi minima o moderata (Stadio I o II). Prima della laparoscopia, ad ogni paziente è stato somministrato un questionario per la valutazione del dolore pelvico e i sintomi sono stati misurati mediante una scala analogica visiva (VAS).

Dopo la chirurgia laparoscopica, le 54 pazienti sono state randomizzate in 3 gruppi che hanno ricevuto per 3 mesi le seguenti terapie farmacologiche: il gruppo A (n=18) l'associazione N-Palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina 200 mg + 20 mg 3 volte al giorno; il gruppo B (n=18) il placebo; il gruppo C (n=18) un singolo corso di Celecoxib 200 mg, 2 volte al giorno.

Dopo 3 mesi di trattamento, il medesimo questionario e la scala analogica visiva sono stati nuovamente utilizzati per valutare il dolore pelvico ed un follow-up completo (comprendente esame clinico, ecografia transvaginale, CA 125, PCR e VES) è stato effettuato per ogni paziente.

La distribuzione dei dati, studiata mediante il test di Shapiro-Wilk, ha mostrato per tutte le variabili una distribuzione non-parametrica, e le differenze tra gruppi sono state verificate mediante il test ANOVA di Kruskal-Wallis per raffronti multipli non-parametrici. La significatività statistica è stata fissata a $p < 0.5$.

Risultati

Lo studio riporta i dati di 54 pazienti affette da EM, le cui caratteristiche sono riportate nella Tabella 1. Tut-

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI.

	Gruppo A (n = 18)	Gruppo B (n = 18)	Gruppo C (n = 18)
Range d'età (anni)	26-37	25-41	24-35
Parità			
0	14	13	15
>1	4	5	3
CA125 (valore mediano)	58,5 UI/mL	63,7 UI/mL	61,9 UI/mL
Stadio della malattia			
I	13	12	14
II	5	6	4

te le pazienti arruolate hanno completato i 3 mesi di terapia. Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda dismenorrea, dispareunia e severità del dolore pelvico (VAS) prima della laparoscopia (Fig. 1). Dopo i 3 mesi di terapia si è osservato un marcato decremento di dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico in tutti i gruppi ($p < 0.001$). L'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina è risultata più efficace del placebo ($p < 0.001$), mentre il Celecoxib si è dimostrato più efficace di entrambi (Fig. 1). Inoltre, 7 donne del gruppo A sono risultate molto soddisfatte del trattamento, 6 soddisfatte, 4 incerte e 1 non soddisfatta. Nessuna donna del gruppo A è risultata molto insoddisfatta, e vi è stato un solo caso di recidiva confermata dalla risalita dei valori sierici di CA125. Quattro pazienti del gruppo B sono risultate molto soddisfatte del trattamento, 3 soddisfatte, 4 incerte, 4 non soddisfatte e 4 molto insoddisfatte. Si sono rilevate 2 recidive. Infine 7 pazienti del gruppo C sono risultate molto soddisfatte, 6 soddisfatte, 3 incerte, 2 non soddisfatte e 1 molto insoddisfatta. Nessun caso di recidiva è stato rilevato in quest'ultimo gruppo. Nessun effetto collaterale significativo e/o alterazione di laboratorio sono stati riscontrati durante la somministrazione dell'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina (gruppo A).

Discussione

Il dolore pelvico cronico è un problema complesso la cui patogenesi è ancora poco nota e per il quale poche terapie sono realmente efficaci (10). Allo stesso modo anche l'EM ha una patogenesi solo parzialmente conosciuta ed ancora poco chiarita, la cui eziologia non può essere spiegata con una singola teoria (11). Sebbene dunque sia stato proposto che l'EM abbia una eziopatogenesi ormonale, con caratteristiche autoimmuni, anomalie genetiche, che sia causata dalla mestruazione retrogra-

