



Boswellia serrata

FITOTERAPIA DEL DOLORE CRONICO

Il dolore è il sintomo più frequente per il quale i pazienti chiedono attenzione medica e quello cronico è un'importante comorbidità associata a condizioni patologiche gravi. Uno degli obiettivi primari della ricerca medica moderna è quello di identificare nuovi agenti terapeutici dotati di maggiore efficacia, minore incidenza di effetti collaterali e costi più contenuti. Diverse piante medicinali hanno mostrato la loro efficacia nel controllo delle forme di dolore cronico con maggiore incidenza, quali artrite, osteoartrite e artrite reumatoide, sia in studi preclinici che clinici.

* Nicoletta Galeotti

Tutti percepiamo dolore. Il dolore è una sensazione fisiologica fondamentale per il mantenimento dell'integrità dell'organismo che si attiva quando veniamo in contatto con uno stimolo potenzialmente lesivo allo scopo di generare una reazione di allontanamento dal pericolo. Esistono però delle condizioni in cui il dolore viene percepito in maniera particolarmente intensa e duratura, diventando una condizione patologica. Il dolore è il sintomo che più mina l'integrità fisica e psichica del paziente e più angoschia e preoccupa i suoi familiari, con un notevole impatto sulla qualità della vita.

La IASP (International Association for the Study of Pain) definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale (nocicezione) ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale". Questa definizione sancisce che il dolore non origina da componenti puramente sensoriali (nocicezione) legati al danno tissutale, ma è un complesso insieme di interazioni tra strutture nervose e non nervose (metaboliche, immunologiche, ecc.), che risente dell'influenza di fattori emozionali, quali attenzione, ansia, stress, suggestione, precedenti esperienze dolorose. I fattori esperienziali e affettivi fanno variare molto la percezione individuale del dolore rendendo ancora più complessa la sua gestione.

Classificazione del dolore

La corretta classificazione del dolore è essenziale ai fini di una terapia adeguata. Purtroppo, l'am-

pio spettro di sindromi dolorose che si osserva nella pratica clinica non sempre consente una diagnosi certa. Attualmente il dolore viene classificato clinicamente in base a tre aspetti principali: durata, origine, intensità¹

Classificazione in base all'origine

Dolore nocicettivo: è causato da un danno tissutale al di fuori del sistema somatosensoriale. Origina dalla stimolazione dei nocicettori periferici da parte di stimoli di elevata intensità (sopra la soglia), quali temperatura (caldo-freddo), vibrazione, stimoli tensivi, mediatori del processo flogistico, oppure traumi, come per esempio un intervento chirurgico. In base alla localizzazione dei nocicettori stimolati, può essere suddiviso in dolore somatico e dolore viscerale.

Dolore infiammatorio: è causato dalla sensibilizzazione dei nocicettori periferici da parte di un'elevata varietà di mediatori dell'infiammazione, quali chemochine, citochine, prostaglandine, e da fattori di crescita neuronali che rispondono a stimoli di bassa intensità (sotto la soglia). È caratterizzato da dolore spontaneo e ipersensibilità al dolore in risposta all'infiammazione e al danno tissutale.

Dolore neuropatico: in cui vi sono alterazioni o lesioni croniche a livello del sistema somatosensoriale periferico (dolore neuropatico periferico) o centrale (dolore neuropatico centrale). Cause di dolore neuropatico periferico sono per esempio traumi o fenomeni compressivi sui nervi (es. sindrome del tunnel carpale), infezioni virali o diabete. Può anche manifestarsi come effetto collaterale di terapie con sostanza ad attività neurotossica, quali alcuni antitumorali e antivirali. Il dolore neuropatico centrale può essere causato da lesioni del midollo spinale, sclerosi multipla, stroke. Questi pazienti riportano dolore

estremo provocato da uno stimolo che normalmente non provoca dolore (es: sfiorare delicatamente provoca una reazione dolorosa intensa), fenomeno denominato allodinia, e una risposta dolorosa amplificata rispetto a uno stimolo doloroso tattile o termico lieve, noto come iperalgesia. I comuni farmaci analgesici sono scarsamente efficaci nel controllare questa tipologia di dolore.

Classificazione in base all'intensità

L'intensità del dolore è un parametro fondamentale per una corretta valutazione del dolore ed è indispensabile per una scelta farmacologica appropriata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito una scala graduata (da 1 a 10) di classificazione del dolore in base all'intensità tramite la quale il dolore si suddivide in 3 tipologie:

Grado I: lieve, scala da 1 a 3

Grado II: moderato, scala da 4 a 6

Grado III: grave, scala da 7 a 10

Classificazione del dolore in base alla durata

Dolore transitorio: causato dall'attivazione dei nocicettori senza provocare danno tissutale. Il dolore scompare alla cessazione dello stimolo e rappresenta il no-

stro sistema di "allarme" contro stimoli potenzialmente dannosi per il nostro organismo.

