



L. van den Meerschaut, A. Sünder

## RIASSUNTO

In uno studio multicentrico, aperto, prospettico e non randomizzato sono state messe a confronto l'efficacia e la tollerabilità di Ignatia-Heel® con quelle delle benzodiazepine (Lorazepam) in 248 pazienti sofferenti di insonnia, ansia, irrequietezza, *burnout* e patologie nervose simili ("disturbi nervosi minori").

I pazienti sono stati trattati con Ignatia-Heel® o Lorazepam alle dosi consigliate per un massimo di 4 settimane. Sono state previste alcune variazioni nei dosaggi solo qualora fossero nel migliore interesse del paziente. Gli effetti della terapia sono stati valutati dal medico attraverso il colloquio con il paziente all'inizio del trattamento, dopo 2 settimane e dopo 4 settimane *max*.

I dati relativi alla tollerabilità sono stati registrati come eventi avversi.

I pazienti del Gruppo Lorazepam avevano, mediamente, un'età maggiore, e vi era una percentuale leggermente superiore di maschi rispetto a quella del Gruppo Ignatia-Heel®. Nel corso dello studio i pazienti di entrambi i Gruppi hanno riferito pari miglioramenti sintomatici significativi.

La somma del punteggio relativo ai sintomi è migliorato di 4,4 punti con Ignatia-Heel® e di 4,2 punti con il Lorazepam. Le differenze tra i Gruppi di trattamento non sono significative; tutte le differenze rilevate erano nel limite del 10% del punteggio massimo, dimostrando la non inferiorità di Ignatia-Heel®.

Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati, con eventi avversi trascurabili e punteggi molto buoni nella autovalutazione della tollerabilità.

Pertanto, nei pazienti che optano per il trattamento omeopatico per alleviare i disturbi nervosi minori a breve termine, gli effetti di Ignatia-Heel® non sono inferiori a quelli del Lorazepam.

**PAROLE CHIAVE** BENZODIAZEPINE, PRATICA CLINICA, OMEOPATIA, TOLLERABILITÀ

**SUMMARY:** In an open-label, prospective non-randomized cohort study, we compared the effectiveness and tolerability profiles of the homeopathic remedy *Nervoheel N* with those of the benzodiazepine, lorazepam, in

## IGNATIA-HEEL® – ALTERNATIVA AL LORAZEPAM NEI DISTURBI NERVOSI MINORI

*THE HOMEOPATHIC PREPARATION NERVOHEEL N\* CAN OFFER AN ALTERNATIVE TO LORAZEPAM THERAPY FOR MILD NERVOUS DISORDERS*

\* In Italia: Ignatia-Heel®

Tradotto da

– The Homeopathic Preparation *Nervoheel N* Can Offer an Alternative to Lorazepam Therapy for Mild Nervous Disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 6, no. 4, pp. 507-515; 2009. doi:10.1093/ecam/nem144.

### INTRODUZIONE

La terapia farmacologica è in ampia misura un compromesso tra l'efficacia terapeutica, dose-correlata, e gli effetti collaterali negativi, ugualmente dose-correlati. Nel secolo scorso i termini di

tale compromesso sono andati progressivamente migliorando; lo stesso dicasi per la tollerabilità dei farmaci.

– Tuttavia, è improbabile che le terapie farmacologiche convenzionali siano del tutto prive di effetti indesiderati.

Negli ultimi anni si è assistito a casi, ben

248 patients with insomnia, distress, anxieties, restlessness or burnout and similar nervous conditions ('mild nervous disorders'). Patients were treated with *Nervoheel N* or lorazepam at the recommended doses for a maximum of 4 weeks. Dose variations were allowed if in the patient's best interest. Treatment effects were evaluated by the practitioner in a dialogue with the patient at the start of treatment, after 2 weeks and after maximally 4 weeks of treatment. Tolerability data were recorded as adverse events. At baseline, lorazepam patients were on average slightly older and there was a somewhat greater percentage of men in this group than in the *Nervoheel* group. Both treatment groups reported significant symptomatic improvements of similar magnitude during

the course of the study. The sum of symptom scores improved by 4.4 points with *Nervoheel N* and by 4.2 points with lorazepam. The differences between the treatment groups were not significant. All differences between treatments were within 10% of the maximum score ranges, demonstrating non-inferiority of *Nervoheel N*. Both treatments were well tolerated, with few adverse events and very good self-assessed tolerability ratings by the patients. Thus, in patients who opt for a homeopathic treatment regimen for the short-term relief of mild nervous disorders, the effects of *Nervoheel N* are non-inferior to those of lorazepam.

**KEY WORDS:** BENZODIAZEPINE, CLINICAL PRACTICE, HOMEOPATHY, TOLERABILITY

Unitario componente	Diluizione	Quantità in mg per compressa	Indicazioni omeopatiche
Acidum phosphoricum	D4	60.0	Esaurimento fisico e mentale, deficit mnemonico, iperidrosi
Kalium bromatum	D4	30.0	Irrequietezza delle mani, amnesia, disturbi del linguaggio
Zincum valerianicum	D4	30.0	Insomnia nervosa, irrequietezza, sindrome delle gambe senza riposo
Strychnos Ignatii	D4	60.0	Depressione esogena, tendenza al pianto, umore labile, globo isterico, emicrania
Sepia officinalis	D4	60.0	Astenia, esaurimento nervoso, depressione, nevrosi climaterica

TAB. 1

Ignatia-Heel®.

noti all'opinione pubblica, relativi a farmaci ritirati dal commercio a motivo dei loro gravi effetti collaterali.

– Si ricordino a tal proposito la cerivastatina ed il rofecoxib.

Questo “disincanto” nei confronti dei farmaci è uno dei motivi principali per cui si ricorre sempre più frequentemente alle Medicine Complementari e Alternative (CAM) (1), i cui farmaci sono *percepiti* come meglio tollerati rispetto a quelli convenzionali (2).

– Il trattamento sintomatico di maleseri molto comuni nella popolazione generale quali **insonnia, angoscia, ansia, irrequietezza, burnout** e patologie nervose simili, è uno dei campi in cui le CAM sono più utilizzate.

La meditazione trascendentale si è rivelata efficace nel sollievo delle patologie da stress post-traumatico (3) e preparazioni omeopatiche a base di estratti molto diluiti di piante ricche in flavonoidi sono ampiamente utilizzate nella cura di molte patologie nervose (4).

La natura complessa dei disturbi nervosi si riflette nella complessità dei trattamenti e dei farmaci, tra cui molti autosomministrati e comprendenti un'ampia serie di prodotti, dall'alcool ai fitoterapici (5,6).

– Si intravede una certa percezione del rischio connessa alle terapie farmacologiche proprio in relazione alla rilut-

tanza nel rivolgersi alla medicina convenzionale e all'ampio ricorso alle terapie CAM.

Le cure comunemente prescritte (benzodiazepine) sono – inoltre – controindicate nella terapia a lungo termine, per la dipendenza e gli effetti collaterali che producono, tra cui sedazione durante il giorno (*hangover*), amnesia anterograda e depressione respiratoria (7).

Le benzodiazepine – inoltre – sono frequentemente correlate ai ricoveri ospedalieri (8).

