

A. Arrighi



RIASSUNTO

Scopo di questo studio clinico effettuato su 111 pazienti (61F; 50M) di età compresa tra 6 e 16 anni (età media 12 anni e 4 mesi) è di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un protocollo omotossicologico vs una terapia allopatrica standard di riferimento nella prevenzione e terapia della rinite allergica stagionale.

Il protocollo utilizza come terapia pre-stagionale preventiva due farmaci per os (Luffa comp.-Heel® e Lymphomyosot®) e come terapia della fase acuta uno spray nasale (Luffa comp.-Heel®) ed un collirio (Euphrasia-Heel®). Il protocollo allopatrico di riferimento prevede come uso preventivo un antistaminico per os (Cetirizina), e, durante il periodo della sintomatologia acuta, vengono aggiunti uno spray nasale cortisonico (Fluticasone) ed un collirio antistaminico (Azelastina Cloridrato), utilizzando solo in caso di reale necessità e per breve periodo (max. 7 giorni) un corticosteroide per via sistemica (Betametazone).

Per la valutazione dell'efficacia delle due terapie è stato utilizzato un questionario clinico in cui, con punteggio da 0 (assenza di sintomi) a 3 (sintomi di gravità notevole), venivano repertorizzati i sintomi nasali (4 voci), oculari (4 voci) e la sintomatologia generale (4 voci). Questo punteggio veniva annotato alla visita di arruolamento, due mesi dall'inizio della sintomatologia acuta ed alcuni giorni prima dell'inizio (media 3,4 giorni) della terapia preventiva; alla seconda visita, corrispondente al momento di comparsa della sintomatologia acuta ed inizio della terapia sintomatica; alla terza, dopo 3 settimane di trattamento, ed alla quarta, dopo 6 settimane.

L'analisi dei risultati evidenzia come il protocollo omotossicologico, sia in terapia pre-stagionale che della fase acuta, abbia efficacia sovrapponibile alla terapia allopatrica di riferimento. In particolare, si osserva rapida remissione dei sintomi pari alla terapia standard e risultati pressoché identici anche per quanto riguarda la completa e duratura scomparsa della sintomatologia acuta. Inoltre, la terapia omotossicologica, contrariamente a quella allopatrica, è priva di effetti collaterali sia a livello locale che sistemico. Queste considerazioni inducono a ritenere la terapia omotossicologica una valida alternativa al trattamento convenzionale e ne auspicano un utilizzo su larga scala.

PREVENZIONE E TERAPIA DELLA RINITE ALLERGICA STAGIONALE: OMOTOSSICOLOGIA VS ALLOPATIA

HAY FEVER: HOMOTOXICOLOGY VS ALLOPATHY
PREVENTION AND THERAPY

INTRODUZIONE

Vengono definite ALLERGICHE tutte quelle patologie che riconoscono come momento patogenetico un'infiamma-

zione allergica qualunque sia la causa che l'abbia innescata.

In quest'ambito, si riconoscono come ATOPICHE quelle riconducibili ad uno stato di atopia, intendendo, con questo

PAROLE CHIAVE RINITE ALLERGICA STAGIONALE, PREVENZIONE, TERAPIA, LUFFA COMP.-HEEL®, LYMPHOMYOSOT®, EUPHRASIA-HEEL®

SUMMARY: The aim of this clinical trial on 111 patients (61 females, 50 males) ranging from 6 to 16 years of age (average 12 years and 4 months) was to assess the effectiveness and tolerability of an homotoxicological protocol vs a standard allopathic reference therapy in prevention and treatment of hay fever.

The protocol envisaged two oral products (Luffa comp.-Heel® and Lymphomyosot®) for a preventive preseasonal therapy, an oral preparation, a nasal spray (Luffa comp.-Heel®) and a collyrium (Euphrasia-Heel®) for the treatment of the acute phase. The reference allopathic protocol includes an oral antihistaminic for preventive purposes (Cetirizine), a cortisone nasal spray (Fluticasone) and an antihistaminic collyrium (Azelastine chlorhydrate) for acute symptoms, as well as a systemic cortisone to be used only when needed for short periods (max. 7 days) (Betametazone).