Dolore acuto: è un dolore nocicettivo di breve durata in cui si ha una fisiologica attivazione dei nocicettori per una causa esterna o interna. Si ha un danno tissutale e il dolore scompare alla riparazione del danno (es.: lesioni, interventi chirurgici). Attualmente le opzioni terapeutiche a disposizione per il controllo del dolore acuto sono molteplici ed efficaci.

Dolore persistente: la permanenza dello stimolo nocicettivo rende il dolore persistente. Quindi, il dolore acuto, se non gestito correttamente, può diventare dolore persistente.

Dolore cronico: si definisce come dolore che persiste per più di tre mesi e rappresenta una condizione patologica complessa. È un dolore associato a una importante componente emozionale e implica profonde modificazioni della personalità e dello stile di vita del paziente. Generalmente accompagna malattie ad andamento cronico, quali patologie reumatiche, ossee, oncologiche, metaboliche. È un dolore difficile da curare e spesso richiede interventi terapeutici multidisciplinari.

L'eziologia del dolore cronico può essere varia. Può essere un dolore

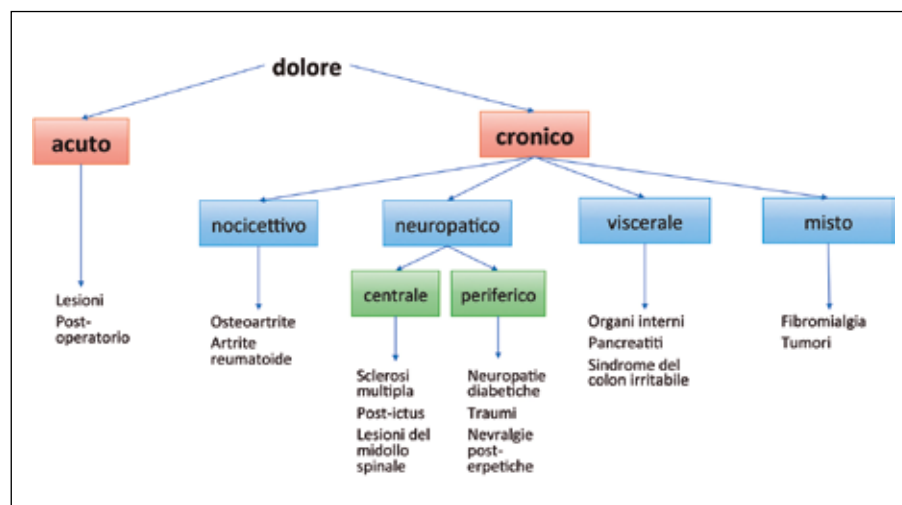


Figura 1. Classificazione del dolore in base alla durata



Foto di Olga Ernst & Hp. Baumeler

Arpagophytum procumbens

di tipo nocicettivo, generalmente rappresentato da patologie infiammatorie croniche (osteoartrite, artrite reumatoide), neuropatico centrale o periferico, viscerale (lesioni a organi interni, pancreatite, sindrome del colon irritabile) o misto (dolore oncologico, fibromialgia). Le cause che possono determinare dolore cronico sono molteplici, la più comune è l'osteoartrite/artrite (42% dei casi), seguita da patologie tumorali, disturbi del disco intervertebrale, fratture, cefalee, neuropatie, sclerosi multipla, diabete (Figura 1).

Epidemiologia del dolore cronico

Il dolore cronico è sicuramente un'importante comorbidità associata a condizioni patologiche gravi, ma il suo contributo negativo sulla salute pubblica va ben oltre. Il dolore cronico non è, infatti, solo una semplice comorbidità, ma è ora riconosciuto come condizione a sé stante, con definizioni e tassonomia². A oggi, è però difficile definire l'epidemiologia del dolore a causa della natura soggettiva dei sintomi e della mancanza di consenso sui criteri diagnostici. Anche se è difficile definire la reale portata del dolore cronico, gli studi epidemiologici più attendibili asseriscono che oltre il 20% della popolazione europea adulta soffre di dolore cronico di cui il 66% soffre di dolore di intensità moderata e il 34% di dolore grave. Tra questi il 46% soffre di dolore costante e il 54% di dolore intermittente. Si ha una lieve prevalenza femminile e un'età media di circa 48 anni. La durata del dolore è stimabile in circa 8 anni e il 21% dei soggetti ha anche una diagnosi di depressione. Un italiano su quattro soffre di dolore cronico, di cui il 43% soffre di dolore grave. Questo colloca l'Italia ai primi posti in Europa, preceduta solamente da Norvegia (30%) e Polonia (27%) (Figura 2).



