

Emicrania

Il mal di testa

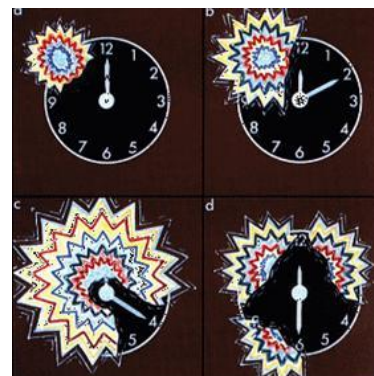
Secondo la *International Classification of Headache Disorders*, esistono circa 200 tipi di mali di testa (cefalee); alcune sono cefalee primarie mentre altre sono secondarie, cioè legate ad altre patologie. Le cefalee primarie sono suddivise in quattro gruppi:

- Emicranie
- Cefalee tensive
- Cefalee a grappolo
- Cefalgie del trigemino

In questa sede ci occupiamo solo delle cefalee primarie ed in particolare dell'emicrania.

L'emicrania ha un andamento cronico con ricorrenti cefalee, da moderate a gravi, talvolta accompagnate da sintomatologie relative al sistema nervoso autonomo. Il dolore colpisce in genere una metà del capo (da cui il nome), ha natura pulsante e può durare da poche ore ad alcuni giorni. In alcuni soggetti l'attacco di emicrania può essere preannunciato dall'*aura*, un fenomeno neurologico di disturbo della visione caratterizzato da uno scotoma scintillante.

L'emicrania è la più diffusa tra le cefalee primarie ed in Italia colpisce circa l'11% della popolazione, in maggioranza donne; a causa delle ore di lavoro perse, del costo dei farmaci e dell'assistenza medica, questa ampia diffusione è divenuta un problema economico oltre che sanitario.



scotoma scintillante
(dati Ministero della Salute, 2010)

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'emicrania è tra le 20 maggiori cause di invalidità
(Woolhouse, *Austr. Fam. Physician*, 2005).

Le cause

Sulla fisiopatologia dell'emicrania si sono succedute varie teorie. Oggi si concorda sul fatto che:

- Non è il cervello che fa male, in quanto non ha recettori per il dolore.
- La fonte del dolore nell'emicrania è una vasodilatazione extracranica.
- Sono interessate le branche terminali della carotide.
- È presente una componente infiammatoria con vari mediatori.
- Le cause scatenanti sono le più varie.

(Shevel, *Headache* 2005)

Il trattamento

I farmaci analgesici di sintesi hanno importanti problemi di effetti collaterali, soprattutto per un uso prolungato. Si riduce così la compliance dei pazienti, che sono spinti a cercare altre soluzioni. Ciò spiega il successo (di vendita) di un gran numero di proposte "alternative", anche quando la loro efficacia non è stata ancora valutata
(Agosti et al., *Phytomedicine* 2006).

Emicrania e Fitoterapia

La Fitoterapia oggi risponde al problema dell'emicrania con almeno tre proposte:

- una vecchia conoscenza, *Tanacetum parthenium*;
- una new entry, *Petasites hybridus*;
- una formulazione interessante, i fitosomi di *Ginkgo*.

Il tanaceto

Le foglie di tanaceto, *Tanacetum parthenium*, Asteraceae (Composite), costituiscono una droga riportata nella Ph.Eur. come *Tanacetum parthenii herba*, e sono un rimedio tradizionale per l'emicrania molto usato negli Stati Uniti con il nome di *feverfew*.

Come tutte le asteracee, *Tanacetum* è ricco di lattoni sesquiterpenici, ed in particolare di partenolide, considerato il principio attivo.

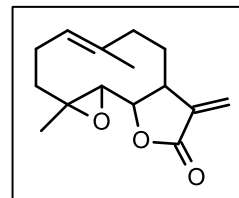


Farmacologia

Il partenolide:

- inibisce la fosfolipasi A2, con riduzione dei trombossani
- riduce l'espressione della NOsintetasi, con riduzione del NO
- inibisce il rilascio di serotonina, con effetti spasmolitici vasali
- nel complesso, ha proprietà antiinfiammatorie.

(Taylor, *Headache* 2011)



Meccanismo d'azione

Abbiamo già visto (*Arnica*) che i lattoni sesquiterpenici con un doppio legame esociclico si comportano da agenti alchilanti:

- il doppio legame esociclico sull'anello lattonico tende a spostarsi verso gli ossigeni;
- ciò lascia il carbonio esociclico carico positivamente;
- questo diviene un centro elettrofilo, che può attaccare un gruppo SH proteico;
- il sesquiterpene si lega così alla proteina.

