

TERAPIA INFILTRATIVA INTRARTICOLARE INTEGRATA CON ACIDO ALFA LIPOICO ED ESTRATTO VEGETALE DI ZAFFERANO VERSO LA SOLA TERAPIA INFILTRATIVA NEL DOLORE ARTROSICO MODERATO-SEVERO

INTRA-ARTICULAR INFILTRATIVE THERAPY ASSOCIATED
WITH ALPHA LIPOIC ACID AND VEGETABLE SAFFRON EXTRACT
VS INTRA-ARTICULAR INFILTRATIVE THERAPY ONLY,
IN MODERATE-TO-SEVERE ARTHROSIC PAIN

Vincenzo Palmieri, Rosanna Petrucci

*U.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative
AORN "G. Rummo" Benevento*

Paolo Blasi, Marco Crespi

*Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute,
Università degli Studi Camerino (MC)*

RIASSUNTO

Studio clinico controllato, in aperto, che valuta l'attività antalgica indotta da terapia infiltrativa intrarticolare associata ad acido alfa lipoico ed estratto vegetale di zafferano verso la sola terapia infiltrativa intrarticolare, in pazienti con dolore artrosico di spalla, ginocchio o anca, di intensità moderata-severa. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'effettivo vantaggio antalgico dell'associazione.

Gli obiettivi secondari valutano i benefici ottenuti su mobilità e funzionalità articolare, benessere fisico e qualità del sonno.

Parole chiave

*Infiltrazione intrarticolare, acido alfa lipoico, *Crocus sativus* L., artrosi di spalla-ginocchio-anca, analgesia, benessere fisico, articolare, qualità del sonno, mobilità*

SUMMARY

Controlled clinical trial, open, which evaluates analgesic activity induced by intra-articular infiltrative therapy associated with alpha lipoic acid and vegetable saffron extract vs intra-articular infiltrative therapy only, in patients with moderate to severe shoulder, knee or hip arthrosic pain. The main objective of the research is to evaluate the effective analgesic benefit of the association.

The secondary goal reviews the benefits obtained regarding the joints' range of mobility and functionality, then physical well-being and sleep quality.

Key words

*Intra-articular infiltration, alpha lipoic acid, *Crocus sativus* L., shoulder-knee-hip arthrosis, analgesia, physical well-being, articular, sleep quality, mobility*

INTRODUZIONE

La terapia infiltrativa articolare e periarticolare rappresenta ormai una sicura ed efficace terapia analgesica nelle malattie osteomuscolari, articolari e dei tessuti molli.

Si distinguono due tipologie d'infiltrazione:

- Infiltrazioni intrarticolari, in cui il farmaco (acido ialuronico, cortisonico, anestetico locale) si inietta direttamente nell'articolazione;

- Infiltrazioni periarticolari, in cui il farmaco (acido ialuronico a basso peso, cortisonico, anestetico locale) si inietta in sedi adiacenti all'articolazione stessa.

I farmaci maggiormente utilizzati sono i corticosteroidi e l'acido ialuronico.

L'efficacia dei cortisonici è di breve durata; sono solitamente utilizzati per procurare sollievo a breve termine, anche se il periodo di beneficio è imprevedibile, a causa della grande variabilità della malattia. Largo impiego trova l'acido ialuronico, la cui somministrazione intrarticolare è in grado di migliorare l'elasticità e la funzionalità del liquido sinoviale.

Le azioni che l'acido ialuronico svolge a livello delle strutture articolari si traducono, da un punto di vista clinico, in una diminuzione del dolore e in un miglioramento della funzione articolare, sostenuti più a lungo nel tempo nel caso di acidi ialuronici cross-linkati. La massima efficacia clinica nel periodo post-infiltrativo è diversa, perché diversi sono i farmaci utilizzati e le possibili associazioni.

L'acido alfa lipoico, noto anche come acido tiottico, è un coenzima coin-

volto in basilari reazioni biochimiche del metabolismo energetico¹ (piruvato deidrogenasi, alfa-chetoglutarato deidrogenasi). È, inoltre, un potente antiossidante² biologico, sia idro che liposolubile, in grado di contribuire alla rigenerazione di altri antiossidanti fisiologici quali le vitamine C ed E, il coenzima Q10 e il glutatione.³ Per tali attività è in grado di contrastare la formazione di radicali liberi e, pertanto, i processi di senescenza di cellule e tessuti, proteggendo in particolare modo il tessuto nervoso e quello cardiovascolare.^{4,5} Si rinviene, in natura, in fonti alimentari sia vegetali che animali.