Zingiber officinale

Foto di Bahamut Cha



Boswellia serrata

Dinesh Valke

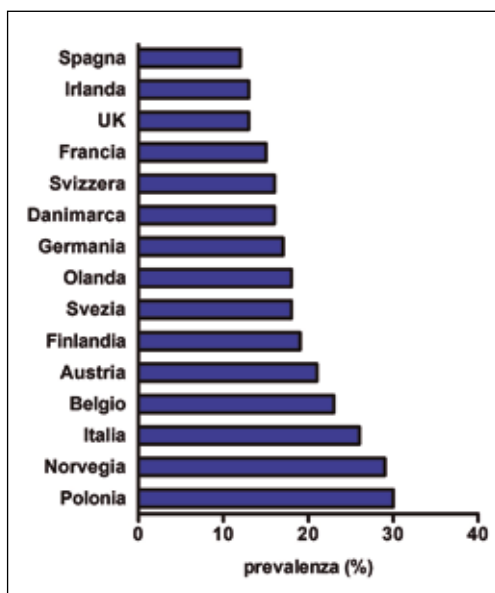


Figura 2. Prevalenza del dolore cronico in Europa

Queste stime, paradossalmente, sono destinate ad aumentare in relazione al miglioramento della qualità della vita. Infatti, il prolungamento delle aspettative di vita e la maggiore sopravvivenza a patologie gravi quali tumori, patologie neurodegenerative e diabete, ha portato a una maggiore incidenza e durata del dolore cronico³.

Questa condizione sta diventando anche un crescente problema socio-economico⁴⁻⁶. Negli USA il dolore cronico affligge più di 100 milioni di persone, con un costo in trattamento sanitario e perdita di produttività per assenze dal lavoro di circa 600 miliardi di dollari, cifra che supera il costo di patologie gravi quali disturbi cardiovascolari (309 miliardi), tumori (243 miliardi) e diabete (188 miliardi), considerate complessivamente. Nei Paesi europei la situazione è simile. Quasi 50 milioni di persone lamentano dolore, di cui 11,2 milioni presentano dolore grave che causa una riduzione della capacità lavorativa sul posto di lavoro, assenza anche prolungata oppure abbandono del lavoro, con un costo stimato di circa 200 miliardi di euro.

Inadeguatezza nella gestione del dolore cronico

Il dolore è il sintomo più frequente per cui i pazienti chiedono attenzione medica. Accompagna molte patologie che si incontrano quotidianamente nella pratica medica e circa il 25% della popolazione prova dolore ogni giorno. La gestione del dolore rappresenta quindi un problema di salute pubblica globale e una causa primaria di disabilità nel mondo. Le attuali terapie antalgiche sono in grado di controllare adeguatamente il dolore acuto. Purtroppo, nonostante l'elevata disponibilità di farmaci analgesici, la farmacoterapia del dolore cronico non sempre risulta pienamente efficace ed è spesso accompagnata dall'insorgenza di importanti effetti collaterali. Inoltre, la somministrazione quotidiana di farmaci porta a una riduzione dell'effetto analgesico nel tempo che richiede l'aumento delle dosi somministrate e, di conseguenza, all'aggravarsi degli eventi avversi. Uno degli obiettivi primari della ricerca medica moderna è quello di identifi-

care nuovi agenti terapeutici dotati di maggiore efficacia, minore incidenza di effetti collaterali e costi più contenuti.

FITOTERAPIA DEL DOLORE

Un numero sempre maggiore di pazienti si affida alla medicina complementare o alternativa per il controllo del dolore e i rimedi fitoterapici rappresentano una delle strategie più efficaci. L'uso delle piante medicinali come trattamenti analgesici nella medicina popolare è una tradizione antichissima. Basti pensare che le prime testimonianze sull'uso dell'oppio come analgesico risalgono a oltre 7000 anni fa. Con l'avvento della chimica farmaceutica nel XIX secolo, l'uso dei rimedi naturali è caduto in declino, ma attualmente si sta osservando un rinnovato e crescente interesse verso la fitoterapia. Stime indicano che oltre 70.000 specie botaniche sono usate nella etnomedicina nel mondo e secondo l'OMS, circa l'80% della popolazione mondiale usa fitomedicamenti sia per disturbi minori che per

PIANTE MEDICINALI EFFICACI NELL'OSTEOARTRITE E NELL'ARTRITE REUMATOIDE	
PIANTE	COSTITUENTI ATTIVI
<i>Arnica montana</i>	Fenoli, flavonoidi
<i>Boswellia spp.</i>	Acidi boswellici
<i>Curcuma longa</i>	Curcuminoidi
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Glicosidi iridoidi
<i>Withania somnifera</i>	Withaferin A
<i>Zingiber officinale</i>	Gingeroli, shogaoli
<i>Equisetum arvense</i>	Acido kinurenico
<i>Panax notoginseng</i>	Saponine
<i>Salix spp.</i>	Salicina, polifenoli, flavonoidi
<i>Symphytum officinalis</i>	Acido rosmarinico, glicopeptidi

Tabella 1. Piante medicinali efficaci nell'osteoartrite e nell'artrite reumatoide

patologie maggiori. Questo fenomeno si verifica ampiamente nei paesi in via di sviluppo in cui la mancanza di risorse rende bassa la disponibilità di farmaci di sintesi. Particolarmente interessante, invece, è il crescente aumento del consumo di medicinali di origine naturale che si sta verificando negli ultimi anni nei paesi industrializzati. La fitomedicina, ritenuta generalmente più sicura della medicina convenzionale, è molto apprezzata nella gestione del dolore cronico, in particolare da pazienti che non tollerano gli eventi avversi dell'analgesia farmacologica a lungo termine.

