

TRATTAMENTO PROFILATTICO DELLA CEFALEA TENSIVA EPISODICA FREQUENTE IN ETÀ EVOLUTIVA: EFFICACIA DEL COMPLESSO NUTRACEUTICO GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA/MAGNESIO

Prophylactic treatment of frequent episodic tension-type headache in children: griffonia simplicifolia/magnesium complex efficacy

M. Carotenuto*, M.R. Barillari***, U. Barillari**, F. Precenzano*, V. Lanzara*, M. Esposito*

* UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale, Fisica e Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi di Napoli; ** UOC di Audiologia e Foniatria, Dipartimento di Salute Mentale, Fisica e Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi di Napoli

RIASSUNTO

Background. La cefalea tensiva è un'algia di tipo gravativo-costrittivo, di intensità medio moderata, frequentemente bilaterale, di durata variabile da pochi minuti a diversi giorni, talvolta associata a fotofobia o fonofobia, osmofobia la cefalea tensiva episodica è stata ulteriormente suddivisa in due sottotipi: infrequente e frequente. Non esistono terapie codificate per tale forma di cefalea pediatrica.

Scopo dello studio è verificare l'efficacia e sicurezza di un composto nutraceutico a base di griffonia simplicifolia/magnesio nella terapia preventiva in una popolazione pediatrica di soggetti affetti da cefalea tensiva episodica di tipo frequente (FETTH).

Metodi. 79 bambini (38 M, età media $9,24 \pm 2,07$ anni) affetti da FETTH sono stati sottoposti a un trattamento profilattico con il complesso nutraceutico griffonia simplicifolia/magnesio per via orale due volte al giorno per 3 mesi, l'efficacia del trattamento è stata stimata con il confronto della frequenza e intensità degli attacchi prima e dopo tale trattamento.

Risultati. A T0, la frequenza media al mese era pari a 6,81 attacchi ($SD \pm 1,98$) e al T1 era 1,25 ($SD \pm 0,93$) ($F = 510,35$, $p < 0,001$), con una media frequenza percentuale delta era 86,04 ($SD \pm 15,73$) a T1.

Conclusioni. Pertanto il presente studio si propone come studio preliminare sulla efficacia di tale complesso nella forma di cefalea tensiva definita come episodica frequente.

SUMMARY

Background. Tension-type headache (TTH) is common primary headache typically bilateral, pressing or tightening in quality and of mild to moderate intensity, lasting minutes to days. The pain does not worsen with routine physical activity and is not associated with nausea, but photophobia or phonophobia may be present. TTH can be distinguished into two subtypes: infrequent and frequent. There is no specific coded treatment in pediatric TTH. Aim of study is evaluating efficacy and safety of Griffonia simplicifolia/Magnesium nutraceutical complex as prophylactic therapy in a pediatric sample with frequent episodic tension type headache (FETTH).

Methods. A prophylactic treatment with the complex nutraceutical Griffonia simplicifolia/ Magnesium orally twice a day for 3 months was administered to 79 children (38 M, mean age $9,24 \pm 2,07$ years) affecting by FETTH, efficacy of the treatment was estimated by comparison of the frequency and intensity of attacks before and after such treatment.

Results. At T0, the mean frequency per month was equal to 6,81 attacks ($SD \pm 1,98$) and the T1 was 1,25 ($SD \pm 0,93$) ($F = 510,35$, $p < 0,001$), with an average rate Delta percentage was 86,04 ($SD \pm 15,73$) to T1.

Conclusions. Therefore, the present study aims as a preliminary study on the effectiveness of this complex in the form of tension headache defined as frequent episodic.

PAROLE CHIAVE

FETTH - Cefalea tensiva - Nutraceutici - Griffonia simplicifolia - Magnesio

KEY WORDS

FETTH - Tension-type headache - Nutraceuticals - Griffonia simplicifolia - Magnesium

INTRODUZIONE

La cefalea è un disturbo doloroso ricorrente o cronico molto diffuso nella popolazione generale ma rappresenta anche una delle patologie più frequenti nell'infanzia e nell'adolescenza come emerge da studi di prevalenza condotti nei paesi industrializzati e più recentemente anche nei paesi in via di sviluppo¹⁻¹⁰.