I derivati degli stimmi di zafferano (*Crocus sativus* L.) contengono carotenoidi (crocina e i suoi derivati) e safranale: l'attività biologica⁶ di questi componenti, come evidenziato da alcuni studi, può migliorare le condizioni di disagio che possono derivare da stress⁷ lieve e moderato e da disturbi d'ansia.⁸

Lo studio clinico si propone di comparare l'efficacia analgesica di due percorsi terapeutici. Il primo effettuato con terapia infiltrativa intrarticolare associata ad acido alfa-lipoico ed estratto vegetale di zafferano compresse da 1100 mg, il secondo con la sola terapia infiltrativa intrarticolare, in pazienti con dolore da artrosi di spalla, ginocchio o anca di intensità moderata-severa.

MATERIALI E METODI

Analisi statistica

Tutte le variabili rilevate nella scheda raccolta dati sono riportate in tabelle descrittive. In particolare le variabili

continue sono presentate come medie, SD, mediane, minimi e massimi, mentre le variabili discrete e nominali sono riportate in tabelle di contingenza con le frequenze e le rispettive percentuali. Quando opportuno, l'omogeneità delle variabili rispetto ai due gruppi di trattamento è stata valutata tramite il test Chi-quadrato (variabili qualitative) o il test ANOVA (variabili quantitative).

Caratteristiche dello studio

Studio randomizzato, in aperto, retrospettivo. La popolazione in studio è rappresentata da 60 pazienti di età compresa tra i 50 e gli 89 anni, di entrambi i sessi, con patologia artrosica di spalla, ginocchio e anca che presentano, alla prima visita, valori di dolore medio delle ultime 24 ore ≥ 4 misurato utilizzando una NRS (scala di valutazione del dolore numerica).

I pazienti eleggibili, previa firma del consenso informato, aderenti ai criteri di inclusione e privi di controindicazioni ai trattamenti in studio, sono a random inseriti in due gruppi da 30 unità:

1° Gruppo: terapia infiltrativa intrarticolare associata a terapia con acido alfa lipoico ed estratto vegetale di zafferano per os compresse da 1100 mg, una compressa ogni 24 ore;

2° Gruppo: terapia infiltrativa intrarticolare.

Il *follow-up* ha una durata di 60 giorni. È prevista una visita basale di inclusione e visite di controllo dopo giorni 7, 15, 30, 45 e 60. Dopo una prima visita basale in tutti i pazienti sono stati considerati:

1 livello di analgesia secondo scala NRS (intensità del dolore a riposo e al carico e/o movimento)

- 2 benessere fisico
- 3 funzionalità articolare
- 4 qualità del sonno
- 5 mobilità articolare

Il confronto dei risultati ottenuti in corso di trattamento saranno valutati utilizzando la scala numerica di valutazione a 11 punti (0-10 NRS) e la scala ADL di valutazione dell'autonomia nell'attività di vita quotidiana. La normalità della distribuzione dei dati sarà valutata mediante test di Kolmogorov-Smirnov.

Il confronto del trend temporale delle variabili sarà effettuato mediante ANOVA per misure ripetute (variabili normali) o test non parametrico per variabili non normali (es. Friedman)

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivi primari e secondari saranno ottenuti attraverso una serie di analisi condotte nell'intero campione, in accordo ai principi della analisi per *intention-to-treat* e *per-protocol* e in sottogruppi pre-identificati.

Obiettivi primari

Comparare l'attività antalgica ottenuta dalla terapia infiltrativa intrarticolare associata con acido alfa lipico ed estratto vegetale di zafferano rispetto alla sola terapia infiltrativa, in pazienti con dolore artrosico di spalla, ginocchio o anca, utilizzando una scala numerica di valutazione a 11 punti (0-10 NRS) e scala di valutazione della autonomia nelle attività di vita quotidiana ADL.

Obiettivi secondari

Valutare i benefici ottenuti in termini

di mobilità, benessere fisico, funzionalità articolare e qualità del sonno.

Popolazione in studio

Sessanta pazienti di età compresa tra i 50 e 89 anni, di entrambi i sessi, che rispondono ai criteri di inclusione di seguito descritti.

Criteri di inclusione

- Pazienti con diagnosi di artrosi di spalla, ginocchio o anca;
- con presenza di dolore medio giornaliero ≥ 4 misurato con NRS e riferito alle ultime 24 ore, attribuibile alla patologia artrosica;
- in grado di aderire al trattamento di studio;
- di età pari o superiore a 18 anni;
- che abbiano firmato il consenso informato.