Numerosi rimedi fitoterapici si sono mostrati efficaci nel controllo delle forme di dolore cronico con maggiore incidenza, quali artrite, osteoartrite e artrite reumatoide, sia in studi preclinici che clinici (Tabella 1).

Arnica montana

Arnica montana è stata usata per secoli nell'erboristeria tradizionale come rimedio per contusioni, ferite, reumatismi e infiammazioni, ed è uno dei rimedi naturali più spesso usati per le condizioni reumatologiche. I fiori della pianta sono usati come antiflogistici, antinfiammatori, immunomodulatori, antireumatici e analgesici⁷.

Efficacia

L'Arnica ha un notevole potenziale antinfiammatorio. Uno studio clinico effettuato su 204 pazienti con osteoartrite delle mani ha confrontato l'efficacia di un'applicazione topica, tre volte al giorno, di un gel contenente una tintura di *Arnica montana* con quella di un gel contenente ibuprofene. Il trattamento con gel di Arnica, applicato per un periodo di tre settimane, ha migliorato la capacità funzionale delle mani, ridotto la rigidità mattutina e l'intensità del dolore con efficacia paragonabile al gel di ibuprofene. Il numero di eventi avversi è risultato paragonabile nei due trattamenti.



Picasso - *Scienza e carità*, 1897

Meccanismo d'azione

Un aspetto interessante dell'Arnica è il meccanismo molecolare con cui esplica l'azione antinfiammatoria. La sua azione differisce da quella dei FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), farmaci comunemente utilizzati nell'osteoartrite. I lattoni sesquiterpenici presenti nei fiori di Arnica, di cui il principale è elenalina, attraversano facilmente la pelle e riducono significativamente l'infiammazione mediata da NF- κ B, fattore di trascrizione che promuove la trascrizione di geni pro-infiammatori. Questo particolare meccanismo rende i preparati a base di arnica particolarmente utili nei pazienti che non rispondono adeguatamente oppure non tollerano terapie con i FANS.

Tossicità

L'Arnica non può essere utilizzata per via orale nei dosaggi e nelle formulazioni tipiche della fitoterapia a seguito della sua tossicità sistemica. Si consiglia un uso topico solo sulla cute integra. Per questo motivo *Arnica montana* viene preparata in formulazioni omeopatiche

che per consentirne un uso sicuro sia orale che topico. L'uso a breve termine del gel all'Arnica presenta un profilo di eventi avversi simile, ma non migliore, di un gel contenente FANS.

Boswellia spp.

Il genere *Boswellia* comprende oltre 700 specie di piante tropicali, alcune delle quali forniscono resine aromatiche note con il nome di incenso. L'essudato resinoso ottenuto da *Boswellia serrata*, chiamato anche incenso indiano o Salai Guggul, è un elemento fondamentale della medicina Ayurvedica in India, usato da secoli come rimedio per il trattamento di malattie infiammatorie croniche dolorose⁸.

Efficacia

Preparati a base di *Boswellia serrata* mostrano effetti benefici nel trattamento dell'osteoartrite, in particolare a livello del ginocchio e della mano. Apprezzata è anche la sua attività analgesica e la sua capacità di rallentare l'erosione delle superfici articolari nelle artropatie. Una combinazione di

Curcuma longa e *Boswellia serrata* si è dimostrata molto efficace nei pazienti con osteoartrite, con attività superiore a celecoxib (un inibitore selettivo della COX-2). La *Boswellia* però non può essere usata come rimedio d'emergenza e la sua assunzione deve essere inquadrata all'interno di una cura prolungata nel tempo. La droga infatti riduce l'incidenza e l'intensità degli attacchi, ma la sua assunzione deve essere continuativa e regolare.

Meccanismo d'azione

Negli ultimi 40 anni la *Boswellia* è stato oggetto di numerosi studi scientifici che ne hanno identificato i componenti in grado di esercitare l'attività antinfiammatoria e di ridurre il dolore articolare. I suoi effetti sono da attribuire principalmente agli acidi boswellici, una famiglia di triterpeni pentaciclici, tra cui i principali sono l'acido β -boswellico e l'acido 3-acetil-11-cheto- β -boswellico. Tali principi attivi esercitano attività antinfiammatoria e immunomodulatrice tramite l'inibizione

della lipossigenasi-5, che porta all'inibizione della sintesi di leucotrieni. Recentemente sono stati anche osservati altri meccanismi come la soppressione dell'attivazione di NF- κ B e la riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie⁹.

Modalità d'uso

Si usa come estratto standardizzato in 80-100 mg di acido boswellico, somministrato per 120 giorni in forme di infiammazione articolare, soprattutto osteoartrite. Grazie alla capacità di promuovere anche un effetto immunomodulatore, preparati a base di *Boswellia serrata* esercitano effetti benefici anche nell'artrite reumatoide. Un particolare vantaggio di questo fitomedicamento è dato dal fatto che i suoi componenti migliorano memoria e apprendimento, risultando particolarmente utili nelle forme dolorose croniche dell'anziano con deficit mnemonici.