La cefalea in età evolutiva ha una prevalenza che può oscillare fra l'8 e il 60% dei casi e questa ampia variabilità, nei diversi studi, può essere riconducibile alla non omogeneità dei campioni così come alle metodiche diagnostiche utilizzate (colloqui, interviste telefoniche, questionario senza colloquio clinico).

La *Classificazione Internazionale delle Cefalee* (ICHD-II)¹¹ definisce la cefalea tensiva come un'algia di tipo gravativo-costrittivo, di intensità medio moderata, frequentemente bilaterale, di durata variabile da pochi minuti a diversi giorni, talvolta associata a fotofobia o fonofobia, osmofobia (sebbene il criterio non sia ancora codificato)¹², in genere non associata a turbe gastrointestinali, né aggravata dall'attività fisica routinaria. L'ICHD-II distingue una forma episodica (ETTH) e una cronica (CTTH).

La cefalea tensiva rappresenta, nei soggetti adulti, la forma più frequente tra le cefalee primarie. In età evolutiva sono pochi i dati riguardanti la prevalenza, le caratteristiche cliniche, la prognosi e il trattamento, nonostante l'enorme impatto sociale ed economico che la caratterizza. La prevalenza della cefalea tensiva episodica, nei soggetti adulti, secondo i criteri dell'IHS è del 40-70% e la prevalenza della cefalea tensiva cronica è del 2-3%. Per quanto riguarda l'età evolutiva sono pochi i dati su studi di popolazione anche se la prevalenza sembra aumentare con l'età. La prevalenza della forma cronica è intorno allo 0,8%.

La cefalea di tipo tensivo è suddivisa nei sottotipi episodica e cronica come nella precedente classificazione. Nell'edizione attuale della classificazione¹³ la cefalea tensiva episodica è stata ulteriormente suddivisa in due sottotipi: infrequente (almeno 10 episodi in meno di 1 giorno di cefalea al mese ovvero < 12 giorni all'anno) e frequente (FETTH) caratterizzata da almeno 10 episodi di cefalea in 1-14 giorni/mese per un periodo superiore ai 3 mesi. Entrambi i tipi di cefalea sono caratterizzati da una dura da 30 minuti

a 7 giorni consecutivi, localizzazione bilaterale, dolore gravativo o urente, di intensità lieve/moderata e non aggravato dalle routinarie attività fisiche; ancora possono essere presenti nausea o vomito, fotofobia o fonofobia.

Nella precedente edizione si distingueva in base alla presenza o meno di disturbi dei muscoli pericranici. Tale distinzione si è dimostrata valida, ma il solo aspetto distintivo utile è la dolorabilità muscolare evocata dalla palpazione manuale e non, come suggerito nella precedente edizione, in base ai dati ottenuti con l'elettromiografia di superficie o con l'algometro a pressione. I criteri per la cefalea di tipo tensivo non contengono specifiche differenti dall'adulto per quanto riguarda l'età evolutiva.

Non esistono terapie codificate per tale forma di cefalea pediatrica, ragion per cui spesso nella pratica clinica si ricorre alle cosiddette terapie alternative e/o complementari (biofeedback, massaggi, derivati delle erbe, nutraceutici).

In particolare, dati recenti hanno dimostrato l'efficacia come terapia preventiva del complesso griffonia simplicifolia/magnesio nelle sindromi episodiche associate all'emigrania con particolare riferimento alla cinetosi in età evolutiva¹⁴ la cui frequenza in un gruppo di bambini risulta sensibilmente ridotta dalla somministrazione profilattica del complesso studiato.

Scopo dello studio è verificare l'efficacia e sicurezza di un composto nutraceutico a base di griffonia simplicifolia/magnesio nella terapia preventiva in una popolazione pediatrica di soggetti affetti da cefalea tensiva episodica di tipo frequente (FETTH).

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

La popolazione in studio consiste di 79 bambini (38 maschi, 41 femmine) di età compresa tra gli 8 e i 12 anni (media $9,24 \pm 2,07$ anni) consecutivamente afferiti per FETTH nell'Ambulatorio specialistico per le cefalee in età evolutiva della Clinica di neuropsichiatria infantile presso la Seconda Università degli Studi di Napoli.