Criteri di esclusione

- Partecipazione ad altri progetti di ricerca che sono in conflitto o che potrebbero confondere i risultati dello studio;
- assenza del consenso informato, o ritiro del consenso, per la partecipazione allo studio;
- presenza di condizioni patologiche psichiatriche, concomitanti, che potrebbero interferire con lo stato di coscienza o con la capacità di giudizio;
- controindicazioni di qualsiasi natura all'uso del trattamento in esame;
- esecuzione concomitante di trattamenti antalgici con tecniche neurochirurgiche/ablative, o mediante neurostimolazione midollare, o con tecniche anestesologiche loco-regionali (inclusa l'analgia peridurale o spinale), o mediante ricorso a vertebro/cifoplastica o altre tecniche invasive con rilevanza sul dolore.

Uscita dal *follow-up*

- per ragioni connesse al trattamento in studio (evento avverso);
 - per ragioni non connesse al trattamento (decesso a causa della malattia, trasferimento del paziente ad altra sede di cure);
 - per ragioni connesse al paziente (ritiro del consenso, scarsa compliance);
 - per ragioni varie (violazioni di protocollo, problemi amministrativi);
- Lo studio prevede la segnalazione dell'uscita dal *follow-up*, della data e delle relative motivazioni.

Valutazioni

Il paziente inserito nel protocollo di studio dovrà essere seguito e valutato nei modi e nei tempi descritti nel protocollo.

Le informazioni necessarie a tal fine sono contenute nella scheda di raccolta dati del paziente redatta all'atto dell'arruolamento e consistono in:

- dati anagrafici del paziente (età, sesso);
- criteri di inclusione ed esclusione allo studio, in base all'apposita checklist;
- informazione del paziente e ottenimento del consenso informato relativi alla partecipazione allo studio;
- assegnazione del trattamento.

Valutazione basale

- Anamnesi sintetica, che comprende l'indicazione sulla patologia artrosica, la data della sua prima diagnosi, le localizzazioni secondarie presenti in quel momento, i trattamenti precedentemente effettuati;
- le eventuali patologie concomitanti in atto;
- tutti i trattamenti (antalgici e non) in atto prima della visita 1;

- le reazioni avverse dovute ai trattamenti antalgici precedenti l'inizio dello studio;
- lo stato di performance nelle attività di vita quotidiana espresso con la scala ADL;
- una serie di informazioni relative al dolore del malato, includenti: da quanti mesi il paziente soffre per dolori dovuti all'artrosi di spalla, ginocchio o anca, l'intensità del dolore medio e peggiore provato nelle ultime 24 ore (misurato con NRS, su indicazione del paziente), le caratteristiche e la tipologia del dolore (nocicettivo, neuropatico, misto).

Valutazioni post-basali di controllo

Ai giorni 7, 15, 30, 45 e 60 del *follow-up*.

- Misura entità del dolore medio e peggiore relativo alle ultime 24 ore (con NRS, su indicazione del paziente);
- segnalazione di ricorso a terapia aggiuntiva, di appoggio al trattamento con i farmaci in esame a partire dalla precedente visita;
- inserimento schema di terapia del dolore fissa, variabile (terapia aggiuntiva e rescue) e di altre terapie decise alla visita;
- segnalazione di eventuale cambio del farmaco in esame e relative cause;
- stato di performance espresso con la scala ADL;
- eventuali reazioni avverse, su indicazione del paziente, correlabili alla terapia del dolore ed eventuali altri eventi avversi;
- segnalazione di eventuale interruzione prematura dello studio e relative cause.

Popolazioni analizzate

La popolazione principale per le analisi di efficacia è la popolazione In-

tent-to-treat (ITT) composta da tutti i pazienti eleggibili, randomizzati, con la valutazione della variabile primaria di efficacia al basale e almeno una rilevazione post-basale. Valutata anche una *Per-protocol population* a supporto della ITT population composta dai pazienti che hanno concluso regolarmente lo studio, senza violazioni di protocollo e che hanno assunto lo stesso tipo di trattamento per tutta la durata dello studio.