Si ricordi anche che esse possono indurre una significativa compromissione delle abilità di guida e psicomotorie, anche in dosaggi bassi (9).

Vi è – pertanto – la chiara necessità di poter disporre di una gamma più ampia di sedativi blandi con migliori profili di tollerabilità.

– Da queste considerazioni consegue che il trattamento dei disturbi nervosi minori è una questione complessa che richiede la stretta collaborazione tra paziente e medico, nonché un ventaglio di possibili opzioni terapeutiche.

La sempre maggiore disponibilità di terapie CAM ha esteso oltre la medicina convenzionale le possibilità di opzioni disponibili, sia per i pazienti sia per i medici.

Nel Regno Unito, ad esempio, 1 abitante adulto su 10 ricorre annualmente al consulto di un medico CAM (10).

Il ruolo sempre più importante che le CAM vanno assumendo impone la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità dei farmaci utilizzati.

La carenza di studi clinici controllati relativi a molti farmaci CAM porta i medici ed i pazienti a fare affidamento su prove aneddotiche rilevate in condizioni non controllate (11).

**Ignatia-Heel®** (-Heel GmbH, Baden-Baden - Germania) è un medicinale omotossicologico complesso; rispetto all'Omeopatia, gli unitari inclusi sono in diluizioni più basse e la terapia è dettata più dalle indicazioni cliniche e meno dall'individualizzazione.

Ignatia-Heel® è indicata nel sollievo temporaneo dei sintomi da stress, tra cui agitazione, insonnia, tensione nervosa e stress dovuto a sindrome premestruale e a menopausa, oltre che nell'agitazione infantile. La dose usuale è di 1 compressa sublinguale x 3/die.

Come per molte preparazioni omeopatiche ed omotossicologiche, la varietà dei sintomi per i quali Ignatia-Heel® viene utilizzata nella prassi è ampia e comprende affaticamento nervoso, depressione esogena lieve ed insonnia.

– I componenti di Ignatia-Heel® elencati in **TAB. 1**, sono di origine minerale (Acido fosforico, Bromuro di potassio), in combinazione con estratto della pianta medicinale *Strychnos Ignatii* (fava di Sant'Ignazio), Valerianato di zinco e *Sepia officinalis*.

Tutti sono in diluizione **D4**.

– Vi sono pochi dati oggettivi per Ignatia-Heel® derivati da *trial* clinici; il suo utilizzo è basato sull'esperienza personale dei medici e dei pazienti, piuttosto che su prove derivate da *trial* controllati dedicati.

► Al fine di disporre di maggiori informazioni sull'efficacia di Ignatia-Heel®, sono state messe a confronto – in uno studio aperto osservazionale – l'efficacia e la tollerabilità di **Ignatia-Heel®** vs il **Lorazepam** (benzodiazepina) in 248 pazienti con disturbi nervosi minori come: cefalea, palpitazioni, difficoltà digestive, mancanza di appetito, disfun-

zione sessuale lieve, affaticamento mentale, svogliatezza, disturbi del sonno, irrequietezza, mancanza di concentrazione.

– Il Lorazepam è prodotto con una varietà di nomi commerciali; quello utilizzato in questo studio (Temesta, Wyeth) è disponibile in molti Paesi europei.

Il Lorazepam ha un'emivita relativamente breve; rispetto alle benzodiazepine a lunga azione come il Clonazepam e il Diazepam, agisce a breve termine sulle manifestazioni acute di ansia in pazienti affetti da nevrosi ansiosa (12).

## METODI

### PROGETTO DI STUDIO

Questo studio – multicentrico, aperto, prospettico, non randomizzato – è stato condotto in **39 centri** in Belgio e nei Paesi Bassi.

I centri partecipanti offrivano terapie sia convenzionali sia CAM.

– Il Gruppo di pazienti totali era di **240**, ≈ 6 in ogni centro.

Tutti i pazienti sono stati informati cir-

ca il contesto e lo scopo dello studio, che è stato condotto nel pieno rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki (13) e delle raccomandazioni per la pianificazione, esecuzione e valutazione degli studi osservazionali redatte dalle Istituzioni tedesche (*Bundesanzeiger* N. 299, 4 dicembre 1998).

– I criteri d'inclusione erano: **1)** età ≥ 18 anni; **2)** presenza di uno o più dei seguenti: cefalea, palpitazioni, lombalgia, difficoltà digestive, mancanza di appetito, disfunzione sessuale lieve, senso di fatica, svogliatezza, disturbi

Caratteristica	Gruppo Ignatia-Heel® (n = 136)	Gruppo Lorazepam (n = 112)	Valore P relativo alla differenza (regolazione per propensity-score)
<b>Età in anni</b>			≥0.05
Media (Deviazione Standard)	45.1 (17.3)	53.5 (16.6)	
Mediana	44.0	54.0	
1° quartile - 3° quartile	33.0 - 58.0	40.0 - 65.0	
<b>Sesso femminile (%)</b>	85 (62.5 %)	64 (57.1 %)	≥0.05
<b>Altezza in cm (Deviazione Standard)</b>	167.6 (9.2)	169.9 (8.7)	≥0.05
<b>IMC kg/cm² (Deviazione Standard)</b>	25.0 (4.4)	24.7 (4.0)	≥0.05
<b>Fumatore n° (%)</b>	32 (23.5 %)	33 (29.5 %)	≥0.05
<b>Assunzione abituale di caffè n° (%)</b>	73 (53.7 %)	75 (67.0 %)	≥0.05
<b>Assunzione abituale di alcool n° (%)</b>	24 (17.6 %)	37 (33.0 %)	≥0.05
<b>Disordini nervosi più comuni (%)</b> (possibilità di selezionare più risposte)			≥0.05
Angoscia emotiva	77 (56.6 %)	61 (54.5 %)	
Instabilità nervosa	76 (55.9 %)	64 (57.1 %)	
Ansia	53 (39.0 %)	49 (43.8 %)	
Tensione psichica	38 (27.9 %)	33 (29.5 %)	
Agitazione	34 (25.0 %)	32 (28.6 %)	
<i>Burnout</i>	18 (13.2 %)	14 (12.5 %)	
<b>Gravità dei sintomi (%)</b>			≥0.05
Lieve	35 (25.7 %)	17 (15.2 %)	
Moderata	76 (55.9 %)	67 (59.8 %)	
Grave	23 (16.9 %)	26 (23.2 %)	
<b>Punteggio basale ± Deviazione Standard</b>			≥0.05
Cefalea	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.8	
Palpitazioni cardiache	0.6 ± 0.7	0.9 ± 0.9	
Lombalgia	0.5 ± 0.7	0.5 ± 0.7	
Difficoltà digestive	0.7 ± 0.8	0.5 ± 0.6	
Mancanza di appetito	0.8 ± 0.8	0.7 ± 0.8	
Disfunzione sessuale lieve	0.8 ± 1.1	0.8 ± 0.9	
Affaticamento	1.2 ± 0.8	1.0 ± 0.9	
Svogliatezza	1.3 ± 0.8	1.0 ± 0.8	
Disturbi del sonno	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.9	
Irrequietezza	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.9	
Mancanza di concentrazione	1.3 ± 0.8	1.3 ± 0.9	
<b>Punteggio globale</b>	10.8 ± 5.2	10.4 ± 5.7	

TAB. 2

**Caratteristiche della popolazione di studio all'arruolamento (popolazione intention-to-treat).**  
– Le differenze tra i 2 Gruppi di trattamento non sono statisticamente significative.

del sonno, irrequietezza e mancanza di concentrazione.

