



a cura di Marco Angarano

Mal di testa, cefalea, emicrania, termini associati a episodi dolorosi che possono presentarsi in maniera transitoria o essere di natura cronica, scatenati da innumerevoli e differenti fattori. Nelle pagine precedenti abbiamo visto alcune strategie terapeutiche e alimentari utili per contrastare e prevenire questi disturbi; gettiamo ora uno sguardo alla letteratura scientifica internazionale, presentando alcuni lavori recenti che si sono occupati di questo problema, il quale a volte può essere addirittura invalidante: di grande importanza è l'analisi delle cause predisponenti, che possono essere fisiologiche, per esempio l'obesità, oppure legate a difficoltà di tipo comportamentale ed emozionale, come evidenziato da uno studio condotto in Italia su bambini e adolescenti. Interessanti poi le prospettive offerte da piante utilizzate tradizionalmente come analgesici in Sud America e in India, Lippia alba e Drymaria quercifolia, e pure quelle di una formulazione fitoterapica cinese, senza trascurare le potenzialità dell'agopuntura, il cui uso per alleviare il dolore nei pazienti dei reparti di pronto soccorso di alcuni ospedali australiani è attualmente in fase di sperimentazione.

**L**obesità può essere considerata la più grande epidemia dei tempi moderni. Sebbene non sia considerata un fattore di rischio per l'emicrania, è comunque associata a un aumento della sua frequenza e dell'intensità (Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and Chronic Daily Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2011 Nov 11. [Epub ahead of print]). **L'obesità è anche un fattore di comorbidità con la cefalea cronica quotidiana** ed è un fattore di rischio per la cronicizzazione dell'emicrania episodica negli adulti e nei bambini. Per la popolazione in età pediatrica, infatti, gli studi dimostrano che l'aumento di peso è correlato con una maggiore frequenza del mal di testa. Il legame tra obesità e la frequenza di alcune cefalee primarie è stato anche dimostrato in diversi studi di popolazione. Inoltre esiste un effetto legato al sesso, all'età e al tipo di obesità sulla frequenza del mal di testa. Anche se l'obesità non è un fattore che influisce sull'efficacia del trattamento dell'emicrania, essa fa aumentare gli eventi fisiologici periferici e centrali, in ultima analisi aumenta il potenziale complessivo che favorisce l'esplosione dell'emicrania. Pur esistendo prove che l'obesità è un fattore di rischio modificabile rispetto alla progressione dell'emicrania, non si sa ancora se la perdita di peso possa essere legata alla diminuzione della frequenza della cefalea. In ogni caso, gli Autori conclu-

dono che tutte le misure per ridurre il peso nei soggetti affetti da emicrania, siano esse tecniche di comportamento, dieta, attività fisica o l'uso di medicinali, dovrebbero decisamente essere prese in considerazione.

**R**icercatori del Dipartimento di Pediatria dell'Ospedale Sacco di Milano hanno effettuato una ricerca con lo scopo di esaminare **l'epidemiologia della cefalea pediatrica e delle sindromi periodiche in una popolazione scolastica** e per valutare la coesistenza di condizioni ambientali predisponenti (Pogliani L, Spiri D, Penagini F, Nello FD, Duca P, Zuccotti GV. Headache in children and adolescents aged 6 -18 years in Northern Italy: Prevalence and risk factors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 May;15(3):234-40).

Un questionario con 60 domande, diviso in tre sezioni e distribuito in 2.000 copie, è stato completato da 1.536 allievi di cinque scuole di Milano di età compresa tra i 6 e i 18 anni. La prima sezione si occupava della valutazione diagnostica della cefalea primaria e delle sindromi periodiche; la seconda sezione ha preso in considerazione le condizioni predisponenti quali lo status socio-economico e la composizione del nucleo