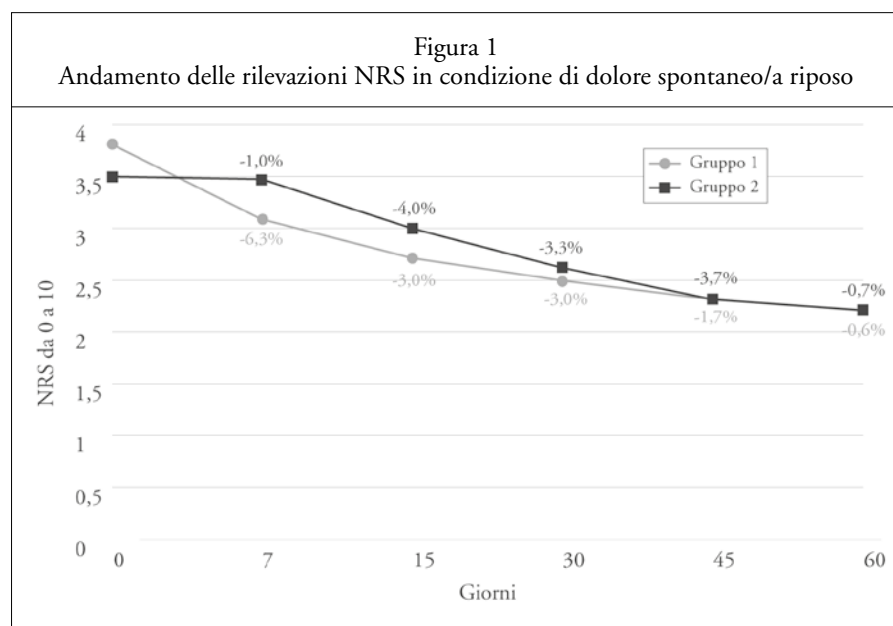
Per la valutazione di tollerabilità si prende in considerazione la "Safety population" composta dai pazienti a cui è stato somministrato almeno una dose del trattamento in analisi a loro assegnato.

RISULTATI

In condizioni di dolore spontaneo/a riposo, entrambi i gruppi hanno mo-

strato un miglioramento significativo nel corso dei 2 mesi di trattamento ($P < 0,001$) (Figura 1). È stata utilizzata un'analisi ripetuta a due vie di varianza (interazione nel trattamento del tempo). I due gruppi come il fattore tra i soggetti (trattamento) e le sei misurazioni nel punto di tempo durante il trattamento sono stati considerati come fattori interni (tempo).

L'intensità del dolore spontaneo/a riposo, misurata tramite scala NRS a 11 punti, mostra un andamento temporale decrescente per entrambi i gruppi di trattamento; per il gruppo 1 il valore medio dell'NRS passa da 3,7 a 3,1 (riduzione del 6,3%) durante la prima settimana di osservazione, scende poi a 2,8 (-9,3%) durante la seconda e a 2,5 (-15,3%) a 30 gg, giungendo a 2,3 (-17 %) a 45 gg e a 2,2 (17,6 %) al termine del periodo di osservazione; per il gruppo trattato solo con infiltrazioni, il valore



medio dell’NRS passa da 3,5 a 3,4 (riduzione del 1%) durante la prima settimana di osservazione, scende poi a 3,0 (-5%) durante la seconda e a 2,7 (-8,3%) a 30 gg, giungendo a 2,4 (-12%) a 45 gg e a 2,3 (-12,7%) al termine del mese di osservazione. Il confronto tra i due trattamenti non è risultato statisticamente significativo ad alcuna visita.

Come si evidenzia dalla *Figura 1* il gruppo di pazienti trattati con terapia infiltrativa intrarticolare associata a terapia per os di acido alfa lipoico ed estratto vegetale di zafferano cpr 1100 mg/die (gruppo 1) ha avuto nell’arco dei 60 giorni di osservazione una riduzione del punteggio della scala NRS pari al 2,92% in media. Il gruppo di pazienti trattati con la sola terapia infiltrativa intrarticolare (gruppo 2) ha avuto nell’arco dei 60 giorni di osservazione una riduzione del punteggio della scala NRS pari al 2,54% in media.

I dati mostrano che il gruppo 1 ha una riduzione del punteggio della scala NRS dello 0,38% in media in più, rispetto al gruppo 2.

In condizioni di dolore al carico/movimento entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento significativo nel corso del 2 mesi di trattamento ($P < 0,001$). Il gruppo 1 ha significativamente ridotto il valore medio di NRS rispetto al controllo indicato dall’effetto del fattore tra i soggetti ($P < 0,001$).