Tossicità

Risulta essere molto ben tollerata. Non sono stati osservati eventi avversi gravi fino a 6 mesi

di trattamento orale, a supporto della sicurezza farmacologica di *Boswellia serrata*. Anche l'uso topico è sicuro fino a 30 giorni di applicazione

Harpagophytum procumbens

Harpagophytum procumbens, noto come Artiglio del diavolo¹⁰, cresce spontaneamente in Namibia, Botswana, Sudafrica, Angola e, in misura minore, Zambia, Zimbabwe e Mozambico. Predilige aree con scarse precipitazioni come i terreni di sabbia rossa del deserto del Kalahari. È un'importante pianta nella medicina tradizionale delle regioni africane, ma attualmente il suo impiego si è esteso anche ai paesi occidentali diventando una significativa fonte di reddito nazionale per la Namibia.

Efficacia

L'Artiglio del diavolo viene utilizzato per un'ampia varietà di condizioni sotto forma di infusi, decotti, tinture, polveri ed estratti, ma il suo impiego più comune



Fiori di curcuma

è l'uso topico per il trattamento dell'artrite e del dolore associato. Diversi studi clinici hanno validato l'efficacia dell'Artiglio del diavolo come antinfiammatorio e analgesico in varie forme di dolore infiammatorio e come agente antireumatico. Diversi studi clinici sull'uomo hanno dimostrato che estratti di radice di Artiglio del diavolo (equivalenti a 50-100 mg di arpagoside al giorno), somministrati per un periodo variabile tra 8 e 16 settimane, hanno migliorato significativamente il quadro clinico di soggetti con osteoartrosi del ginocchio e dell'anca in termini di dolore e limitazione del movimento. L'efficacia sia nell'osteoartrite che nell'artrite reumatoide si è mostrata simile a 12.5 mg di rofecoxib, farmaco di prima linea in queste condizioni patologiche.

All'Artiglio del diavolo sono attribuite anche proprietà ipocolesterolemizzanti e ipouricemizzanti date dalla presenza di molti principi amari, capaci di stimolare la produzione dei succhi gastrici e della bile. Questa proprietà lo rende utile in caso di gotta.

Meccanismo d'azione

L'attività dell'Artiglio del diavolo è principalmente dovuta alla presenza di iridoidi, di cui il componente principale è l'arpagoside. Il meccanismo d'azione è simile a quello dei FANS e si ipotizza che l'efficacia dell'artiglio del diavolo nel ridurre il dolore e l'infiammazione associati all'artrite reumatoide e all'osteoartrite possa essere dovuta dalla sua capacità di bloccare la produzione di mediatori pro-infiammatori.

Modalità d'uso

Uso interno: si trova in commercio sotto forma di tintura madre, capsule o compresse per il trattamento dell'osteoartrite e dell'artrite reumatoide. La sua assunzione deve essere effettuata sotto stretto controllo medico e in genere il trattamento non deve essere prolungato, ma al massimo di 1 o 2 settimane.

Uso esterno: pomate e gel a base di artiglio del diavolo sono indicate in tutte le forme di infiammazione articolare.

Tossicità

L'Artiglio del diavolo, oltre all'azione antinfiammatoria e analgesica, può produrre numerosi effetti biologici alcuni dei quali rappresentano importanti controindicazioni o effetti collaterali. I principi amari contenuti della radice di Artiglio del diavolo stimolano la produzione di succhi gastrici. Tale caratteristica rende i rimedi erboristici a base di artiglio del diavolo controindicati in caso di gastrite, ulcere gastriche o duodenali, e durante l'assunzione di altri antinfiammatori di sintesi, perché aumenterebbe gli effetti gastrolesivi dei farmaci assunti.

Questo rimedio ha un effetto ipoglicemizzante e se ne sconsiglia l'uso a soggetti affetti da diabete che già assumono farmaci ad attività ipoglicemizzante.

Studi preclinici hanno mostrato che l'artiglio del diavolo può produrre un effetto inotropo negativo e alterazione del ritmo cardiaco. Anche se gli effetti cardiovascolari sembrano improbabili nei regimi terapeutici indicati, se ne sconsiglia l'uso nei pazienti cardiopatici.

È un inibitore enzimatico del citocromo P450 e deve essere usata particolare cautela nell'impiego e nel dosaggio di eventuali farmaci assunti in co-somministrazione.

Withania somnifera

Withania somnifera, chiamata anche "ginseng indiano", piccolo arbusto originario dell'India e dell'Africa, è un potente antinfiammatorio e anti-osteoartrite molto utilizzato nella medicina Ayurvedica. La *Withania* contiene un ampio spettro di costituenti fitochimici che gli conferiscono molteplici attività biologiche. Oltre all'azione antinfiammatoria, ha dimostrato proprietà antimicrobiche, antitumorali, antistress,

neuroprotettive, cardioprotettive, antidiabetiche, antiossidanti¹¹.