familiare, le abitudini alimentari nel primo anno di vita, le malattie e la qualità del sonno, la debolezza motoria e il mal d'auto; infine, nella terza sezione è stata quantificata la frequenza dell'automedicazione e sono stati identificati i farmaci utilizzati con maggiore frequenza. La cefalea è stata riportata dal 62.1% dei soggetti. Status socio-economico, composizione del nucleo familiare e abitudini alimentari nel primo anno di vita non sembrano significativamente differenti nei soggetti con emicrania rispetto ai soggetti sani di controllo. Una buona qualità del sonno è stata riscontrata nel 95.2% dei controlli sani e nel 89.4% dei bambini con episodi di mal di testa occasionali. Dolore addominale ricorrente, debolezza motoria e mal d'auto erano significativamente più elevati nei soggetti con cefalea primaria rispetto a quelli con mal di testa occasionale. Trattati depressivi/ansiosi sono significativamente maggiori nei gruppi con cefalea primaria e mal di testa occasionale rispetto ai soggetti di controllo in buona salute. La frequenza dei tratti aggressivi è risultata più alta nei bambini con cefalea primaria rispetto a quelli con mal di testa occasionale e ai soggetti sani di controllo. Il 72.5% dei soggetti con cefalea primaria e il 58.4% di quelli con mal di testa occasionale aveva assunto farmaci per alleviare il dolore. Il paracetamolo è risultato essere il farmaco usato più frequentemente.

Lo studio conferma i dati della letteratura sull'epidemiologia del mal di testa. I risultati più consistenti sono stati trovati riguardo a età, genere, sindromi periodiche, storia familiare positiva, qualità del sonno e disturbi somatici. Indici di difficoltà comportamentali ed emozionali sono elevati tra i bambini che soffrono di mal di testa; una ricerca prospettica futura è necessaria per determinare se specifici comportamenti precedono l'insorgenza del mal di testa, emergono simultaneamente con i suoi sintomi o seguono la sua manifestazione. L'auto-trattamento, soprattutto con

farmaci antinfiammatori, risulta un problema rilevante nella cefalea pediatrica; ulteriori studi sono necessari per determinare se un uso frequente di farmaci auto-prescritti deve essere considerato un comportamento a rischio.

**N**ell'ambito della ricerca relativa all'effetto analgesico e al meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati per trattare l'emicrania, l'attenzione si è recentemente rivolta verso alcune formulazioni fitoterapiche della Medicina Tradizionale Cinese che hanno dimostrato una buona efficacia clinica. È stato così indagato **un medicinale tradizionale cinese a base di erbe**, Tou Yu Feng (TFY) in forma di pillole, composto da tre droghe:

*Radix Angelicae dahuricae* (Baishi), *Rhizome Ligustici* (Chuanxiong) e *Folium Camelliae sinensis* (tè verde), utilizzato in MTC per il trattamento dell'emicrania (Li JC, Shen XF, Meng XL, Zhang Y, Lai XR. Analgesic effect and mechanism of the three TCM-herbal drug-combination Tou Feng Yu Pill on treatment of migraine. *Phytomedicine.* 2011 Jun 15;18(8-9):788-94).

Lo studio è stato condotto in vivo utilizzando un modello sperimentale di emicrania indotta da nitroglicerina e alcuni test come l'*hot plate test*, quello della formalina e il *writhing test*.

Tutti i risultati indicano che TFY ha un'efficace azione terapeutica sull'emicrania, la quale può essere collegata a tre aspetti: in primo luogo alleviando l'infiammazione neurogena tramite la regolazione del livello dei neurotrasmettitori, dei neuropeptidi e delle sostanze vasoattive; in secondo luogo migliorando la vasomotilità, aumentando il flusso ematico cerebrale, poi migliorando l'emoreologia e, infine, aumentando la soglia del dolore, fattore che permette di alleviare o prevenire il mal di testa.



Camellia sinensis

Questi promettenti risultati forniscono ulteriori informazioni farmacologiche sulla formulazione e possono contribuire allo studio e all'utilizzo di TFY come fitomedicina.

**L**ippia alba (Mill.) NE Brown è una pianta erbacea originaria del Sud America con proprietà medicinali che alcuni lavori descrivono come note sin dal 1882. È una delle 66 specie vegetali regolamentate in Brasile per scopi medicinali. Gli estratti di *L. alba* hanno dimostrato di essere sicuri per l'uso umano (LD50 460 mg/kg) e diversi studi ne hanno recentemente evidenziato le proprietà analgesiche, antinfiammatorie, anticonvulsivanti e miorelassanti. Tali attività sono state attribuite alla presenza di flavonoidi (luteonina, apigenina e naringenina) e monoterpeni (carvone, β-myrcene, citrale, limonene e linalolo) in proporzioni variabili e in diversi chemiotipi. Poiché la maggior parte dei farmaci utilizzati nella profilassi degli attacchi di emicrania ha effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) si è ipotizzato che, siccome l'estratto idroalcolico di *L. alba* possiede analoghe proprietà, potrebbe essere utile in questo contesto.