da, oppure dall'esposizione a tossine ambientali, la nostra comprensione di tale patologia resta ancora inadeguata (1). D'altra parte, anche lo sviluppo patogenetico dell'EM risulta un complesso processo, facilitato da numerosi fattori: qualità e quantità di cellule endometriali nel fluido peritoneale (FP), aumentata attività infiammatoria nel FP, aumentate adesioni endometrio-peritoneo e angiogenesi, amplificato stress ossidativo, ridotta sorveglianza immunitaria e clearance delle cellule endometriali, e aumentata produzione di autoanticorpi contro cellule endometriali (12, 13). Per tali motivi, oggi l'EM è considerata per lo più una patologia infiammatoria cronica ad eziologia multifattoriale, caratterizzata dall'impianto e dalla crescita di endometrio al di fuori della cavità uterina (3). In generale si ritiene che, oltre agli steroidi ovarici, la crescita dell'EM sia regolata da interazioni reciproche tra le cellule immunitarie e quelle dell'endometrio ectopico (3). Infatti, una serie di studi prospettici riguardanti l'infiammazione pelvica ha mostrato che sia il lipopolisaccaride, sia il *tol-like receptor* 4 sono coinvolti nello sviluppo dell'EM ed inoltre, anche per i macrofagi è stato definito un ruolo centrale nella genesi dell'infiammazione pelvica (3). Infatti i macrofagi peritoneali interagiscono con estrogeni e progesterone partecipando alla genesi dell'infiammazione pelvica da soli o interagendo con il fattore di crescita epatocitario (HGF), il quale ha esso stesso un ruolo multiplo nell'EM (3).

Un crescente numero di evidenze supporta il coinvolgimento dell'infiammazione allergica nell'EM; infatti a livello delle lesioni endometriose sono state osservate sia invasione e degranolazione mastocitaria, sia proliferazione della componente interstiziale (14). Infine la presenza di tali mastociti attivati e in degranolazione all'interno delle strutture nervose pelviche può contribuire allo sviluppo del dolore e dell'iperalgia mediante effetti diretti sui nocicettori (14, 15).

Poiché l'EM tocca il 6-10% della popolazione generale femminile e la frequenza della malattia arriva al

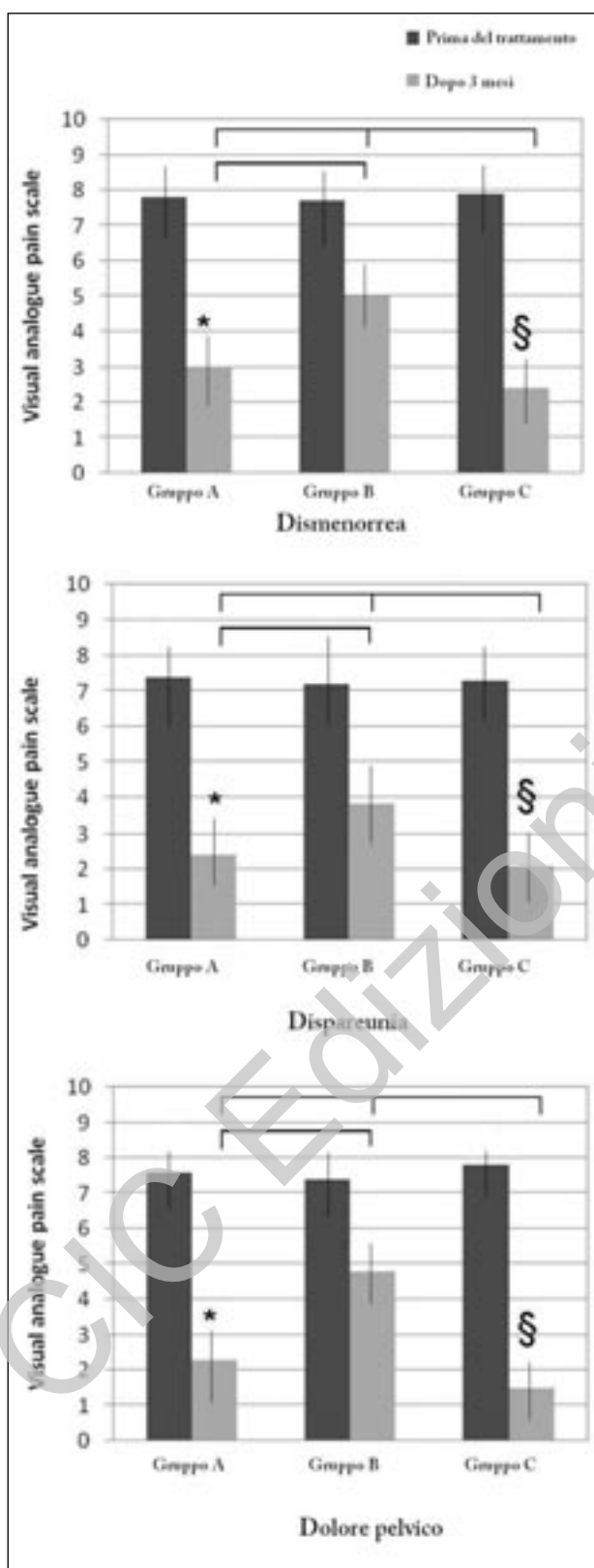


Fig. 1 - Punteggi per i sintomi del dolore in pazienti con endometriosi prima e dopo 3 mesi di terapia. I dati sono riportati come mediane e range. (* P<.001 vs. Gruppo B; § P<.001 vs. Gruppo A e Gruppo B)