– Sono stati esclusi i pazienti inabilitati o non favorevoli a partecipare; sono stati esclusi anche i pazienti che assumevano entrambi i farmaci di studio.

## TERAPIA

In ciascun centro, **3 pazienti** hanno assunto Ignatia-Heel® e **3 pazienti** hanno assunto il Lorazepam per un periodo massimo di 4 settimane.

– La scelta della terapia era a discrezione del medico, dipendente dal giudizio di opportunità per ogni singolo caso.

Qualsiasi altro protocollo terapeutico non doveva variare durante il *trial*, salvo cambiamenti delle condizioni cliniche del paziente.

Ignatia-Heel® è stata somministrata alla dose di 1 cps sublinguale x 3/die.

Il Lorazepam è stato somministrato in forma di compresse alla dose di 2-3 mg/die in caso di sedazione e ansia e 2-4 mg da assumere al momento di coricarsi, in caso di insonnia.

Sono state autorizzate variazioni dei dosaggi qualora ciò fosse ritenuto nel migliore interesse del paziente.

## VALUTAZIONE

Gli effetti della terapia sono stati valutati dal medico attraverso il colloquio con il paziente.

Le valutazioni sono state effettuate all'**inizio della terapia, dopo 2 settimane e dopo 4 settimane max di terapia.**

La gravità dei sintomi è stata valutata con una scala a 4 punti (0 = nessun sintomo; 1 = sintomi lievi; 2 = moderati; 3 = gravi).

Oltre alle singole variabili, è stato calcolato il punteggio riepilogativo di tutte le variabili.

La valutazione degli effetti complessivi della terapia è stata – inoltre – effettuata dal medico tramite colloquio con il paziente; i risultati terapeutici sono stati registrati attraverso una scala a 5 pun-

ti (eccellente, buono, soddisfacente, nessun miglioramento, peggioramento dei sintomi).

I dati relativi alla tollerabilità sono stati registrati come eventi avversi riferiti dai pazienti e valutati dal medico.

– La tollerabilità generale dei protocolli terapeutici è stata valutata dal medico (colloquio con il paziente) con i giudizi di eccellente, buona, moderata o scarsa. La conformità è stata stimata dal medico (colloquio con il paziente), attraverso una scala di valutazione simile.

## ANALISI STATISTICA

Tutti i criteri di efficacia sono stati valutati sec. statistica di riepilogo per Gruppi di trattamento con numeri assoluti e relativi esprimendo i punteggi dei sintomi in 3 momenti (all'arruolamento, alla valutazione intermedia e finale).

Per tutti i punteggi dei sintomi sono state calcolate: media aritmetica, Deviazione Standard, mediana, minimo, massimo, 1° quartile e 3° quartile.

Le differenze tra i Gruppi sono state valutate con il test Cochran-Mantel-Haenszel.

I confronti statistici sono stati condotti con test esatti ANOVA e di Fischer.

Per tutti i confronti, le differenze tra il Gruppo Ignatia-Heel® e il Gruppo Lorazepam e gli intervalli di confidenza bilaterali del 95% sono stati calcolati dalle medie dei minimi quadrati utilizzando l'ANOVA (base di rilevamento e *propensity score*).

– La **non inferiorità** è stata calcolata sec. gli intervalli di confidenza unilaterali. L'analisi di non inferiorità è stata effettuata per: cefalea, palpitazioni, lombalgia, difficoltà digestive, mancanza di appetito, disfunzione sessuale lieve, affaticamento, svogliatezza, disturbi del sonno, irrequietezza, mancanza di concentrazione; lo stesso per il punteggio riepilogativo di tutte le variabili.

Il limite di non inferiorità clinicamente rilevante per il limite più basso dell'intervallo di confidenza del 95% per le

differenze tra i 2 Gruppi di trattamento, è stato fissato al 10% del punteggio massimo.

– Poiché l'obiettivo dello studio era dimostrare la non inferiorità di Ignatia-Heel® rispetto al Lorazepam, è stata utilizzata una popolazione *per-protocol* per l'analisi delle variabili di efficacia.

– Un'ulteriore analisi *intention-to-treat* è stata effettuata per valutare la robustezza dei risultati.

Per rendere adeguati ai Gruppi di pazienti non statisticamente comparabili per alcune variabili i valori di riferimento, e per controllare l'influenza di questi criteri sull'efficacia del trattamento in ciascun paziente, sono stati valutati i *propensity score* con il modello della regressione logistica (procedura logistica con l'opzione "selezione = *in avanti*" - SAS) con metodi standard (14).

I *propensity score* sono stati calcolati attraverso il modello della regressione logistica progressiva sulla base dei dati demografici e di altre caratteristiche di riferimento.

La regressione logistica è stata effettuata attraverso la procedura logistica SAS; i pazienti sono stati stratificati in quintili secondo i *propensity score* su tutte le variabili di riferimento.

## RISULTATI

### PAZIENTI

In totale sono stati reclutati **248 pazienti.**

La popolazione *intention-to-treat* era costituita da **136 pazienti** nel Gruppo Ignatia-Heel® e da **112** nel Gruppo Lorazepam.

– Nel Gruppo Ignatia-Heel®, 128 pazienti sono stati controllati alla valutazione intermedia e 134 pazienti alla valutazione finale.

– Nel Gruppo Lorazepam, i pazienti sono stati 106 per la valutazione intermedia e 111 per quella finale.

Sedici pazienti sono stati esclusi dalla popolazione *per-protocol* per l'analisi di non-inferiorità: 15 per la durata supe-