To assess the effectiveness of the two treatments, a clinical questionnaire with a scoring system from 0 (no symptoms) to 3 (very severe symptoms), divided into nasal symptoms

(4 items), ocular (4 items) and general symptoms (4 items) has been used. The score was recorded during the first visit, about two months before the onset of acute symptoms and a few days before (average 3.4 days) starting the preventive therapy; at the second visit corresponding to the onset of acute symptoms and the beginning of the symptomatic treatment; at the third visit, after 3 weeks of treatment; at the fourth visit, after six weeks. The analysis of these clinical scores shows that, both as preseasonal therapy and treatment of the acute phase, the homotoxicological protocol is as effective as the reference allopathic treatment. In particular we can underline a rapid remission of symptoms that can be compared to the standard allopathic therapy and results that were virtually identical even as regards the complete and long-lasting disappearance of acute symptoms. Furthermore, unlike allopathic treatment, homotoxicological therapy does not cause any local or systemic adverse reactions. These remarks lead to consider the homotoxicological approach a valid alternative to traditional treatments suggesting it can be used on a wide scale.

KEY WORDS: HAY FEVER, PREVENTION, THERAPY, LUFFA COMP.-HEEL®, LYMPHOMYOSOT®, EUPHRASIA-HEEL®

TAB. 1
Suddivisione dei pazienti per terapia.

	Terapia	N° pazienti
A	Terapia omotossicologica	57 (32 F - 25 M)
B	Terapia allopatrica	54 (29 F - 25 M)

termine, la tendenza a produrre elevati livelli di IgE in risposta ad allergeni ubiquitari.

– In età pediatrica la quasi totalità delle forme di asma bronchiale, di rinite allergica e di eczema è di natura atopica, per cui usualmente i termini *allergia* e *atopia* sono usati per definire le medesime malattie (1).

La **“rinite allergica”** è un processo infiammatorio della mucosa nasale conseguente a reazione immuno-mediata di tipo IgE verso un particolare allergene nei cui confronti il soggetto è sensibilizzato; spesso è compresente interessamento della mucosa oculare: **“oculo-rinite allergica”**.

In base all’espressività clinica della sintomatologia nel corso dell’anno, si suole distinguere l’oculorinite in due forme principali:

- **perenne**
- **stagionale.**

Vanno, inoltre, considerate alcune forme cosiddette **“episodiche”** legate all’esposizione occasionale ad un determinato allergene (2).

La rinite allergica è patologia frequen-

te in età pediatrica. Colpisce il 10-20% della popolazione generale, 10-15% in Europa, 20% nel Nordamerica. La rinite stagionale è rara sotto i 5 anni; interessa il 5% dei bambini sotto i 10 anni, il 9% degli adolescenti, il 15% della popolazione che abbia superato l’età dell’adolescenza.

Da più fronti si ritiene che questi dati siano da considerare *per difetto*, in parte per mancanza di un metodo standardizzato e rigoroso per la loro raccolta, in parte perché molti pazienti, soprattutto bambini, presentano sintomatologia larvata, non sufficientemente manifesta, che non induce a richiedere un intervento medico ed accertamenti laboratoristici adeguati (2). Inoltre, alcuni recenti studi indicano che oltre il 40% della popolazione giovanile presenti positività ai test allergometrici cutanei; alcuni di questi soggetti non manifestano evidenti allergie ma sono sicuramente a rischio nel futuro prossimo. Questo fenomeno ben spiega come le reazioni allergiche possano interessare circa un individuo su due.

Pur non essendo patologia grave per la prognosi *quoad vitam*, la rinite allergica presenta, tuttavia, importanti ripercussioni sia di carattere socio-economico (spese mediche, assenze scolastiche, giornate lavorative perse dai genitori), sia di carattere più ampiamente psicosociale, potendo incidere significativamente sul rendimento scolastico e, più in generale, sulla qualità di vita dei bambini e dei genitori (3).