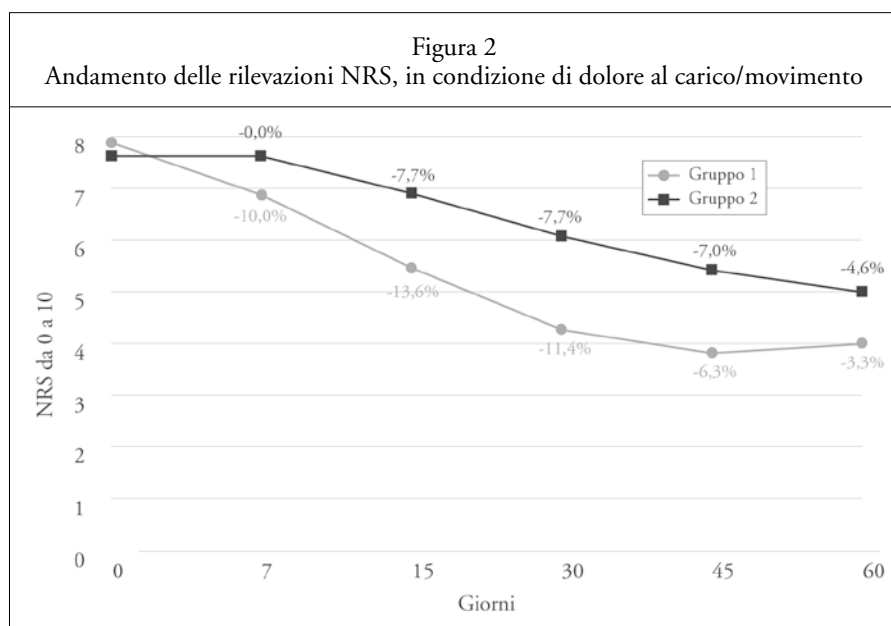
È stata utilizzata un’analisi ripetuta a due vie di varianza (interazione nel trattamento del tempo). I due gruppi come il fattore tra i soggetti (trattamento) e le sei misurazioni nel punto di tempo durante il trattamento sono stati considerati come fattori interni

(tempo). Se le variazioni dipendenti dal tempo erano significative in ciascuna fase, il test di Dunnett è stato utilizzato come test post hoc per confrontare la diminuzione dell’intensità del dolore con i valori di base. Se le modifiche dipendenti dal trattamento erano significative, è stato utilizzato t-test per confrontare le differenze tra i due trattamenti per ogni punto temporale. P valori di $\leq 0,05$ sono stati considerati per indicare significatività statistica. I dati sono dati come mezzi \pm SEM.

L’intensità del dolore al carico/movimento, misurata tramite scala NRS a 11 punti, mostra un andamento temporale decrescente per entrambi i gruppi di trattamento; per il gruppo 1 il valore medio dell’NRS passa da 7,9 a 6,9 (riduzione del 10%) durante la prima settimana di osservazione, scende poi a 5,3 (-23,6%) durante la seconda e a 4,2 (-35%) a 30 gg, giun-

gendo a 3,8 (-41,3%) a 45 gg; per il gruppo 2 il valore medio dell’NRS rimane invariato durante la prima settimana di osservazione (punteggio 7,8), scende poi a 7,0 (-7,7%) durante la seconda e a 6,9 (-15,4%) a 30 gg, giungendo a 5,4 (-22,4%) a 45 gg, e infine giunge 4,9 (-27,0 %) alla fine del periodo di osservazione. Il confronto tra i due trattamenti è risultato statisticamente significativo ($P < 0,01$) a tutte e quattro le visite di controllo. Come evidenziato nella *Figura 2*, il gruppo 1 ha avuto una riduzione del punteggio della scala NRS pari al 8,92% in media, mentre il gruppo 2 una riduzione del punteggio della scala NRS pari al 5,4% in media. La differenza di punteggio medio in percentuale è di 3,54% in più a favore del gruppo 1.

Alla visita basale, per entrambi i gruppi di trattamento, la quasi totalità dei pazienti riporta un benessere



fisico ridotto o scarso. L'avvio del trattamento denota un progressivo e costante miglioramento delle condizioni dei pazienti in particolare del gruppo 1. La percentuale di pazienti del gruppo 1 con benessere fisico migliorato passa dal 33,3 per cento della prima settimana di osservazione al 90 per cento della seconda settimana e si mantiene tale fino al 30° giorno per poi passare al 96% a 45 gg di osservazione. Al termine del periodo di *follow-up* (60 giorni) si registra, però, un'inversione di tendenza con la percentuale che si riduce al 73,3. Per i pazienti del gruppo 2, sottoposti solo a terapia infiltrativa, dopo la prima settimana di osservazione non si registra alcun miglioramento del benessere fisico. In seconda settimana il 60 per cento manifesta un miglioramento, a 30 giorni la percentuale sale all'80 per cento per poi avere un'inversione di tendenza a 45 giorni, che si riduce al 40 per cento e poi solo al 26,6 per cento al termine del periodo di osservazione (Figura 3).

Alla visita basale, per entrambi i gruppi di trattamento, la quasi totalità dei pazienti riferisce una funzionalità articolare ridotta, scarsa o assente.