Efficacia

L'attività antinfiammatoria, analgesica e antireumatica è confermata da un recente studio clinico in cui un estratto standardizzato di radici e foglie di *Withania* (125-250 mg), somministrato per 12 settimane, ha ridotto significativamente dolore e disabilità in pazienti con osteoartrite al ginocchio.

Meccanismo d'azione

La *Withania* riduce la sintesi di citochine pro-infiammatorie e l'attivazione di NF-kB. I suoi principi attivi sono alcaloidi (*withanina*) e lattoni steroidei (*withaferina*, *withanolidi*). Il costituente più attivo è la *Withaferina-A* che possiede anche attività di immunomodulatore.

Modalità d'uso

Si usa generalmente nell'osteoartrite e nelle forme infiammatorie articolari.

Tossicità

La *Withania* è molto ben tollerata.

Curcuma longa

Curcuma longa è una pianta originaria dell'Asia meridionale, ampiamente utilizzata come spezia (ingrediente principale del curry) e usata da migliaia di anni come medicamento per i disturbi digestivi nella Medicina Tradizionale Cinese e nella medicina Ayurvedica. Alla *Curcuma* sono attribuite numerose altre attività, tra cui anche azioni analgesiche e antinfiammatorie¹².

Efficacia

Patologie infiammatorie: la *curcuma* produce numerosi effetti biologici, ma principalmente svolge azione antinfiammatoria, antiossidante, immunostimolante. Numerosi studi clinici hanno mostrato un'ottima azione analgesica della *Curcuma* in caso di dolori muscolo scheletrici, osteoartrite e artrite reumatoide.

Dolore neuropatico: uno degli aspetti più interessanti della *Curcuma* è la sua capacità di control-

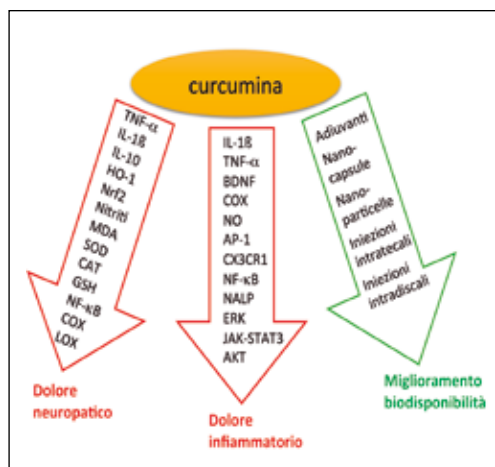


Figura 3. Rappresentazione schematica dei meccanismi dell'attività analgesica della curcumina e delle strategie per aumentarne la biodisponibilità.

lare varie forme di dolore neuropatico, tipologia di dolore molto intenso e scarsamente responsivo alle terapie analgesiche convenzionali. La Curcumina si è mostrata efficace nel dolore associato a neuropatie diabetiche e alcoliche, lesioni del midollo spinale, neuropatie da chemioterapici.

Disturbi del tono dell'umore collegati a dolore cronico:

la relazione clinica tra dolore e depressione è stata riconosciuta da tempo. Circa il 70% dei pazienti con dolore cronico soffre di depressione¹³ e, in particolare, risultano più vulnerabili allo sviluppo di depressione maggiore. Questi pazienti necessitano quindi di farmaci analgesici per il controllo del dolore cronico e di farmaci antidepressivi per il controllo dei disturbi dell'umore, aumentando l'incidenza di effetti collaterali. La Curcumina, oltre alla buona azione analgesica, si è mostrata efficace anche nel controllo della depressione maggiore e di altri disturbi neurologici, rappresentando una terapia in grado di alleviare non solo i sintomi algici, ma anche i disturbi dell'umore associati al dolore.

Meccanismo d'azione

I principi attivi della Curcumina sono ricavati dal rizoma giallo e sono: olio volatile, chetoni,

pigmenti, proteine. Tra questi la curcumina rappresenta il componente più efficace e più studiato¹⁴. Tramite numerosi meccanismi è in grado di controllare efficacemente sia il dolore infiammatorio che neuropatico (Figura 3), ma il suo limite principale è la bassa biodisponibilità che richiede vie di somministrazioni invasive. Attualmente sono in studio interventi che migliorino la sua solubilità in acqua, quali l'uso di adiuvanti, nanocapsule o nanoparticelle, di cui ancora non è stata validata l'efficacia e la sicurezza.

Modalità d'uso

Come analgesico in neuropatie periferiche e centrali (neuropatia diabetica, lesioni del midollo spinale) e in patologie infiammatorie articolari.

Tossicità

La Curcumina è molto ben tollerata¹⁵ e la Food and Drug Administration (FDA) ha sancito che la curcumina appartiene alla categoria dei GRAS (*Generally Recognized As Safe*).