La diagnosi di FETTH è stata fatta secondo i criteri pediatrici della classificazione vigente¹³.

I criteri di esclusione sono stati: allergie, problemi endocrinologici (ad esempio: diabete), parto pretermine, disordini neurologici (es: epilessia, tutti i tipi di mal di testa diverso da FETTH,) o sintomi psichiatrici (ADHD, depressione, problemi comportamentali), Disabilità Intellettiva ($IQ \leq 70$), funzionamento intellettivo limite ($QI 71-84$), sovrappeso (indice di massa corporea $[BMI] \geq 85^\circ$ percentile) o obesità ($BMI \geq 95^\circ$ percentile), disturbi del sonno, disturbi dell'evacuazione. Sono stati esclusi, inoltre, tutti i bambini esposti ad altri trattamenti di profilassi per la cefalea.

Dopo il reclutamento, è stato effettuato un periodo di run-in pari a 4 mesi per verificare le caratteristiche della cefalea.

Al fine di definire le caratteristiche della cefalea al basale (T0) e dopo 6 mesi di trattamento (T1), la frequenza della cefalea mensile e la durata media del mal di testa sono stati valutati dai diari quotidiani tenuti da tutti i bambini. L'intensità della cefalea è stata valutata su una scala analogica visiva (VAS).

La durata minima di mal di testa richiesta per l'ammissione in questo studio è stata 4 mesi, con almeno 10 episodi che si verificano almeno 1/die, ma comunque < 15 giorni al mese, secondo i criteri ICHD-3¹³. Tutti i soggetti sono stati reclutati dalla stessa area urbana e appartenenti allo stesso status socio-economico.

Il complesso nutraceutico griffonia simplicifolia/magnesio (rispettivamente 50 e 200 mg) è stato somministrato per via orale come terapia profilattica due volte al giorno per 3 mesi. Per verificare l'efficacia dell'associazione, abbiamo testato la frequenza iniziale della cefalea (T0) e dopo 3 mesi (T1) di trattamento, in seguito è stata calcolata la percentuale di frequenza della cefalea espressa come Δ in modo da esprimere la diminuzione della frequenza mensile. Questo indice è stato calcolato, come riportato in studi precedenti^{15,16}, a T0 e T1 secondo la seguente formula:

$$\Delta = 100 - [(T1/T0) \times 100]$$

Tutti i genitori hanno dato il loro consenso informato scritto.

Lo studio è stato condotto secondo i criteri della Dichiarazione di Helsinki, che vieta esplicitamente

l'utilizzo del placebo in età evolutiva perché giudicato non etico¹⁷.

Analisi statistica

L'analisi della varianza (ANOVA) è stata effettuata per valutare le differenze nella frequenza di attacchi di cefalea al mese a T0 e T1.

Valori di $p \leq 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Tutti i dati sono stati codificati e analizzati utilizzando il pacchetto disponibile in commercio STATISTICA 6.0 per Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA)

RISULTATI

A T0, la frequenza media al mese era pari a 6,81 attacchi ($SD \pm 1,98$) e al T1 era 1,25 ($SD \pm 0,93$) ($F = 510,35$, $p < 0,001$), con una media frequenza percentuale delta era 86,04 ($SD \pm 15,73$) a T1.

DISCUSSIONE

I risultati di tale studio possono essere riassunti e identificati nella efficacia e sicurezza del complesso nutraceutico griffonia simplicifolia/magnesio nella terapia profilattica della FETTH. Infatti, il grande limite in tale range di età è rappresentato dalla paucità di presidi farmacologici specifici sia per la profilassi che per il trattamento in acuto, sia per le forme emicraniche che soprattutto per le forme tensive. Inoltre, è importante rimarcare anche l'ambivalenza da parte dei genitori nell'affrontare la cefalea del proprio figlio, consistente da un lato nel desiderio di allontanare/eliminare i sintomi che causano sofferenza e dall'altro di non volere utilizzare farmaci o comunque di utilizzare presidi che possano essere efficaci, ma con effetti collaterali minimi. In questa ottica, i complessi nutraceutici trovano la loro migliore applicazione in età evolutiva poiché presentano un profilo di buona tollerabilità ed elevata compliance. Gli effetti avversi sono presenti e transitori, generalmente, in una piccola percentuale di soggetti e nel nostro campione si sono verificati in 3 soggetti (3,79% dell'intero campione) che hanno presentato diarrea transitoria (nelle prime 48 ore della assunzione del prodotto) o aspecifica e fugace gastralgia nelle prime 72 ore.