Nel gruppo 1 la percentuale di pazienti con funzionalità articolare migliorata è del 3,3 per cento dopo la prima settimana di osservazione, è del 63,3 per cento alla seconda settimana e del 70 per cento al 30° giorno. Si mantiene tale a 45 giorni, ma al termine del periodo di osservazione si registra un'inversione di tendenza e scende al 63,3 per cento. I pazienti del gruppo 2, sottoposti solo a terapia infiltrativa, dopo la prima settimana di osservazione non registrano alcun miglioramento. In seconda settimana

il 36,6 per cento migliora e a 30 giorni la percentuale sale al 73,3. A 45 giorni si osserva un'inversione di ten-

denza con la percentuale che scende al 40 per poi passare al termine del periodo di osservazione al 50 con un

Figura 3
Benessere fisico

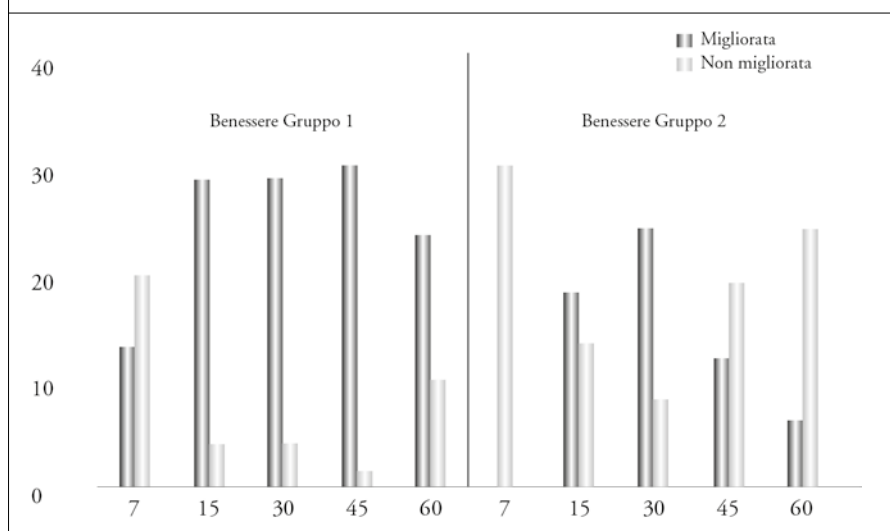
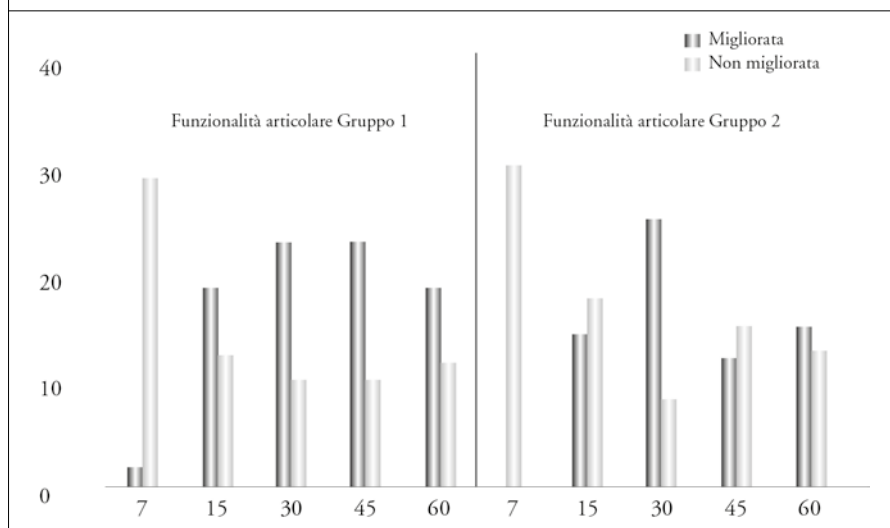