Se la proteina è un enzima e l'attacco avviene presso il sito attivo, l'enzima viene inibito e sono queste inibizioni che determinano le proprietà farmacologiche degli estratti di tanaceto.

La clinica

La polvere delle foglie *Tanacetum* è un rimedio per l'emicrania molto popolare e negli Stati Uniti dove esiste un gran numero di preparati a base di tale polvere. Nonostante la larga diffusione, gli studi clinici erano pochi e di bassa qualità.

(Evans & Taylor, *Headache* 2006)

Nel 1985, Jonson e coll. osservarono che molti loro pazienti con emicrania (~ 270) avevano mangiato foglie fresche di tanaceto per un lungo periodo ed il 70% di essi riferiva una riduzione della frequenza degli attacchi. Per verificare questo dato, trattarono 20 pazienti con 2 x 25 mg di foglie liofilizzate al giorno ed osservarono un'azione preventiva nei confronti dell'emicrania.

(Johnson et al, *Br Med J*, 1985)

Studi clinici successivi tuttavia non riuscirono a confermare quel risultato a causa di risultati contrastanti e nel 2004 una metanalisi su 5 studi (343 pazienti) conclude che:

- non vi sono prove convincenti dell'efficacia di *Tanacetum parthenium*;
- non sono emersi effetti collaterali significativi.

(Pittler & Ernst, *Cochrane Database Syst Rev*. 2004)

Il problema della qualità dei preparati

La ragione della disparità tra i risultati degli studi clinici e dell'insuccesso di molti trattamenti era legato alla scarsa qualità dei preparati impiegati nei vari studi. È stato infatti verificato che nei prodotti a base di foglie essiccate in vendita negli USA, il contenuto in partenolide andava da 0,02 a 3,0 mg per capsula.

(Nelson et al, *Am J Health Syst Pharm*, 2002)

Non era migliore la qualità dei preparati in commercio in Canada, dove il contenuto di partenolide variava da 0 a 1,0 mg per capsula.

(Draves et al, *Can Pharm J*, 2003)

Se ne può dedurre che durante la preparazione degli estratti una quantità variabile del principio attivo andava perso. Ricordiamo che nello studio di Johnson erano state utilizzate le foglie liofilizzate, per cui si era evitata qualsiasi alterazione ed il partenolide era rimasto tutto lì.

Un preparato standardizzato

Per superare il problema della variabilità dei preparati, nel 2005 venne messo a punto il MIG-99®, un estratto con CO₂ supercritica che risulta arricchito e standardizzato in partenolide (ma il titolo esatto non viene dichiarato) che in uno studio clinico randomizzato, a doppio cieco, contro placebo, multicentrico ha dato i seguenti risultati:

- Pazienti: 170 (MIG-99 = 89; placebo = 81)
- Trattamento: 6,5 mg di MIG-99, tre volte al dì
- Risultato: leggera diminuzione della frequenza degli attacchi
nessun effetto collaterale significativo (Diener et al, *Cephalalgia* 2005)

Grazie a studi successivi, la *American Headache Society* pone il MIG-99 nel gruppo B di affidabilità, definendolo cioè un estratto probabilmente efficace ed utilizzabile nella prevenzione.

(Holland et al, *Neurology*, 2012)

Problemi aperti

È singolare come nessun studio clinico riporti risposte allergiche tra gli effetti collaterali. Il partenolide ha infatti proprietà allergeniche (doppio legame esociclico!) e può scatenare forti risposte nei soggetti allergici alle composite. (Plausen et al, *Brit J Dermatol*, 2007)

Probabilmente questo fenomeno non è emerso dagli studi clinici a causa della frequenza relativamente bassa delle allergie alle composite. È comunque un elemento da tener presente a livello di sorveglianza post-marketing.

Per evitare il problema dell'allergia è stato preparato un estratto privato del partenolide (departenolizzato) che sembra mantenere le proprietà antiinfiammatorie a livello sperimentale ma del quale nulla si sa sull'efficacia clinica nell'emicrania. (Sur, *Inflammopharmacol*, 2008)

Petasites hybridus

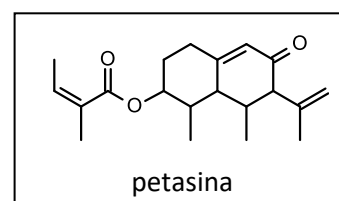
Il farfaraccio, *Petasites hybridus*, (*butterbur* per gli inglesi) è una composita diffusa nelle aree umide e temperate di tutto il mondo. La droga è costituita dai rizomi che contengono esteri sesquiterpenici (non lattonici!) come la petasina. Accanto a questi sono presenti degli alcaloidi pirrolizidinici come la senecionina, fortemente tossici per il fegato. La composizione quantitativa è molto variabile a seconda della provenienza e della conservazione.