– La rinite allergica è la più frequente forma di allergopatia respiratoria in costante e progressiva crescita parallelamente ad altre patologie allergiche. Consideriamo come sia nettamente mutato lo scenario della patologia pediatrica negli ultimi decenni: fino a 50 anni fa le patologie infettive dell’Apparato digerente, in particolare la diarrea acuta, erano la condizione morbosa di maggior riscontro, anche se purtroppo ancor oggi, la diarrea acuta rappresenta la causa del più elevato numero di decessi nelle aree sottosviluppate del pianeta (4). Nei Paesi caratterizzati da uno *“stile di vita occidentale”* le patologie più frequenti sono quelle a carico delle vie aeree: in particolare, il 50% dei bambini del Nordeuropa è affetto da allergie respiratorie. Prendendo in considerazione l’incontestabile riscontro epidemiologico, appare evidente il nesso tra *“stile di vita occidentale ed epidemia allergica”* (4). A questo proposito, nel 1989, Strachan, ricercatore inglese, formulò la cosiddetta *“igiene hypothesis”* che si basa su una interpretazione in chiave immunologica della variazione dello spettro delle patologie pediatriche da forme infettive verso forme allergiche; il suo razionale si fonda sulle modificate condizioni di tipo ed intensità di stimoli dell’ambiente microbico che, associate al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, contribuiscono allo sviluppo delle allergie (5).

Le cause di questo continuo incremento delle allergopatie sono sicuramente molteplici ed aperte a varie ipotesi interpretative; certamente sono di ordine ambientale e non genetico, in quanto

SINTOMI NASALI	punteggio medio	SINTOMI OCULARI	punteggio medio	SINTOMI GENERALI	punteggio medio
<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Starnuti • Rinorrea • Ostruzione nasale 		<ul style="list-style-type: none"> • Prurito oculare • Lacrimazione • Fotofobia • Edema palpebrale 		<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Disturbi del sonno • Irritabilità, ridotta capacità di concentrazione • Riduzione del rendimento scolastico e delle attività ludico-motorie 	

TAB. 2
Questionario clinico.

PUNTEGGIO	SIGNIFICATO CLINICO
0	Assenza di sintomi
1	Sintomi di gravità lieve
2	Sintomi di gravità moderata
3	Sintomi di gravità notevole

un incremento così notevole in breve tempo (nel corso di un secolo in alcune aree la prevalenza è aumentata di oltre 20 volte) non può essere imputabile a mutazioni genetiche (6). I fattori ambientali più importanti sono rappresentati da:

- * **fattori outdoor:** inquinazione ambientale, ozono, traffico veicolare ed esposizione all'allergene;
- * **fattori indoor:** fumo di tabacco, inquinazione domestica, allergeni domestici e stile di vita;
- * **fattori personali:** composizione della famiglia, stato socio-economico, nutrizione ed infezioni.

Secondo alcuni A.A., gli eccessi vaccinali sarebbero un'ulteriore causa di aumento delle allergie (7). In ogni caso, oltre ai fattori ambientali, vanno considerati anche i fattori genetici e quelli psichici come le emozioni e la notevole quantità di stimoli forti che la vita moderna impone: "allergeni psico-neuro-emozionali" (8).

PATOGENESI

Tutti questi fattori di rischio determinano l'iperattività di quella sottopopolazione linfocitaria T helper, definita Th2, che è in grado, attraverso la sintesi di IL-4 e IL-13, di determinare lo *switch* isotipico delle cellule B verso la sintesi di IgE al contrario di ciò che è in grado di indurre la sottopopolazione linfocitaria Th1 che, attraverso la produzione di IFN- γ , IL-2, TNF, inibisce la sintesi di IgE da parte delle cellule B (9).