Figura 4
Funzionalità articolare



andamento altalenante (Figura 4).
 Alla visita basale la maggioranza dei
 pazienti di entrambi i gruppi pre-

sentava un sonno molto disturbato
 o caratterizzato da frequenti risvegli.
 In corso di trattamento si registra un

costante miglioramento della qualità
 del sonno e la progressiva riduzione,
 quasi fino all'annullamento, dei ri-
 svegli notturni. La percentuale di pa-
 zienti con sonno ristoratore è diversa
 nei due gruppi di trattamento. Nel
 gruppo 1 cresce rapidamente nella
 prima metà del periodo di osserva-
 zione (percentuale del 66 a 7 giorni, del
 90 a 15 giorni, del 96,6 a 30 giorni,
 del 100% a 45 giorni e a 60 giorni),
 mentre nel gruppo 2, trattato solo con
 infiltrazioni, la qualità del sonno mi-
 gliora ma più gradualmente (percen-
 tuale del 66 a 7 giorni, del 73,3 a 15
 giorni, del 76,6 a 30 giorni, del 96,6
 a 45 giorni, 100% a 60 giorni) (Fi-
 gura 5). Alla visita basale, in entrambi
 i gruppi, la maggior parte dei pazienti
 lamenta una diminuita mobilità o la
 necessità di un ausilio. I pazienti del
 gruppo 1 migliorano gradualmente,
 ma non mantengono questo miglio-
 ramento fino alla fine del *follow-up*.
 In particolare, la percentuale di pa-
 zienti con mobilità migliorata passa
 dal 3% della prima settimana, al 30
 della seconda settimana, al 40 a 30
 giorni, per poi avere un'inversione di
 tendenza e scendere al 30 a 45 gior-
 ni fino al 6 al termine del periodo di
 osservazione. Mentre per il gruppo 2
 non si registra alcun miglioramento
 della mobilità durante la prima setti-
 mana, poi la percentuale di pazienti
 con mobilità migliorata passa al 6,6
 per cento nella seconda settimana e si
 assesta su tale valore fino al termine
 del periodo di osservazione.
 Nessun paziente lamenta un peggior-
 ammento della mobilità.
 Il confronto tra i due trattamenti è
 risultato significativo alle visite della
 seconda settimana ($P < 0,05$) e della
 terza settimana ($P < 0,05$) (Figura 6).

Figura 5
 Qualità del sonno

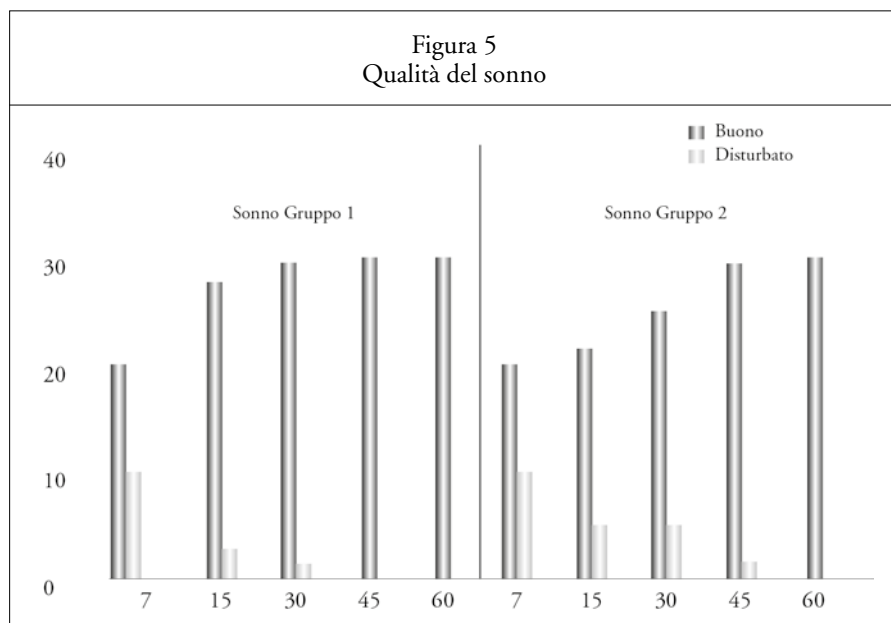
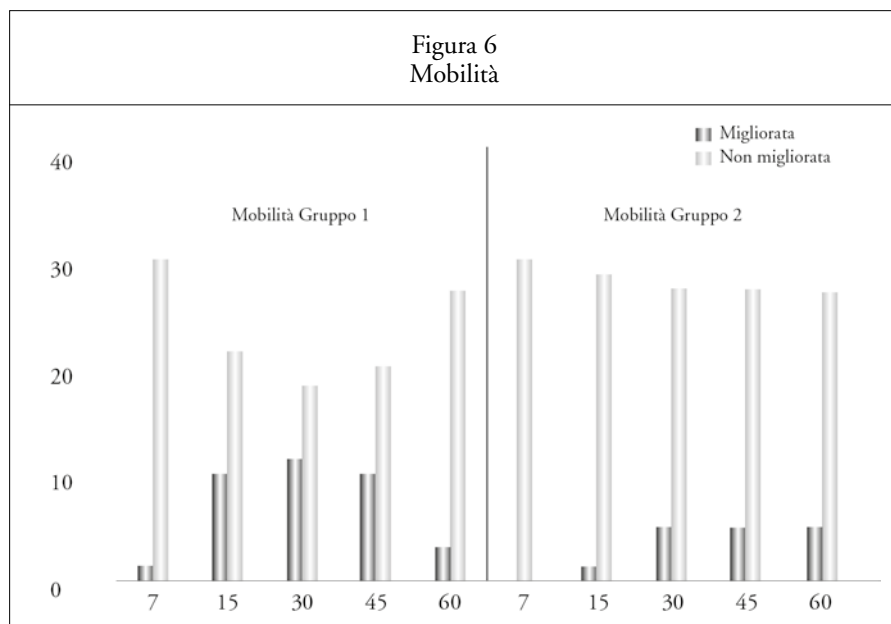