Oltre a queste piante ampiamente utilizzate per le loro valide attività antinfiammatorie e antidolorifiche, la ricerca si sta orientando anche su alcune altre piante che presentano interessanti potenzialità terapeutiche rispetto al dolore cronico.

Zingiber officinale

Zingiber officinale, comunemente noto come zenzero, è una pianta appartenente alla famiglia delle Zingiberaceae (stessa famiglia della Curcumina), il cui rizoma è ampiamente utilizzato come spezia. Lo zenzero è anche impiegato nella medicina tradizionale da oltre 2000 anni. Gli sono attribuite importanti proprietà antiemetiche per cui è prevalentemente usati nei disturbi gastrici. Sono inoltre riportate in etnofarmacologia proprietà antinfiammatorie, analgesiche, immunomodulatorie, antiossi-

danti, antimicrobiche e antivirali¹⁶. Tra queste, l'attività antinfiammatoria è stata ampiamente confermata da studi preclinici ed effetti benefici sono stati osservati anche clinicamente in pazienti con osteoartrite e artrite reumatoide¹⁷.

Lo zenzero contiene oltre 400 costituenti quali gingeroli, shogaoli, beta-carotene, capsaicina, acido caffeico, curcumina e salicilato. Tra questi, gingeroli e shogaoli hanno mostrato marcate proprietà antinfiammatorie tramite l'inibizione della sintesi di leucotrieni, interleuchine, TNFalfa e inibizione di COX-1 e COX-2. Nonostante la similitudine con la Curcumina nella composizione chimica dei fitocostituenti, uno dei principali vantaggi dello Zenzero è la sua elevata biodisponibilità dopo somministrazione orale, rappresentando un'interessante prospettiva per il controllo del dolore infiammatorio cronico. Inoltre ha un'ottima tollerabilità anche a dosaggi elevati.

Hypericum perforatum

L'iperico (*Hypericum perforatum*), comunemente chiamato erba di San Giovanni, è stato una delle piante medicinali più importanti e meglio studiate negli ultimi due decenni come fitomedicamento nei disturbi depressivi¹⁸. L'azione antidepressiva è dovuta alla presenza di due importanti costituenti che si trovano nelle sommità fiorite, ipericina e iperforina. La sua buona efficacia associata a un ottimo profilo di tollerabilità ha fatto sì che, negli ultimi anni, il consumo di prodotti a base di Iperico sia aumentato in maniera esponenziale rendendolo attualmente una delle piante medicinali più consumate al mondo.

L'Iperico è stato usato fin dall'antichità per curare disturbi di varia natura, che vanno dai morsi di serpente ai disturbi intestinali. Negli ultimi anni, nu-

merosi studi clinici e preclinici hanno confermato che l'Iperico possiede importanti attività che si aggiungono alla ben nota azione antidepressiva, come per esempio attività antinfiammatoria, antivirale, antimicrobica e cicatrizzante. Uno degli effetti dell'Iperico descritti più recentemente è la sua efficacia antalgica in condizioni di dolore neuropatico¹⁹. Va sottolineato però che l'attività analgesica e l'attività antidepressiva sono due eventi separati che coinvolgono meccanismi d'azione diversi e si manifestano a dosaggi diversi. Infatti l'analgesia si osserva a dosi 10-30 volte inferiori rispetto a quelle necessarie per modulare il tono dell'umore. Inoltre, le attività farmacologiche dell'Iperico seguono un andamento a campana, caratterizzato da un picco di attività seguito da progressiva riduzione dell'efficacia all'aumentare delle dosi fino alla totale scomparsa dell'effetto. Questa proprietà fa sì che l'azione analgesica e antidepressiva non si manifestino contemporaneamente in quanto l'effetto analgesico risulta ormai esaurito alle dosi antidepressive. L'Iperico a basse dosi si è anche dimostrato in grado di potenziare l'azione analgesica della morfina e di ritardare l'insorgenza della tolleranza da oppioidi.

Nonostante l'Iperico abbia un ottimo profilo di tollerabilità, va ricordato che l'iperforina è un potente induttore enzimatico²⁰. L'uso di questo fitomedicamento alle dosi antidepressive porta a un più rapido metabolismo di farmaci co-somministrati che possono ridurre o perdere la loro efficacia. Le dosi di Iperico attive come analgesico hanno un contenuto di iperforina non sufficiente a indurre induzione enzimatica, rappresentando un importante vantaggio clinico. Inoltre l'efficacia nel controllo del dolore neuropatico risiede nell'ipericina, e questo potrebbe

consentire di usare efficacemente come analgesici anche estratti privi di iperforina.

Lavandula angustifolia

Lavandula angustifolia (Lavanda) è ben nota e apprezzata dall'industria cosmetica e alimentare per il suo aroma, ma è molto apprezzata anche come erba medicinale.

L'olio essenziale di Lavanda ha una lunga storia di uso medicinale come terapia antidepressiva, ansiolitica, sedativa e calmante, proprietà che sono state confermate da recenti studi preclinici e clinici. La Lavanda è anche impiegata in molti paesi come terapia complementare per condizio-

ni dolorose, prevalentemente in aromaterapia.