ETIOLOGIA DELLE FORME STAGIONALI

Le forme stagionali sono causate essenzialmente da pollini, particelle proteiche con ϕ inferiore a 40 μ ; la sintomatologia clinica si manifesta, di conseguenza, nel periodo dell'anno in cui la specie botanica a cui il bambino è sensibilizzato fiorisce (10).

I pollini di maggior interesse in campo

ANAMNESI FAMILIARE ALLERGICA	GRUPPO A 57 pazienti	GRUPPO B 54 pazienti
1 GENITORE ALLERGICO	48 (84,21%)	46 (85,18%)
2 GENITORI ALLERGICI	31 (54,38%)	30 (55,55%)
FRATELLO E/O SORELLA ALLERGICI	38 (66,66%)	41 (75,92%)
NESSUN PARENTE STRETTO ALLERGICO	9 (15,78%)	8 (14,81%)

TAB. 3

Anamnesi familiare allergica nei 2 Gruppi.

RIPARTIZIONE PAZIENTI ALLERGICI TOTALE 111 - PRICK TEST + 108 (97,3%)		
PRICK + GRAMINACEE	108	100% =
PRICK + PARIETARIA	49	44,14%
PRICK + OLEACEE	43	38,73%
PRICK + BETULLACEE	30	27,02%
PRICK + CUPRESSACEE	28	25,22%
PRICK + CORYLACEE	27	24,32%

TAB. 4

Ripartizione delle allergie stagionali nei pazienti inclusi.

allergologico sono quelli delle **piante erbacee** ed in particolare:

- * **Graminacee:** erba mazzolina, graminigna dei prati, lolium
- * **Compositae:** artemisia, ambrosia
- * **Urticacee:** parietaria.

Le Graminacee presentano solitamente un periodo di fioritura primaverile ed una rifioritura autunnale. Le Compositae fioriscono principalmente nella stagione autunnale. La parietaria, particolarmente diffusa nelle zone dell'Italia centro-meridionale, ha fioritura protratta per molti mesi.

Oltre alle piante erbacee, si devono considerare anche le **piante arboree** le cui specie più frequentemente in causa sono:

- * **Oleacee:** ulivo
- * **Betullacee:** betulla
- * **Corylacee:** nocciolo
- * **Cupressacee.**

I periodi di pollinazione sono: l'inizio della primavera per il nocciolo e la betulla, la fine del periodo primaverile per l'ulivo, febbraio-fine aprile per le Cupressacee.

Va, tuttavia, considerato che i periodi di pollinazione sono soggetti ad ampia variabilità in relazione alle caratteristiche climatiche delle diverse aree geografiche. Per questo motivo, è opportuno far riferimento ai *calendari pollinici* che riportano la concentrazione dei vari pollini in ogni regione e periodo dell'anno (10).

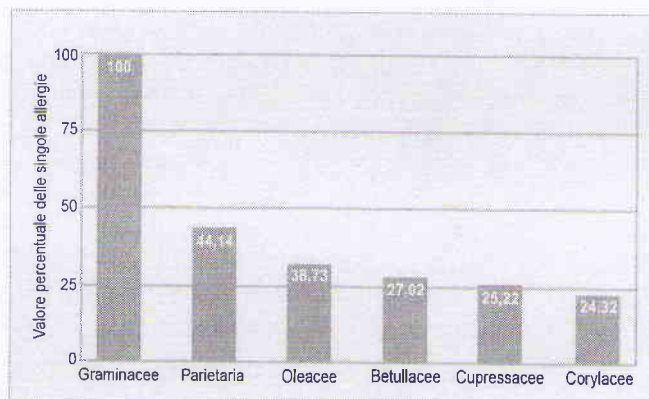


FIG. 1

Rappresentazione grafica di Tab. 4.