Figura 6
 Mobilità



CONCLUSIONI

L'obiettivo primario proposto nello studio era valutare il dolore correlato ad artrosi di spalla, ginocchio o anca, utilizzando una scala numerica di valutazione a 11 punti (0-10 NRS) e la scala di valutazione della autonomia nelle attività di vita quotidiana ADL. Secondari sono gli obiettivi che riguardano i benefici in termini di mobilità, benessere fisico, funzionalità articolare e qualità del sonno.

L'intensità del dolore spontaneo/a riposo, misurato tramite scala NRS mostra un andamento temporale decrescente per entrambi i gruppi di trattamento e benché il gruppo trattato con acido alfa lipoico ed estratto vegetale di zafferano cpr 1100 mg/die (gruppo 1) abbia mostrato un maggior miglioramento, l'analisi statistica non ha evidenziato una differenza significativa tra i valori riscontrati in tutti gli intervalli di *follow-up*.

Significatività, invece, ha mostrato l'analisi dei valori selezionati in condizione di dolore al carico/movimento, cioè quando il dolore è decisamente più importante.

Alla fine dei 60 giorni, il gruppo 1 ha avuto una riduzione del punteggio della scala NRS pari al 8,92% in media, mentre il gruppo 2 (pazienti trattati con la sola terapia infiltrativa intrarticolare) ha avuto una riduzione del punteggio della scala NRS più bassa, del 5,4% in media.

Al termine del periodo di osservazione si registra un'elevata percentuale di pazienti del gruppo 1 con un benessere fisico migliorato (73,3%) rispetto a una percentuale più bassa del gruppo 2 (26,6%).

Migliora anche la mobilità, i cui valori, per alcuni intervalli di *follow-up*, sono statisticamente significativi tra i due gruppi.

La qualità del sonno, benché migliori in entrambi i gruppi, ha un'evoluzione più rapida nel gruppo 1.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Patel MS, Packer L. Lipoic Acid: Energy Production, Antioxidant Activity and Health Effects. CRC Press 2008.
- 2) Ha H et al. Alpha-Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis. J Immunol 2006; 1; 176 (1): 111-7.
- 3) Childs et al. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. Free Radic Biol Med 2001; 15; 31(6): 745-53.
- 4) Fogarty et al. Effects of alpha-lipoic acid on mt DNA damage after Isolated Muscle Contractions. Med Sci Sports Exerc 2013; 45 (8): 1469-1477.
- 5) Zembron-Lacny et al. Assessment of the antioxidant effectiveness of alpha-lipoic acid in healthy men exposed to muscle-damaging exercise. J Physiol Pharmacol. 2009; 60 (2): 139-43.
- 6) Hosseinzadeh H, and Younesi HM. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of Crocus Sativus L. stigma and petal extracts in mice. BMC Pharmacology 2002, 2: 7.
- 7) Akhondzadeh S et al. Comparison of Crocus Sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial. BMC Complementary and Alternative Medicine 2004, 4: 12.
- 8) Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of Crocus Sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. Journal of Ethnopharmacology 2005; 97: 281-284.



DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

Estratto dal n.1, 2018

Direzione, Redazione e Pubblicità

Publiediting
Via Galla Placidia 12
20131 Milano
publiediting@publiediting.it
tel. + 39 346 3000048

Direttore editoriale

Gianpaolo Fortini

Direttore responsabile

Mara Sala

Impaginazione

Roberto Colombo

Stampa

AGE, Milano

PATHOS

Rivista ufficiale Federdolore SICD
edita da Publiediting

Registrata al Tribunale di Milano

al numero 666 - 210905

Iscrizione R.O.C. 15108

ISSN 1593-2354 - 2385-0744

www.pathos-journal.com