Il massaggio o l'inalazione dell'olio essenziale di lavanda produce sollievo dal dolore in pazienti con diversi tipi di dolore acuto e in disturbi infiammatori cronici come l'artrosi.

Di particolare interesse sono i risultati di recentissimi studi preclinici, che hanno mostrato la capacità della Lavanda di alleviare il dolore neuropatico allo stesso dosaggio a cui produce azione ansiolitica e antidepressiva²¹. A parità di intensità di dolore, i pazienti che soffrono di dolore neuropatico hanno una qualità della vita significativamente inferiore a pazienti con altre forme di dolore



Withania somnifera

Foto di B. Agostinelli

cronico, a seguito dell'insorgenza di numerose comorbidità. Poiché ansia e depressione sono tra i sintomi più frequenti nelle neuropatie, l'induzione di un'attività antidepressiva e ansiolitica, unitamente all'attività analgesica, potrebbe migliorare le condizioni generali dei pazienti e produrre importanti benefici clinici. La Lavanda rappresenta un'interessante prospettiva soprattutto in quei pazienti in cui ansia e depressione associata al dolore sono particolarmente invalidanti.

Conclusioni

I trattamenti convenzionali per il dolore cronico sono spesso meno efficaci di quanto i pazienti necessiterebbero. Inoltre, le terapie a lungo termine richieste sono frequentemente associate all'insorgenza di pesanti eventi avversi. Pazienti che non riescono a tollerare gli effetti collaterali dei farmaci analgesici o che considerano queste terapie non sufficientemente efficaci, hanno una crescente esigenza di affidarsi a terapie alternative. Negli ultimi decenni un'intensa ricerca scientifica ha validato l'efficacia analgesica di moltissime piante medicinali usate nella medicina tradizionale.

Un numero sempre maggiore di principi attivi è stato isolato, portando all'identificazione di nuove classi di composti e nuovi meccanismi d'azione. Le piante medicinali descritte nella letteratura etnobotanica e etnofarmacologica rappresentano non solo validi interventi terapeutici nella gestione del dolore, ma anche nuovi approcci estremamente utili nella definizione dell'eziopatologia del dolore cronico e nell'identificazione di target terapeutici innovativi.

*** UNIVERSITÀ DI FIRENZE**

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Sez. di Farmacologia e Tossicologia

Bibliografia

1. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T10-20. doi:10.1016/j.jpain.2015.08.010
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the IASP Taxonomy. *Pain Suppl*. 1986;3:S1-226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3461421>. Accessed September 27, 2019.
3. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):139-147. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.010
4. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770. doi:10.1186/1471-2458-11-770
5. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715-724. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009
6. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13-18. doi:10.1093/bja/aet123
7. Kriplani P, Guarve K, Baghael US. *Arnica montana* L. - a plant of healing: review. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(8):925-945. doi:10.1111/jphp.12724
8. Ernst E. Frankincense: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2813. doi:10.1136/bmj.a2813
9. Ammon HPT. Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 928. Springer New York LLC; 2016:291-327. doi:10.1007/978-3-319-41334-1_13
10. Mnewangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's Claw - A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *J Ethnopharmacol*. 2012;143(3):755-771. doi:10.1016/j.jep.2012.08.013
11. Dar NJ, Hamid A, Ahmad M. Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(23):4445-4460. doi:10.1007/s00018-015-2012-1
12. Ayati Z, Ramezani M, Amiri MS, et al. Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of *Curcuma* spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (*C. longa* and *C. zedoaria*): A Review. *Curr Pharm Des*. 2019;25(8):871-935. doi:10.2174/1381612825666190402163940
13. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-2445. doi:10.1001/archinte.163.20.2433
14. Sun J, Chen F, Braun C, et al. Role of curcumin in the management of pathological pain. *Phytomedicine*. 2018;48:129-140. doi:10.1016/j.phymed.2018.04.045
15. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res*. 2018;32(6):985-995. doi:10.1002/ptr.6054
16. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Salehi B, et al. Plants of the genus zingiber as a source of bioactive phytochemicals: From tradition to pharmacy. *Molecules*. 2017;22(12). doi:10.3390/molecules22122145
17. Terry R, Posadzki P, Watson LK, Ernst E. The use of ginger (*Zingiber officinale*) for the treatment of pain: a systematic review of clinical trials. *Pain Med*. 2011;12(12):1808-1818. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01261.x
18. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:211-221. doi:10.1016/j.jad.2016.12.048
19. Galeotti N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J Ethnopharmacol*. 2017;200:136-146. doi:10.1016/j.jep.2017.02.016
20. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): An update on clinical observations. *AAPS J*. 2009;11(4):710-727. doi:10.1208/s12248-009-9146-8
21. Sanna MD, Les F, Lopez V, Galeotti N. Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) Essential Oil Alleviates Neuropathic Pain in Mice With Spared Nerve Injury. *Front Pharmacol*. 2019;10:472. doi:10.3389/fphar.2019.00472