1ª VISITA DI INCLUSIONE GRUPPO A (57 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	55	55	55
1 Sint. Gravità Lieve	0	1	0
2 Sint. Gravità Moderata	2	1	1
3 Sint. Gravità Notevole	0	0	1

TAB. 5

Punteggio clinico per sintomi alla visita di inclusione dei pazienti del "Gruppo A".

1ª VISITA DI INCLUSIONE GRUPPO B (54 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	51	53	53
1 Sint. Gravità Lieve	1	1	0
2 Sint. Gravità Moderata	2	0	1
3 Sint. Gravità Notevole	0	0	0

TAB. 6

Punteggio clinico per sintomi alla visita di inclusione dei pazienti del "Gruppo B".

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Distinguiamo una sintomatologia locale, sempre presente, da una sistemica, talora associata (2, 6, 11).

* **SINTOMI LOCALI** che in ordine cronologico di comparsa sono rappresentati da:

- **prurito nasale** marcato, a volte esteso a gola e palato molle
- **crisi di starnutazione**
- **rinorrea sieromucosa**
- **ostruzione nasale** con respiro tendenzialmente orale
- **ipoanosmia**.

Molto spesso si accompagnano sintomi riferibili alla congiuntivite associata, tra cui:

- **prurito oculare**
- **lacrimazione profusa**
- **fotofobia**
- **edema palpebrale**.

* **SINTOMI GENERALI** che sono da

collegare fundamentalmente all'ostruzione nasale:

- **cefalea** da congestione dei plessi venosi drenanti le cavità nasali
- **faringodinia** causata dalla respirazione orale che tende a ridurre il tasso fisiologico di umidità
- **disturbi del sonno** causati da brevi periodi di apnea
- **tosse irritativa** da scolo retronasale
- **nausea** per la continua ingestione di secreti nasofaringei
- **rinolalia**
- **astenia, depressione del tono dell'umore, irritabilità, ridotta capacità di concentrazione** e conseguente minor rendimento scolastico.

DIAGNOSI

La diagnosi di patologia allergica si finalizza secondo la causalità, ovvero,

la definizione certa dell'allergene causale.

Questa considerazione, per quanto ovvia e banale, presuppone un *iter* diagnostico complesso e articolato, da affrontare razionalmente, con attenzione e precisione.

L'iter diagnostico si articola secondo parametri precisi:

ANAMNESI

Valutazione della **familiarità** sulla base della componente genetica delle allergopatie e della **storia clinica** che, spesso, evidenzia la concomitanza o la pregressa presenza di altre manifestazioni come dermatite atopica o asma (2, 12, 13).

ESAME OBIETTIVO

Locale (rinoscopia)

Generale

ACCERTAMENTI ALLERGOLOGICI

1. Indagini di primo livello:

- **PRICKTEST** (skin prick test): prove allergometriche cutanee; è la metodica di prima istanza: semplice, economica, sicura, possiede elevata sensibilità e specificità (13).

2. Indagini di secondo livello:

- **Dosaggio IgE totali** (PRIST): ricordando che valori elevati di IgE si riscontrano non solo nelle allergie ma anche in altre malattie (parassitosi, malattie infettive, neoplasie, immunodeficienze), il dosaggio non è diagnostico ma solo aggiuntivo e confermativo (13).

- **Dosaggio IgE specifiche** (RAST): da eseguire solo nel caso in cui le prove cutanee non siano eseguibili o conclusive (2).

3. Indagini di terzo livello:

- **Challenge allergene-specifico ed aspecifico**: stimolazione della mucosa mediante adeguata provocazione specifica (allergene) o non specifica (*istamina, metacolina, acetilcolina*) in soggetti asintomatici affetti da allergopatia respiratoria (13).

ACCERTAMENTI MORFOLOGICI

- **Citologia nasale**: lo striscio dell'essudato nasale è diagnostico e consente,

inoltre, di valutare lo stato flogistico prima e dopo terapia adeguata (14).

- **Endoscopia a fibre ottiche.**

ACCERTAMENTI LABORATORISTICI

- **Eosinofilia ematica**
- **Dosaggio mediatori** (sierici, nasali).