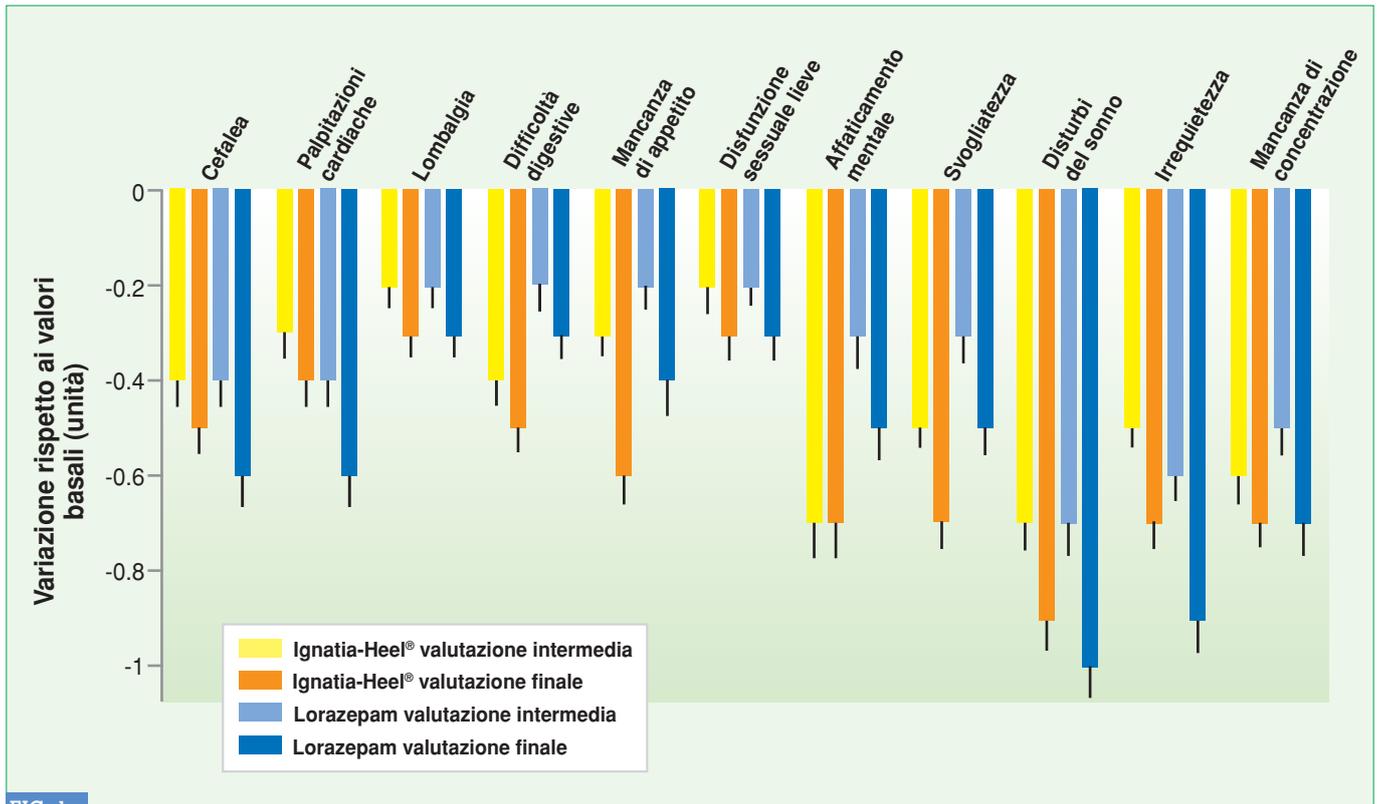


FIG. 1

Variazioni dei punteggi dei gruppi di sintomi considerati rispetto ai valori basali alla **valutazione intermedia** e **finale**.

riore a 42 giorni intercorrenti tra l'inizio della terapia e la valutazione finale; 1 per l'interruzione della terapia. Pertanto, l'analisi di non-inferiorità è stata effettuata, rispettivamente, su **122** pazienti Ignatia-Heel® e su **110** pazienti Lorazepam.

– Le caratteristiche generali dei pazienti sono indicate in **TAB. 2**.

I pazienti del Gruppo Lorazepam erano mediamente più anziani (53,5 anni nel Gruppo Lorazepam; 45,1 anni nel Gruppo Ignatia-Heel®).

In questo Gruppo vi era una percentuale leggermente superiore di maschi.

Nel Gruppo Lorazepam l'età era compresa tra 18 e 89 anni, a fronte di un range compreso tra 11 (1 paziente) e 84 anni nel Gruppo Ignatia-Heel®.

Rispetto ai pazienti del Gruppo Ignatia-Heel®, i pazienti del Gruppo Lorazepam erano più propensi al fumo e al consumo regolare di alcool e caffè.

Tuttavia, dopo regolazione per *propensity score*, i 2 Gruppi di trattamento non hanno mostrato differenze, rispetto ad alcun valore di riferimento,

ad un livello di significatività del 5%.

Non vi sono state differenze significative tra i Gruppi di trattamento nella distribuzione dei disturbi nervosi.

– Solo 1/3 dei pazienti in entrambi i Gruppi presentava un unico disturbo; 2/3 dei pazienti presentava 2-4 disturbi.

Angoscia emotiva, instabilità nervosa ed ansia erano i disturbi più comuni in entrambi i Gruppi; il 13% in entrambi i Gruppi soffriva di sindrome da *burnout*.

– Le ragioni addotte per i disturbi nervosi erano molto simili: ansia correlata all'attività professionale, stress e ansia dovuta a motivi familiari costituivano la stragrande maggioranza dei disturbi; patologie quali depressione endogena erano rappresentate da percentuali minime (3% nel Gruppo Ignatia-Heel®; 5% nel Gruppo Lorazepam).

I sintomi erano di severità simile nei due Gruppi, anche se i pazienti Ignatia-Heel® presentavano più spesso sintomi lievi (25,7%) rispetto ai pazienti del Gruppo Lorazepam (15,2%).

Queste differenze sono ininfluenti circa l'impossibilità di affrontare l'attività lavorativa ordinaria: il 26% dei pazienti Ignatia-Heel® è stato considerato non in grado di lavorare contro il 28% dei pazienti Lorazepam.

La maggior parte dei pazienti non era stata trattata in precedenza per questi disturbi: il 72% dei pazienti Ignatia-Heel® e il 74% dei pazienti Lorazepam non avevano ricevuto alcun trattamento.

La durata media del trattamento è stata di  $31 \pm 7$  giorni per i pazienti Ignatia-Heel® e di  $29 \pm 6$  giorni per i pazienti Lorazepam.

Meno dell'1% dei pazienti di entrambi i Gruppi è stato trattato per 2 settimane. Sebbene la maggior parte dei pazienti (62% nel Gruppo Ignatia-Heel® e 70% nel Gruppo Lorazepam) abbia scelto di rimanere in terapia per un periodo di osservazione superiore alle 4 settimane, il 10% di entrambi i Gruppi è rimasto in terapia per oltre 6 settimane. L'uso di farmaci aggiuntivi è stato minimo in entrambi i Gruppi: 9 pazienti Ignatia-Heel® (6,8%) e 9 pazienti Lora-