Pertanto, l'obiettivo di questo studio, effettuato in Brasile, è stato quello di verificare se l'estratto idroalcolico di *L. alba* fosse efficace nel ridurre l'intensità e la frequenza degli episodi di mal di testa dei pazienti con emicrania (Conde R, Corrêa VS, Carmona F, Contini SH, Pereira AM. Chemical composition and therapeutic effects of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. *Phytomedicine*. 2011 Nov 15;18(14):1197-201).. Sono stati così arruolati 313 soggetti adulti volontari per un periodo compreso tra luglio 2006 e aprile 2010, dei quali 60 hanno completato la prima valutazione.

È stato utilizzato l'estratto idroalcolico al 70% (v/v) di foglie di *L. alba* coltivata in Brasile; l'analisi gascromatografica dell'olio essenziale di *L. alba*, estratto con distillazione in corrente di vapore, ha identificato come maggiori componenti il geraniolo (24.6%) e il carvenone (20.9%).

Pur avendo dei limiti oggettivi (in primo luogo una perdita di soggetti per follow-up pari all'80.3%) questo studio, che è stato il primo sugli effetti di *L. alba* nella profilassi dell'emicrania, ha dimostrato che l'uso dell'estratto idroalcolico di questa pianta è in grado di ridurre efficacemente sia l'intensità sia la frequenza degli episodi dolorosi delle persone con diagnosi di emicrania, senza evidenziare particolari effetti collaterali.

Questi risultati sono incoraggianti e sostengono fortemente l'uso degli estratti di *L. alba* come un rimedio efficace, economico e largamente disponibile per la profilassi del dolore nei pazienti con emicrania.



Zingiber officinale

**D**rynaria quercifolia (L.) J. Smith

(Polypodiaceae) è una pianta ampiamente utilizzata in India per curare infiammazioni, reumatismi, mal di testa, fratture ossee, ittero, ecc.

Ricercatori indiani hanno svolto uno studio al fine di valutare le proprietà antinfiammatorie e analgesiche dell'estratto etanolic del rizoma di *Drynaria quercifolia*

(DQ) e determinare il suo profilo fitochimico (Anuja GI, Latha PG et Al. Anti-inflammatory and analgesic properties of *Drynaria quercifolia* (L.) J. Smith. *J Ethnopharmacol*. 2010 Nov 11;132(2):456-60). L'analisi fitochimica ha rivelato un contenuto di catechina, cumarine, flavonoidi, fenoli, saponine, steroidi, tannini e triterpeni. La quantità di fenoli totali in DQ era di 244 mg/g e il contenuto di naringina pari allo 0,048%.

DQ è stato utilizzato per valutare gli effetti antinfiammatori e analgesici attraverso test *in vivo*. La somministrazione orale di DQ ha prodotto una

significativa inibizione dell'edema della zampa indotta da carragenina e della formazione di granulomi nei ratti, quasi paragonabile a quella causata dall'indometacina. DQ ha attenuato in modo significativo le fasi di dolore acuto e ritardato indotti da formalina e gli episodi di contorcimento indotti da acido acetico (*writhing test*). L'effetto analgesico è stato paragonabile a quello prodotto rispettivamente da salicilato di sodio e aspirina.

Sulla base di questo studio, si può concludere che l'estratto etanolic del rizoma di *Drynaria quercifolia* possiede potenti proprietà antinfiammatorie e analgesiche, e quindi sostenere il suo uso rivendicato da diversi gruppi etnici dell'India per alleviare condizioni infiammatorie e dolorose e per il trattamento di malattie reumatiche.

**I**l dolore è il motivo più comune per cui i pazienti si presentano al pronto soccorso (PS) e spesso non è gestito in maniera adeguata.