ORIENTAMENTI TERAPEUTICI

In **medicina allopatica** gli indirizzi fondamentali della terapia sono:

1. EDUCAZIONE DEL PAZIENTE: in ambito pediatrico occorre considerare anche quella dei genitori, poiché il risultato positivo di un trattamento non è prescindibile dal coinvolgimento del bambino e dei genitori nella gestione del programma terapeutico; andranno chiaramente precisati le cause ed i fattori scatenanti, le modalità di assunzione dei farmaci e le necessarie precauzioni (15).

2. PREVENZIONE AMBIENTALE.

3. TERAPIA FARMACOLOGICA: si basa sul ricorso a varie classi di farmaci: preventivi, sintomatici e antinfiammatori (15, 16).

* **FARMACI PREVENTIVI:** sono costituiti essenzialmente dai *cromoni*; appartengono a questa famiglia il **disodiocromoglicato (DSCG)** dotato di una certa, seppur modesta, efficacia nella prevenzione di sintomi nasali; è utilizzato in soluzione rinologica ed ha effetti collaterali scarsi di ordine locale poiché non viene assorbito. Altro cromone è il **sodio nedocromile**, evoluzione del DSCG; ha impiego clinico limitato dalla scarsa *compliance* legata alle numerose somministrazioni e alla non elevata efficacia clinica (17).

* **FARMACI SINTOMATICI:** distinti essenzialmente in tre categorie:

(1) Decongestionanti: sono essenzialmente rappresentati dagli **agonisti α -adrenergici**, gravati da effetti collaterali sistemici importanti (tachicardia, aritmie, ipertensione) e dal peggioramento della ostruzione nasale al termine dell'effetto. L'abuso di questi farmaci causa, inoltre,

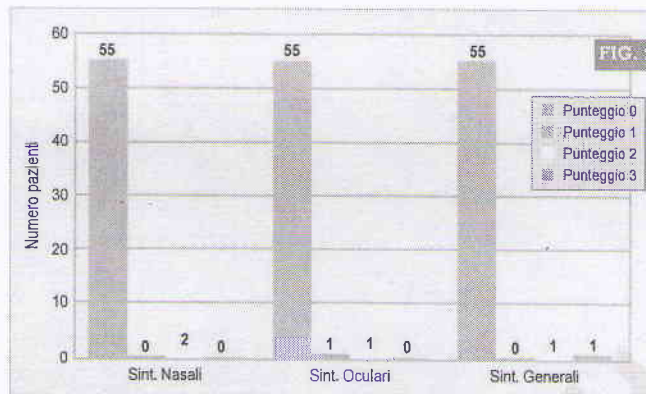


FIG. 2 Rappresentazione grafica di Tab. 6.

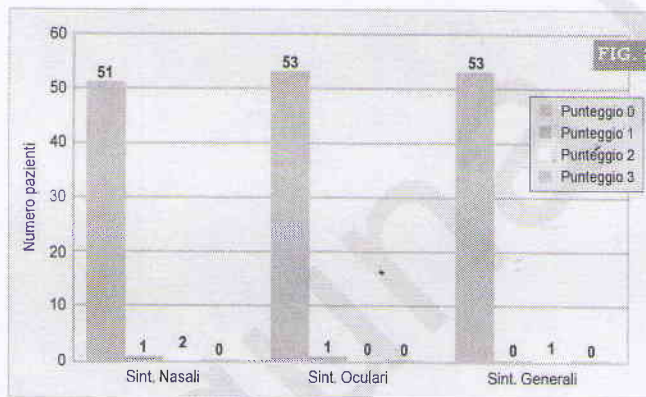


FIG. 3 Rappresentazione grafica di Tab. 6.

alterazioni atrofiche della mucosa nasale (18).