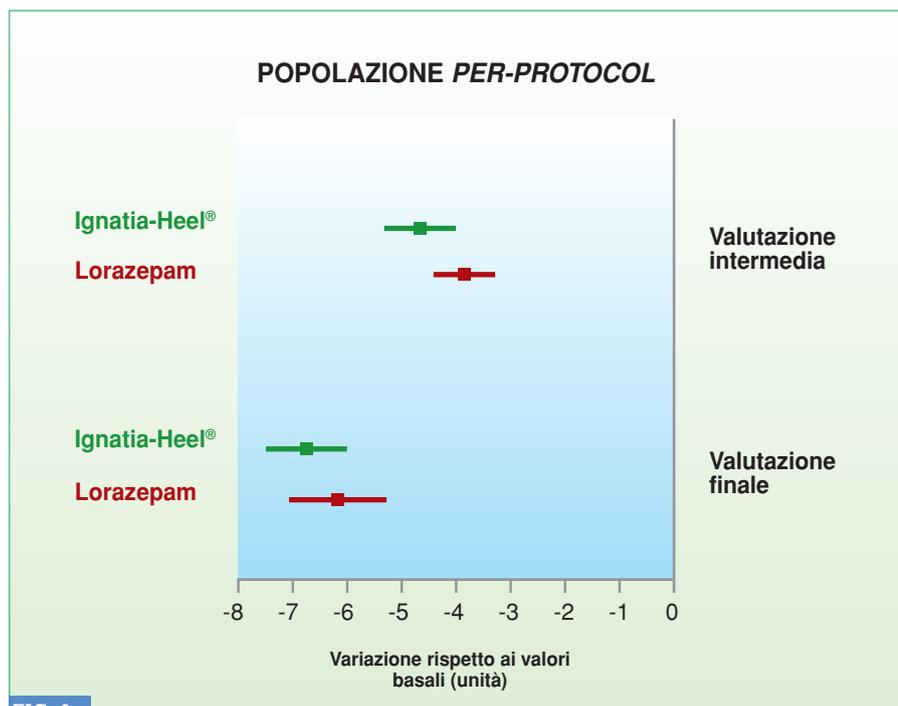


FIG. 2

**Variatione rispetto ai valori basali (intervallo di confidenza  $\pm$  95%) della somma dei punteggi relativi ai sintomi per i Gruppi Ignatia-Heel® e Lorazepam, alla valutazione intermedia e finale.**

zepam (8,1%) hanno assunto farmaci supplementari di vario tipo durante lo studio.

## EFFICACIA

I risultati relativi all'efficacia sono dati per la popolazione *per-protocol* se non diversamente indicato.

Non sono emerse differenze significative tra le analisi della popolazione *per-protocol* e le analisi *intent-to-treat*.

L'esclusione dei dati relativi al paziente di 11 anni non ha influito sui risultati.

- I pazienti di entrambi i Gruppi di trattamento hanno riferito un miglioramento sintomatico simile durante il corso dello studio.
- La somma dei punteggi dei sintomi è migliorata di **4,4 punti** con **Ignatia-Heel®** e di **4,2 punti** con il **Lorazepam**.

Le differenze rispetto ai valori basali sono state significative con entrambi i trattamenti, ma non le differenze tra i Gruppi di trattamento.

– Come in **FIG. 1**, la maggior parte dei miglioramenti sintomatici era evidente

al momento della **valutazione intermedia**. Non si è evidenziata una chiara tendenza al più rapido miglioramento dei sintomi in un Gruppo di trattamento rispetto all'altro: alcune variabili (difficoltà digestive, affaticamento mentale, svogliatezza) tendevano verso un più rapido miglioramento con Ignatia-Heel®; altre (palpitazioni cardiache, irrequietezza) presentavano un miglioramento più rapido con il Lorazepam (**FIG. 1**).

Dalla somma di tutti i punteggi dei sintomi (**FIG. 2**), si evince che vi è stata la tendenza verso un **più rapido miglioramento con Ignatia-Heel®**; tuttavia le differenze erano lievi e vi è stato un ulteriore miglioramento del punteggio complessivo durante lo studio in entrambi i Gruppi di trattamento.

Tutti le variazioni delle variabili individuali erano molto simili in entrambi i Gruppi di trattamento.

Per tutte le variabili, il limite più basso dell'intervallo di confidenza del 95% era superiore a -0,3, cioè tutte le possibilità rientravano nel 10% dei punteggi massimi che dimostrano la **non inferiorità di Ignatia-Heel®** (**FIG. 3**).

Per la somma di tutti i punteggi, il limi-

te più basso dell'intervallo di confidenza del 95% era -0,91, ampiamente entro i limiti che definiscono la generale non inferiorità di Ignatia-Heel® vs il Lorazepam.

I risultati terapeutici complessivi valutati dal medico e dal paziente corrispondevano a quelli dei singoli componenti e al loro punteggio di riepilogo.

Non vi è stata alcuna differenza significativa tra i Gruppi di trattamento: la maggior parte dei pazienti in entrambi i Gruppi ha valutato i risultati "eccellente" o "buono" (72,1% nel Gruppo Ignatia-Heel®; 73,7% nel Gruppo Lorazepam;  $P = 0,84$  per il confronto tra Gruppi di trattamento) (**FIG. 4**).

## TOLLERABILITÀ

Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati, con pochissimi eventi avversi e valori molto buoni nelle autovalutazioni della tollerabilità redatte dai pazienti.

Un paziente di ciascun Gruppo ha lamentato un evento avverso (gusto *metallico* con Ignatia-Heel®; sonnolenza con il Lorazepam); per entrambi è stata considerata improbabile la correlazione tra l'evento avverso e la terapia.

Il profilo di tollerabilità valutato dal paziente è risultato significativamente migliore per Ignatia-Heel®: l'**81,9%** dei pazienti ha valutato la tollerabilità "eccellente" rispetto al **45,5%** dei pazienti Lorazepam ( $P < 0,001$  per il confronto tra Gruppi di trattamento) (**FIG. 5**).

Le percentuali di conformità sono risultate alte in entrambi i Gruppi di trattamento; le differenze tra i Gruppi non sono statisticamente significative ( $P = 0,35$ ) (**FIG. 6**).

– Valutazioni di conformità "eccellente" e "buona" sono state attribuite al 90% dei pazienti, sia del Gruppo Ignatia-Heel® sia del Gruppo Lorazepam.

## DISCUSSIONE

I risultati di questo studio aperto indicano che il medicinale omotossicologico Ignatia-Heel® offre sollievo sinto-

matico per una varietà di disturbi che afferiscono alla dicitura “disturbi nervosi minori” come cefalea, palpitazioni, difficoltà digestive, mancanza di appetito, disfunzione sessuale lieve, affaticamento, svogliatezza, disturbi del sonno, irrequietezza e mancanza di concentrazione.

Ignatia-Heel® può rappresentare un’alternativa meglio tollerata rispetto alle benzodiazepine (Lorazepam).

Nella nostra analisi di non inferiorità, i gradi di miglioramento sono stati complessivamente molto simili per le 11 variabili considerate; la non inferiorità di Ignatia-Heel® è dimostrata per tutte le variabili così come per il punteggio riepilogativo.

Il presente studio è il primo circa la valutazione clinica oggettiva dell’efficacia di Ignatia-Heel®.

I risultati sono promettenti, poiché vi è molta necessità di poter disporre di una gamma più ampia di opzioni terapeutiche per i disturbi nervosi quali insonnia, ansia e sindrome da *burnout*.

Il ricorso alle terapie CAM è molto diffuso per la cura delle patologie nervose. – Vi sono prove che alcuni fitoterapici ricchi in flavonoidi possano esaltare le proprietà ansiolitiche e sedative degli agonisti naturali del recettore delle benzodiazepine. Gli estratti di *Turnera aphrodisiaca* Ward (n.d.r.: Damiana), essenza ricca in flavonoidi, trovano ampio utilizzo in Omeopatia.

Recentemente è stato riportato che – alle alte diluizioni utilizzate in Omeopatia – questi espongono proprietà ansiolitiche in un modello murino controllato (4).

– La tribù nativa americana Pomo utilizzava la radice di *Iris* sp., ricca in flavonoidi, per accelerare il parto (15).