35-50% nelle donne con dolore pelvico, è necessario sviluppare una terapia che sia quanto più individuale e personalizzata, considerando il problema nella sua interezza, al fine di migliorare la qualità della vita di ogni paziente (1, 16).

Sono stati dunque sviluppati numerosi approcci per il trattamento del dolore pelvico associato all'EM, quali: FANS, COC, danazolo, gestrinone, medrossiprogesterone acetato e agonisti del GnRH. È importante notare, però, che i FANS hanno importanti effetti collaterali come ulcere gastriche ed un effetto anti-ovulatorio, se assunti a metà del ciclo (1). Perciò, poiché è stato rilevato che la soppressione della funzione ovarica per più di 6 mesi riduce il dolore pelvico, tutti i farmaci sopra elencati sono ugualmente efficaci, ma i loro effetti collaterali e il loro costo differiscono alquanto (1). Infine le spirali medicate al levonorgestrel potrebbero risultare efficaci nel ridurre il dolore associato all'EM (1). In ultima analisi ed in casi selezionati secondo la severità della patologia bisogna considerare la terapia chirurgica, il cui gold standard è la contemporanea diagnosi e rimozione dell'EM, previo ottenimento di adeguato consenso informato preoperatorio (1).

Il nostro obiettivo è stato di trovare un approccio farmacologico in grado di ridurre il dolore pelvico associato all'EM, in grado di agire sui suoi principali aspetti patogenetici con scarsi effetti collaterali. A tal fine abbiamo utilizzato l'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina. L'N-palmitoiletanolamide (PEA), un analogo strutturale dell'anandamide, ha mostrato effetti anti-infiammatori, immunosoppressivi e analgesici (7), agendo come agonista endogeno del recettore tipo 1 dei cannabinoidi (CB1), e come ligando endogeno del *PPAR-alpha* (che è considerato il target molecolare responsabile degli effetti analgesici del PEA) (17). Il PEA è stato identificato circa 50 anni fa negli estratti lipidici di vari prodotti naturali, sebbene i suoi effetti siano stati stabiliti soltanto in seguito. Inoltre è stato dimostrato che il PEA è sintetizzato durante l'infiammazione e il danno tissutale, con numerosi effetti benefici quali la riduzione dell'infiammazione e del prurito, utili nel controllo del dolore neurogenico e neuropatico. Inoltre il PEA esplica anche un'azione locale di tipo autacoide, che regola l'attività mastocitaria e l'attivazione dei recettori dei cannabinoidi e dei vanilloidi TRPV1 (15-17). La transpolidatina, glucoside naturale del Resveratrolo, è una fitolessina naturale che viene ricavata da numerose varietà di piante, quali uva, fragole e pinoli, in grado di downregolare la risposta infiammatoria attraverso l'inibizione della sintesi e del rilascio di molecole proinfiammatorie, della degranolazione mastocitaria, della sintesi degli eicosanoidi, della iNOS e della cicloossigenasi-2 (COX-2) (8). Poiché, come già detto, le caratteristiche principali della patogenesi dell'EM includono immunità innata, stress ossidativo e presenza di masto-

citi attivati e in degranulazione all'interno delle strutture, che contribuiscono allo sviluppo del dolore e dell'iperalgia (3, 5, 6, 13), abbiamo deciso appunto di utilizzare l'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina, composti capaci di agire su tutti questi processi.