L'evidenza suggerisce che l'agopuntura è efficace per alleviare il dolore, ma è raramente praticata in PS. Con il presente studio multi-sito controllato, randomizzato in cieco e attualmente in corso, un gruppo di ricercatori australiani mira a valutare l'efficacia dell'agopuntura nel fornire un'efficace azione analgesica a pazienti con emicrania, dolore lombare acuto e distorsione alla caviglia nel PS di quattro ospedali di Melbourne (Cohen M et Al. Acupuncture as analgesia for low back pain, ankle sprain and migraine in emergency departments: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011 Nov 15;12(1):241. [Epub ahead of print]).

I pazienti saranno suddivisi in gruppi randomizzati per ricevere o solamente agopuntura, agopuntura in aggiunta alla terapia farmacologica o solo farmacoterapia.

I risultati di questo studio determineranno se l'agopuntura, da sola o in aggiunta alla terapia farmacologica, fornisce un efficace, sicuro e accettabile sollievo dal dolore per i pazienti che si presentano al PS con dolore acuto alla schiena, emicrania o distorsione alla caviglia. I risultati potranno inoltre individuare l'impatto che il trattamento con l'agopuntura può avere come risorsa per la salute da utilizzare in ambito PS.

Questi risultati potrebbero fornire informazioni per eventuali revisioni delle linee guida sulla gestione clinica del dolore in PS e la formazione dei medici di emergenza e del personale PS a livello nazionale e internazionale.

I risultati potrebbero anche fornire ai consumatori informazioni sulle possibili terapie analgesiche.

Se l'agopuntura dimostrerà di essere efficace in queste condizioni, ci potrebbe essere un certo numero di

pazienti con questi disturbi che ricorreranno all'agopuntura piuttosto che alla terapia farmacologica. Lo studio può avere anche un impatto importante sul futuro della ricerca relativa ad altri sintomi acuti dove l'agopuntura è ritenuta essere efficace.

**G**li antinfiammatori non steroidei (FANS) sono considerati generalmente il trattamento più efficace per l'infiammazione e il dolore. Tuttavia, gli effetti avversi associati con il loro uso possono superare i benefici per molti pazienti, specialmente quelli che soffrono di condizioni croniche a lungo termine come per esempio l'osteoartrite. Considerando il potenziale e significativo rischio gastrointestinale e cardiovascolare legato all'uso dei FANS, un numero crescente di pazienti è alla ricerca di forme alternative di gestione del dolore, che siano in grado di soddisfare le loro esigenze in termini di miglioramento del dolore e con i minori effetti negativi.

Lo zenzero, *Zingiber officinale*, è stato ampiamente utilizzato tradizionalmente per una varietà di scopi medicinali, uno dei quali è il trattamento del dolore. Ricercatori del dipartimento di Medicina Complementare dell'Università di Exeter hanno svolto una revisione sistematica con lo scopo di valutare le evidenze emerse da tutti gli studi clinici che hanno analizzato l'efficacia dello zenzero per il trattamento di qualsiasi tipo di dolore (Terry R, Posadzki P, Watson LK, Ernst E. The Use of Ginger (*Zingiber officinale*) for the Treatment of Pain: A Systematic Review of Clinical Trial. *Pain Med*. 2011 Dec;12(12):1808-18). Seguendo un protocollo di ricerca in database multipli, dalla letteratura sono emersi 456 titoli e abstract che potevano essere rilevanti.

Alla fine del lavoro di esclusione nella review sono stati inclusi sette articoli pubblicati, che riportavano un totale di otto studi clinici con 481 partecipanti. Sei prove (due per l'artrosi, una per dismenorrea e tre per il dolore muscolare acuto indotto sperimentalmente) hanno evidenziato che l'uso di *Z. officinale* ha ridotto il dolore soggettivo. La qualità della metodologia utilizzata nei lavori è però risultata variabile.

Proprio a causa della carenza di una corretta conduzione delle prove, l'evidenza dell'efficacia di *Z. officinale* per il trattamento del dolore rimane insufficiente. Tuttavia, i dati a disposizione forniscono il supporto sperimentale per il ruolo antinfiammatorio dei costituenti di *Z. officinale* che, in alcune condizioni come l'osteoartrite, possono ridurre l'esperienza soggettiva del dolore. I ricercatori affermano che ulteriori prove rigorose a sostegno dell'uso dello zenzero in questo ambito sembrano quindi essere giustificate.