Le proprietà ansiolitiche di uno o più dei componenti di Ignatia-Heel® necessitano di ulteriori indagini.

Sia l’Omeopatia sia un componente di Ignatia-Heel®, il valerianato, sono classificati come prova di livello II (“Evi-

denza ottenuta da almeno un *trial* randomizzato, controllato ed adeguatamente strutturato”) (16).

– Il maggior miglioramento ottenuto con Ignatia-Heel® è stato osservato **tra l’inizio della terapia e la valutazione intermedia**, il che potrebbe essere indicativo di un *effetto tetto* o di un adattamento alla terapia, anche se gli effetti benefici si sono mantenuti per tutto il periodo di studio.

L’ulteriore comprensione di questo fenomeno richiede uno studio che preveda un periodo di *wash-out* seguito da una ripresa della terapia.

È difficile definire i disturbi nervosi minori; la loro valutazione coinvolge una ovvia componente soggettiva.

Il problema della soggettività è difficilmente valutabile poiché, a differenza di quanto avviene, ad esempio, per la depressione, non esistono scale di valutazione standardizzate.

Lo studio ha lasciato le valutazioni in gran parte alla discrezione dei medici. Ciò riflette più fedelmente l’utilizzo

quotidiano delle terapie CAM rispetto ad un altro metodo di valutazione, ma lascia anche più spazio al *bias* del medico.

– Non essendovi stato alcun controllo *vs* placebo, non si è potuta valutare la possibile regressione alla media.

Il numero relativamente elevato di pazienti inclusi nello studio ed il fatto che la terapia utilizzata fosse sia CAM sia convenzionale, sono argomenti a favore della coerenza delle valutazioni tra i singoli pazienti e tra i diversi centri di studio.

Sebbene non vi sia alcuna garanzia che taluni centri possano aver utilizzato valutazioni della gravità dei sintomi leggermente diverse, le differenze che ne sarebbero derivate sarebbero simili per i pazienti di entrambi i Gruppi di trattamento e – quindi – non influenzerebbero il confronto degli effetti tra i Gruppi di trattamento.

Le cause organiche e psicologiche dei disturbi nervosi sono difficilmente di-

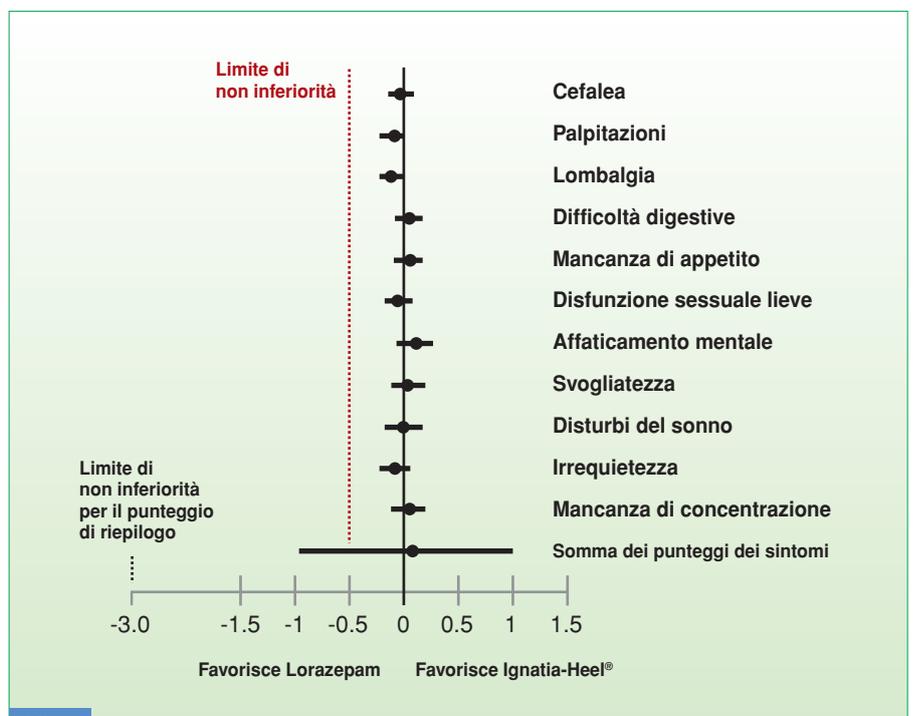


FIG. 3

Differenze tra i Gruppi di trattamento (intervallo di confidenza  $\pm$  95%) alla valutazione finale rispetto ai valori basali, per tutte le variabili e per la loro somma.

– Il limite di non inferiorità di Ignatia-Heel® vs il Lorazepam per le variabili individuali (-0.3) è indicato da una linea punteggiata. Nella somma di tutti i punteggi, quello di non inferiorità è -3.0 e non è in scala nella Figura.

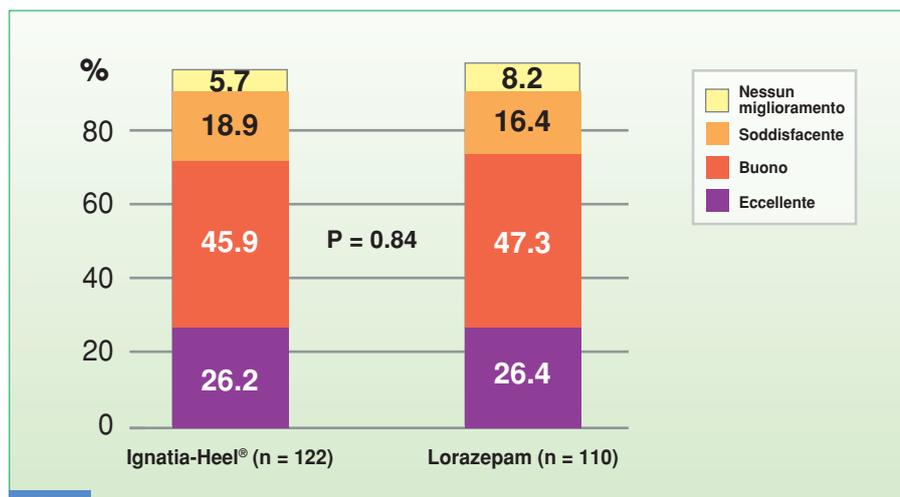


FIG. 4

**Risultati terapeutici complessivi nei due Gruppi di trattamento al termine dello studio.**  
 - La differenza tra i Gruppi non è statisticamente significativa.

stingibili. Ciò indica che dalla più stretta relazione medico-paziente potrebbe trarre beneficio il paziente, il che si aggiunge ai benefici derivanti dall'efficacia del farmaco prescritto.

Infatti, il rapporto paziente-medico in Medicina Complementare sembra essere mediamente più stretto e maggiormente basato sul rispetto reciproco di quanto non sia quello tra medici convenzionali ed i loro pazienti (2).

In questo studio è improbabile che i risultati siano stati influenzati dalle differenze nella relazione, se non marginalmente.

- I centri che hanno partecipato allo stu-

dio sono stati selezionati in quanto offrono sia cure CAM sia cure convenzionali; non vi è - pertanto - motivo di ritenere che i medici modifichino il proprio atteggiamento sulla base di ciò che prescrivono.