Inoltre, non è affatto trascurabile l'elevata compliance da parte dei pazienti legata alla notevole palatabilità del prodotto aromatizzato alla fragola e il fatto di essere masticabile rende il bambino meno resistente alla assunzione del farmaco.

La letteratura sui prodotti nutraceutici è in attuale crescita, ma ancora una volta la stragrande maggioranza degli studi sono focalizzati sulla patologia emicranica dei soggetti adulti, e solo 3 studi sono presenti sull'utilizzo su vasti campioni in età pediatrica, per esempio, dei derivati del Ginkgolide B. Non esistono, invece, studi sulla cefalea tensiva, pertanto il presente studio si propone come studio preliminare sulla efficacia di tale complesso nella forma di cefalea tensiva definita come episodica frequente.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano la ditta Steve Jones srl, Sesto Fiorentino (FI) per aver fornito gratuitamente e in modo incondizionato i campioni utilizzati nello studio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bille B. *Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and encephalographic comparison between children with migraine and matched controls.* Acta Paediatr Suppl 1962;136:1-151.
- 2 Valquist B. *Migraine in children.* Int Arch Allergy Immunol 1977;7:348-55.
- 3 Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. *Prevalence of headache at pre-school age in an unselected child population.* Cephalalgia 1991;11:239-42.
- 4 Passchier J, Orlebeke JF. *Headaches and stress in school children: an epidemiological study.* Cephalalgia 1985;5:167-76.
- 5 Paulin JM, Waal-Manning HJ, Simpson FO, et al. *The prevalence of headache in a small New Zealand town.* Headache 1985;25:147-51.
- 6 Hockaday JM. *Definition, clinical features and diagnosis of childhood migraine.* In: Hockaday JM (ed.). *Childhood migraine.* London: Butterworth 1988, pp. 5-9.
- 7 Okogbo ME. *Migraine in Nigerian children - a study of 51 patients.* Headache 1991;31:673-6.
- 8 Mortimer MJ, Kai J, Jaron A. *Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc Vahlquist and IHS criteria.* Dev Med Child Neurol 1992;34:1095-101.
- 9 Bille B. *Migraine in childhood and its prognosis.* Cephalalgia 1981;1:71-5.
- 10 Visudtibhan A, Siripornpanich V, Khongkhatithum C, et al. *Migraine in Thai children: prevalence in junior high school students.* J Child Neurol 2007;22:1117-20.
- 11 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International classification of headache disorders: 2nd edition.* Cephalalgia 2004;24(Suppl. 1):9-160.
- 12 De Carlo D, Dal Zotto K, Perissinotto E, et al. *Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients.* Cephalalgia 2010;30:1486-94.
- 13 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).* Cephalalgia 2013;33:629-808.
- 14 Esposito M, Precenzano F, Sorrentino M, et al. *A Medical Food Formulation of Griffonia simplicifolia/Magnesium for Childhood Periodic Syndrome Therapy: An Open-Label Study on Motion Sickness.* J Med Food 2015;18:916-20. doi: 10.1089/jmf.2014.0113
- 15 Esposito M, Ruberto M, Pascotto A, et al. *Nutraceutical preparations in childhood migraine prophylaxis: effects on headache outcomes including disability and behaviour.* Neurol Sci 2012;33:1365-8.
- 16 Carotenuto M, Esposito M. *Nutraceuticals safety and efficacy in migraine without aura in a population of children affected by neurofibromatosis type I.* Neurol Sci 2013;34:1905-9.
- 17 World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 2008.* Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>

CORRISPONDENZA

Marco Carotenuto, Centro Cefalee per l'Età Evolutiva, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale, Fisica e Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi di Napoli, via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli - Tel. +39 081 5666988 - Fax +39 081 5666694 - E-mail: marco.carotenuto@unina2.it