Farmacologia

La petasina mostra un'attività antiinfiammatoria legata all'inibizione della sintesi dei leucotrieni, accompagnata da una modulazione dei canali calcio, azioni entrambe collegate all'emicrania.

(Taylor, *Headache*, 2011)



La qualità

Il problema degli alcaloidi venne risolto eliminandoli grazie all'estrazione con CO₂ supercritica, ma i prodotti realizzati (negli USA) erano comunque molto variabili. Su 21 integratori analizzati:

- 5 non contenevano affatto la petasina
- 16 contenevano da 0 a 12 mg di petasina per capsula
- 7 contenevano anche alcaloidi pirrolizidinici in varia quantità

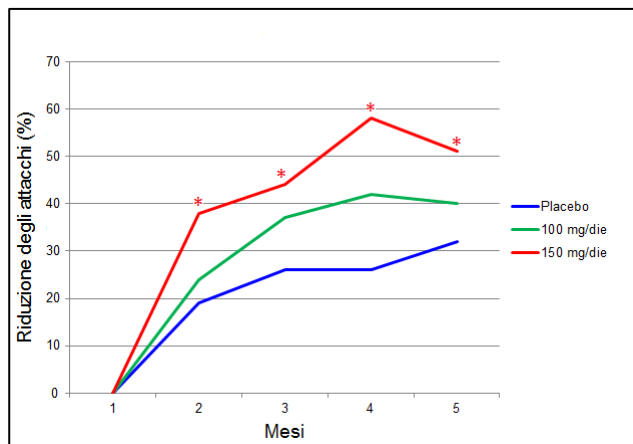
(Avula et al, *J Pharm Biomed Anal*, 2012)

Venne infine prodotto un estratto standardizzato, il Petadolex®, al 15% in petasine e privo di alcaloidi, con il quale sono stati realizzati alcuni studi clinici di buona qualità.

Studi clinici

Nel grafico a lato è riprodotto il risultato di uno dei primi studi clinici condotti con il Petadolex. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco su circa 200 pazienti. Il parametro valutato è la riduzione della percentuale di episodi di emicrania nei quattro mesi di trattamento. Accanto ad un gruppo placebo sono state somministrate due dosi di Petadolex, 100 e 150 mg/die.

Si può vedere come il dosaggio più alto dia una riduzione significativa degli attacchi già a partire dal primo mese. (Lipton et al, *Neurology* 2004)



Una metanalisi del 2006 su due studi conferma questo tipo di risultato.

[Agosti et al., *Phytomedicine* 2006]

Tale risultato è stato confermato da una più recente rassegna, che ha valutato l'efficacia anche a livello pediatrico e conclude con queste parole:

Butterbur, has repeatedly demonstrated clinical effectiveness in preventing migraine headaches in pediatrics.

Butterbur is also exceptionally well tolerated and has very few side effects, making it an ideal migraine prophylactic therapy.

[Utterback, *Complement Ther Clin Pract*, 2014]

Tossicità

Pur in assenza di alcaloidi pirrolizidinici c'è un certo rischio di tossicità, dato che anche la petasina è leggermente epatotossica. Sono infatti riportati 9 casi di epatite acuta, di cui due hanno richiesto il trapianto. Il rischio però si manifesta solo con l'uso di estratti a concentrazioni di petasina superiori al 37% e per dosaggi di molto superiori a quelli terapeutici. (Anderson, *Toxicol. Sci.* 2009)

Conclusione

In definitiva l'efficacia dell'estratto Petadolex va considerata come dimostrata. Ciò non vale per altri preparati a base di *Petasites*, per i quali non sia dichiarata l'assenza di alcaloidi pirrolizidinici.