I benefici effetti psicologici dovrebbero essere considerati un argomento a favore delle CAM, piuttosto che una critica alle stesse.

Un ulteriore possibile punto debole di questo studio sta nella scelta *osservazionale*, in opposizione a quella "gold standard" di *trial* clinico *controllato*, *randomizzato*.

Tuttavia, sia gli studi osservazionali sia

quelli randomizzati forniscono preziose informazioni relative ai benefici ed agli svantaggi delle terapie (17-19).

Una caratteristica degli studi non randomizzati è data dalle differenze dei valori basali tra i Gruppi di trattamento.

- In questo studio, i pazienti del Gruppo Lorazepam erano in media più anziani e più frequentemente di sesso maschile, facevano maggiormente uso regolare di fumo, alcool e caffè rispetto ai pazienti del Gruppo Ignatia-Heel®.

L'analisi *propensity score* è stata utilizzata per pareggiare queste differenze; tuttavia vi potrebbero essere ancora presenti alcuni *bias* residui.

Il numero leggermente superiore di pazienti nel Gruppo Ignatia-Heel® potrebbe indicare alcuni *bias* nell'arruolamento: non è dato sapere se una simile parzialità abbia favorito un Gruppo rispetto all'altro.

Gli studi osservazionali includono solitamente una gamma più ampia di tipologie di pazienti rispetto ai *trial* randomizzati, in quanto i criteri di inclusione ed esclusione sono più tolleranti nel primo caso.

Data la variabilità di tipologia di pazienti e di sintomi che rientrano nella dicitura "disturbi nervosi minori", un progetto di studio diverso avrebbe con ogni probabilità mancato di arruolare molte delle tipologie di pazienti trattati per queste patologie, sia con le cure convenzionali sia con le cure CAM.

Una tale esclusione avrebbe svilito la rilevanza dell'analisi fino a renderla una semplice pratica clinica di *routine*, e pertanto limitato la tipologia dei pazienti.

Di conseguenza, il progetto ha sacrificato il rigore assoluto al fine di ottenere un'inclusione ottimale. La medesima questione può essere sollevata circa la mancanza di dosaggi standard.

Sebbene alla maggior parte dei pazienti siano stati somministrati i dosaggi raccomandati dei rispettivi farmaci, nel protocollo non vi erano restrizioni in merito.

Da un lato ciò confina il rigore dell'analisi di efficacia, ma, dall'altro, i risultati riflettono gli effetti delle terapie

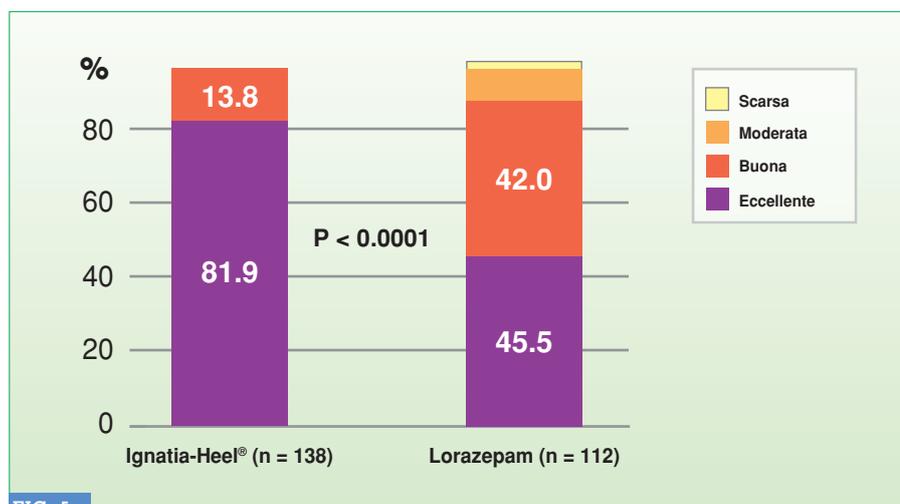


FIG. 5

**Punteggi relativi alla tollerabilità nei due Gruppi di trattamento.**  
 - La differenza tra i Gruppi (eccellente + buona) non è statisticamente significativa.

come nella pratica quotidiana, piuttosto che in condizioni imposte dai *trial* clinici controllati.

Tenuto conto delle scarse differenze tra gli effetti del trattamento nei due Gruppi per tutte le variabili considerate, non sembra esservi alcuna ragione per ritenere che i criteri di non inferiorità siano stati stabiliti troppo generosamente. Il Lorazepam e le altre benzodiazepine sono spesso prescritti nel disturbo d'ansia generalizzato ed hanno un effetto ben dimostrato dai *trial* clinici randomizzati, così come nella prassi.

Sembra esservi poca differenza (20,21). Non è chiaro quanto la non inferiorità dell'efficacia di Ignatia-Heel® nel contesto di questo studio possa essere estrapolata da quella delle benzodiazepine nei *trial* randomizzati.

La buona tollerabilità è una caratteristica comune di molti farmaci CAM, il che, unitamente alle limitazioni imposte dai farmaci convenzionali, può essere uno dei motivi della loro crescente diffusione (22).

Una proporzione significativamente maggiore di pazienti nel Gruppo Ignatia-Heel® rispetto al Gruppo Lorazepam ha valutato il trattamento come "eccellentemente" tollerato.

– In questo contesto, l'età media superiore nei pazienti del Gruppo Lorazepam indica che i medici prescrivono le benzodiazepine in questa fascia di età, nonostante le specifiche controindicazioni per gli anziani (7).

I benefici osservati e la buona tollerabilità di Ignatia-Heel® potrebbe essere particolarmente interessante in questa fascia di età, sebbene nessuno studio su Ignatia-Heel® sia stato rivolto agli anziani.

La popolazione di studio era troppo poco numerosa per permettere l'analisi di sottogruppi significativi.

– Le polemiche in corso sulla sicurezza di farmaci come la cerivastatina e il rofecoxib hanno messo in luce che i pazienti pongono forti limiti circa gli effetti collaterali che sono disposti ad accettare, sia in termini di effetti negativi

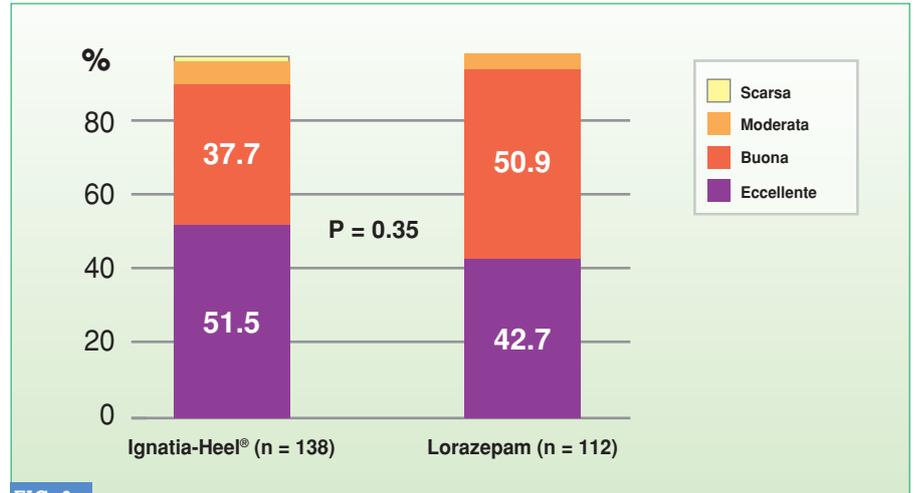


FIG. 6

**Punteggi relativi alla conformità nei due Gruppi di trattamento.**  
– La differenza tra i Gruppi non è statisticamente significativa.

sia in termini di rischio di complicanze a lungo termine.