A conferma di tali azioni, i nostri dati hanno mostrato un marcato decremento del dolore pelvico dopo 3 mesi di trattamento con la suddetta associazione. Oltre a ciò, la N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina si è dimostrata più efficace del placebo nel controllo del dolore. Tuttavia anche il placebo ha mostrato una certa attività nella riduzione del dolore, ma tale capacità può essere spiegata mediante la ben conosciuta attivazione del sistema oppioide endogeno e il meno noto rilascio di dopamina endogena dallo striato (19, 20). D'altra parte, il Celecoxib è risultato più efficace nel controllo del dolore di entrambi gli altri presidi, e ciò a causa della forte inibizione dell'attivazione di COX - 2, e del conseguente blocco della sintesi di prostaglandine da parte delle cellule endometriosiche, a livello delle quali appunto COX - 2, presenta un'elevata concentrazione (21, 22, 23). Un altro punto da tenere in considerazione è il fatto che la stessa procedura chirurgica laparoscopica potrebbe aver determinato una riduzione del dolore pelvico. Ciò nonostante, tale riduzione, se presente, è molto bas-

sa, come dimostra la minore riduzione del dolore provocata dal placebo rispetto ai Gruppi A e C.

Pertanto, giacché l'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina è efficace nel management del dolore pelvico cronico associato all'EM senza effetti collaterali o interazioni significative, tale trattamento può essere usato anche in pazienti che non tollerano altre terapie, quali: pazienti con controindicazioni assolute all'uso di FANS, pazienti con patologie renali, gastriche e/o epatiche, pazienti non in grado di ricevere terapia ormonale, o pazienti per le quali si prospettano trattamenti a lunga durata (per esempio appunto quelle con dolore pelvico cronico EM correlato). Per di più non è stato descritto nella letteratura internazionale alcun effetto antiovulatorio dell'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina.

In conclusione possiamo asserire che l'associazione N-palmitoiletanolamide micronizzata e transpolidatina è efficace nel trattamento del dolore pelvico correlato all'EM, dopo laparoscopia; e inoltre tale associazione è sicura, scevra di effetti collaterali e può essere utilizzata in pazienti che non possono ricevere altri trattamenti. Infine, ulteriori studi sono necessari per replicare ed estendere tali risultati, e per definire un possibile ruolo di tale terapia nel trattamento prechirurgico del dolore pelvico associato all'EM.

Bibliografia

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2698-704. Epub 2005 Jun 24
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
3. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Reprod Immunol*. 2008 Nov;60(5):383-404.
4. Lopes P, Mensier A, Laurent FX, Besse O. Pelvic pain and endometriosis. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1995 Feb;90(2):77-83.
5. Milewski Ł, Barcz E, Dziunycz P, Radomski D, Kamiński P, Roszkowski P, Korczak-Kowalska G, Malejczyk J. Association of leptin with inflammatory cytokines and lymphocyte subpopulations in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2008 Oct;79(1):111-7. Epub 2008 Sep 23.
6. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noël JC. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1336-43. Epub 2006 Sep 27
7. Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S. Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J Biol Chem*. 2001 Sep 21;276(38):35552-7. Epub 2001 Jul 19.
8. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res*. 2005 May;49(5):405-30.
9. Fertil Steril. 1997 May;67(5):817-21. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996.
10. Ortiz DD. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician*. 2008 Jun 1;77(11):1535-42.
11. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007 Jul-Aug;13(4):395-404.
12. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006 Apr;32(2):162-70.
13. Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Creatas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Feb;25(2):75-81.
14. D'Cruz OJ, Uckun FM. Targeting mast cells in endometriosis with janus kinase 3 inhibitor, JANEX-1. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Aug;58(2):75-97.
15. PoliNeto OB, Filho AA, Rosa e Silva JC, Barbosa Hde F, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA. Increased capsaicin receptor TRPV1 in the peritoneum of women with chronic pelvic pain. *Clin J Pain*. 2009 Mar-Apr;25(3):218-22.
16. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J*. 2008 Sep-Oct;31(5):431-40.
17. D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, Esposito E, Raso GM, Cuzzocrea S, Lo Verme J, Piomelli D, Meli R, Calignano A. Acute intracerebroventricular administration of pal-

- mitoylethanolamide, an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Sep;322(3):1137-43. Epub 2007 Jun 12.)
18. Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. *Vet J.* 2007 Jan;173(1):21-30. Epub 2005 Dec 1
 19. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;(177):393-413. Placebo and endogenous mechanisms of analgesia. Benedetti F.
 20. De la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science.* 2001 Aug 10;293(5532):1164-6.
 21. Antoniou K, Malamas M, Drosos AA. Clinical pharmacology of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Aug;8(11):1719-32.
 22. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Gioffrè W, Mazzini M, Petraglia F. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Sep 10;116(1):100-2.
 23. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 2001 Mar;16(3):561-6.
-