(Taylor, *Headache* 2006)

Nel 2012 la *American Headache Society* ha pubblicato un rapporto sulla valutazione dei rimedi per la prevenzione dell'emicrania che conclude ponendo il Petadolex nel grado di affidabilità A, cioè come intervento di prima scelta; nessun altro farmaco, né sintetico né vegetale, viene fatto rientrare in questa categoria. Ad un grado di affidabilità B, intervento probabilmente efficace, troviamo il MIG-99 (*Tanacetum parthenium*) assieme ad alcuni FANS come ibuprofene (Moment, Brufen) o naprossene (Monentdol). Un'affidabilità C, cioè efficacia solo possibile, è assegnata ad altri FANS come il flurbiprofene (Forben) e al Coenzima Q10 mentre aspirina ed indometacina vengono fatti rientrare nel grado U, efficacia non valutabile.

Possiamo dunque vedere che i due fitoterapici considerati si pongono in prima fila, anche rispetto a farmaci di sintesi molto diffusi.

Ginkgo biloba

Il fossile vivente

Ginkgo biloba, lo abbiamo già ampiamente visto a proposito dell'aterosclerosi ed avevamo ricordato i motivi per i quali viene chiamato il fossile vivente. La foglia fossile rappresentata qui a lato ci conferma questo attributo grazie alla sua identità con le foglie di *Ginkgo* di oggi.

Riprendiamo qui il discorso su questa pianta perché uno dei suoi costituenti principali, il ginkgolide B, gioca un ruolo interessante anche



nell'emicrania. Abbiamo infatti già visto come esso sia il più potente inibitore del PAF che si conosca e si è visto che il PAF ha un ruolo nell'emicrania:

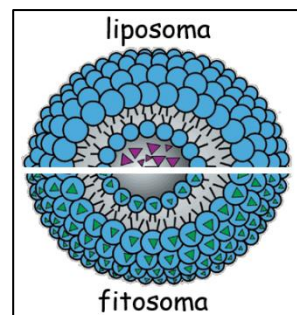
- Nell'emicrania senza aura, piastrine e leucociti rilasciano PAF, che va a sensibilizzare le terminazioni vascolari del trigemino e produce dolore. (Sarchielli et al. Cephalalgia 2004)
- Livelli alti di glutammato inducono l'attacco di emicrania con aura in soggetti suscettibili e il ginkgolide B è in grado di modulare l'azione del glutammato. (Bryn et al., Neurobiol Aging 2004)

Il ginkgolide B è quindi un promettente strumento per il trattamento dell'emicrania come alcuni studi clinici sembrano dimostrare. (D'Andrea et al., Neurol. Sci., 2009)

Una formulazione particolare

Il ginkgolide B ha però dei problemi di biodisponibilità per difficoltà di assorbimento. Ciò ha portato alla realizzazione dei fitosomi, che sono dei complessi stechiometrici tra i fosfolipidi e grosse molecole lipofile che possono formare emulsioni. È un'evoluzione del concetto di liposomi, nei quali i fosfolipidi si dispongono in doppio strato e formano vescicole che

racchiudono il materiale idrofilo. Le vescicole si fondono con le membrane cellulari cui sono molto simili ed il materiale idrofilo penetra nella cellula.



Nei fitosomi invece, il doppio strato viene formato da fosfolipidi complessati con le molecole da trasportare che entrano così più facilmente nelle cellule. Il fitosoma realizzato con il ginkgolide B aumenta di tre volte la biodisponibilità della molecola rispetto al ginkgolide da solo.

[Mauri et al, Rapid Comm Mass Spectrom, 2001]

Studi clinici

Al momento sono disponibili solo un paio piccoli studi, condotti con Migrasoll®, che ha la seguente composizione:

Fitosoma di ginkgolidi	60 mg
Coenzina Q10	11 mg
Vitamina B2	9 mg

Abbiamo già visto come il contributo del coenzima e della vitamina siano probabilmente trascurabili e quindi possiamo attribuire l'effetto del preparato al suo contenuto in fitosoma di ginkgolidi. Nel primo studio, 50 pazienti che soffrivano di emicrania con aura sono stati trattati con due capsule del preparato al giorno, in due cicli di 2 mesi l'uno. Si è osservata una riduzione della frequenza e della durata degli attacchi. (D'Andrea, Neurol. Sci. 2009)

Un altro studio si riferisce a pazienti in età pediatrica: 30 soggetti tra gli 8 ed i 18 anni che soffrivano di emicrania senza aura sono stati trattati con 2 capsule al giorno per 3 mesi.

Risultato: riduzione della frequenza e della durata degli attacchi, nonché riduzione del 75% dell'uso di analgesici (Usai, Neurol. Sci. 2011)

In entrambi gli studi non si è osservato alcun effetto collaterale.