Le maggiori preoccupazioni riguardanti le benzodiazepine concernono il loro uso a lungo termine (23); questo aspetto della terapia non è stato affrontato nel corso dello studio della durata di 4 settimane, in cui non è stato segnalato alcun effetto collaterale da dipendenza da Lorazepam.

Tuttavia, sebbene vi sia una stretta relazione tra durata di trattamento e rischio di dipendenza (8), la dipendenza fisica e psicologica da benzodiazepine può verificarsi con i dosaggi normalmente prescritti e con uso a breve termine. Nessuna preoccupazione al riguardo è stata sollevata per i farmaci CAM come Ignatia-Heel®.

**– Questo studio osservazionale indica che nei pazienti che optano per un regime di trattamento omeopatico per il sollievo a breve termine dei disturbi nervosi minori, Ignatia-Heel® non è inferiore al Lorazepam.**

**– La tollerabilità di Ignatia-Heel® è stata valutata – per tutta la durata del *trial* – come "eccellente" in un numero di pazienti significativamente superiore rispetto a quello che ha assunto il Lorazepam.** ■

## Bibliografia

1. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L., Appel S., Wilkey S., Van Rompay M. – Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. **1998**;280:1569-75.
2. Schneider B., Hanisch J., Weiser M. – Complementary medicine prescription patterns in Germany. *Ann Pharmacother*. **2004**;38:502-7.
3. Hankey A. – CAM and post-traumatic stress Disorder. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2007**;4:131-2.
4. Kumar S., Sharma A. – Anti-anxiety activity studies on homeopathic formulations of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2005**;2:117-9.
5. Jorm A.F., Christensen H., Griffiths K.M., Parslow R.A., Rodgers B., Blewitt K.A. – Effectiveness of complementary and self-help treatments for anxiety disorders. *Med J Aust*. **2004**;181:S29-46.
6. Dawson D.A., Grant B.F., Ruan W.J. – The association between stress and drinking: modifying effects of gender and vulnerability. *Alcohol*. **2005**;40:453-60.
7. Wagner J., Wagner M.L., Hening W.A. – Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother*. **1998**;32:680-91.
8. Kruse W.H. – Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the elderly. *Drug Saf*. **1990**;5:328-44.
9. Clarkson J.E., Gordon A.M., Logan B.K. – Lorazepam and driving impairment. *J Anal Toxicol*. **2004**;28:475-80.
10. Thomas K.J., Nicholl J.P., Coleman P. – Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med*. **2001**;9:2-11.
11. Pilkington K., Kirkwood G., Rampes H., Fisher

- P., Richardson J. – Homeopathy for anxiety and anxiety disorders: a systematic review of the research. *Homeopathy*. **2006**;95:151-62.
12. Nervoheel N data sheet. Germany: Heel GmbH, Baden-Baden; Lorazepam. Product monograph.
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Postgrad Med*. **2002**;48:206-8.
14. Rosenbaum P. – The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. **1983**;70:41-55.
15. Adams J.D. Jr, Garcia C. – Women's health among the Chumash. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2006**;3:125-31.
16. Jorm A., Christensen H., Griffiths K., Parslow R., Rodgers B., Blewitt K. – Effectiveness of complementary and self-help treatments for anxiety disorders. *Med J Aust*. **2004**;181:S29-46.
17. Black N. – Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Br Med J*. **1996**;312:1215-8.
18. Dean M.E. – More trials, fewer placebos, please. *Br Homeopath J*. **2000**;89:191-4.
19. Concato J., Horwitz R. – Beyond randomised versus observational studies. *Lancet*. **2004**;363:1660-1.
20. Gale C., Oakley-Browne M. – Anxiety disorder. *Br Med J*. **2000**;321:1204-7.
21. Tonks A. – Treating generalised anxiety disorder. *Br Med J*. **2003**;326:700-2.
22. Thompson T., Feder G. – Complementary therapies and the NHS. *Br Med J*. **2005**;331:856-7.
23. Melamed B. – Psychological preparation for hospitalisation. In Rachman S. (editor). *Contributions to Medical Psychology*. Oxford: Pergamon Press. **1977**; pp. 43-74.

**N.d.R.**

- 1) La Redazione de La Medicina Biologica sentitamente ringrazia **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, su cui l'articolo originale è stato pubblicato.
- 2) Tutte le Tabelle e le Figure sono state ricomposte e sono fedeli all'originale. I retinati, le spaziature, i corsivi ed i grassetti che appaiono nell'articolo non appaiono nella pubblicazione originale.

**Riferimento bibliografico**

VAN DEN MEERSCHAUT L., SÜN-  
DER A. – Ignatia-Heel®. Alternativa al  
Lorazepam nei disturbi nervosi mi-  
nori.  
*La Med. Biol.*, **2012**/3; 3-12.

# Aesculus-Heel®

Gocce

MEDICINALE OMEOPATICO

**Descrizione**



In **Aesculus-Heel®** gocce, *Aesculus hippocastanum*, dotato di tropismo specifico per le vene, è impiegato ad una bassa diluizione omeopatica volta ad ottenere un'azione mirata e rapida sulla problematica istopatologica dell'insufficienza venosa (scarso tono della parete venosa).  
È particolarmente indicato nei casi di:

- **sensazione di pesantezza agli arti inferiori**
- **stasi venosa con gonfiore alle caviglie e ai polpacci.**

Per la sua azione flebotonica e vasoprotettrice sulle pareti venose, trova specifica indicazione nei casi di:

- **insufficienza venosa**
- **disturbi del ritorno venoso**
- **emorroidi**
- **telangectasie** (dilatazione dei vasi capillari)
- **“cutis marmorata”**.



**Key word:**

**Aesculus-Heel®, il medicinale omeopatico per le disfunzioni circolatorie degli arti inferiori**

**Composizione**

- **Gocce:** 100 g cont.: Aesculus D4 100 g. Contiene 51 vol.-% Alcool.

**Posologia**

10 gocce 3 volte al dì.

**Confezione**

- **Gocce:** Flacone contagocce da 30 ml.



il nostro laboratorio è a **Impatto Zero®**  
GUNA S.p.a. aderisce al progetto Impatto Zero® di LIFEgate. Compensando le emissioni di CO<sub>2</sub> con la creazione di nuove foreste.



GUNA S.p.a.  
Via Palmanova 71 – 20132 Milano

Depositato presso A.I.F.A. il 20.03.2008



AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

Al sensi del D.L.vo 219/06 Art. 120, comma 1 bis: trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato attuale, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico o antroposofico