(2) Antistaminici: sono disponibili numerosi preparati, sebbene la preferenza andrebbe accordata ai cosiddetti "antistaminici di seconda generazione", con scarsa attività sedativa: **Cetirizina, Fexofenadina, Loratidina** ed il suo metabolico attivo **Desloratidina e Mizolastina**. Hanno lunga emivita e vengono somministrati in dosaggio unico giornaliero.

Sono inoltre disponibili antistaminici topici, sotto forma di spray nasale (**Azelastina, Levocabastina**) (19, 20, 21).

(3) Antileucotrieni: sono una nuova classe di farmaci che, anche se non ancora indicati specificatamente nel trattamento della rinite allergica, potrebbero rappresentarne una futura opzione. Esistono, a tal proposito, alcuni studi che evidenziano un effetto sinergico dell'associazione con gli

2° VISITA INIZIO SINTOMI GRUPPO A (57 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	0	13	20
1 Sint. Gravità Lieve	14	20	19
2 Sint. Gravità Moderata	25	15	15
3 Sint. Gravità Notevole	18	9	3

TAB. 7

Punteggio clinico per sintomi alla seconda visita dei pazienti del "Gruppo A".

antistaminici, particolarmente interessante alla luce della frequente associazione rinite – asma (15).

* **ANTINFIAMMATORI:** in particolare i **corticosteroidi** che, nel trattamento della rinite allergica, possono essere somministrati per via: sistemica e topica.

Si ricorre alla prima nelle forme acute più gravi (associate a broncostenosi) (22); la seconda via di somministrazione è quella elettiva; sono attualmente

disponibili diverse molecole: *beclometasone, budesonide, flunisolide, fluticasone* e *mometasone* (23). Gli effetti di questi farmaci, a livello sistemico e locale, sono noti.

4. IMMUNOTERAPIA SPECIFICA: la prescrizione dell'immunoterapia specifica (ITS), spetta allo specialista allergologo e va valutata individualmente; è un trattamento preventivo che agisce in tempi lunghi, da protrarre in genere per 3-5 anni, con costi elevati e che richiede

de la buona *compliance* del paziente. Le classiche vie di somministrazione sono quella sottocutanea e sublinguale, anche se si è dimostrata valida anche l'ITS per via topica nasale (24, 25).

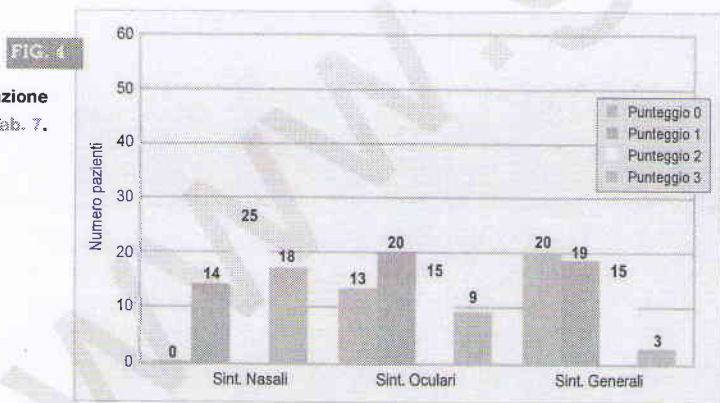
– Da quanto esposto si evince come la medicina convenzionale tenda ad un approccio essenzialmente sintomatico con farmaci che controllano le singole crisi acute senza, tuttavia, risolvere definitivamente il quadro patologico. La medicina omotossicologica attua, invece, un "profondo e radicale cambiamento del terreno", rendendo il paziente progressivamente meno reattivo poiché i pollini (allergeni in generale) non sono sufficienti a scatenare una reazione allergica: è condizione necessaria che il "terreno" interpreti come allergeni sostanze di per sé innocue, che nell'individuo normale non determinano alcuna reazione; un accumulo di tossine nell'organismo (inteso nel senso più ampio del termine) modifica il terreno e fa virare la normale risposta.

2ª VISITA INIZIO SINTOMO GRUPPO B (54 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	0	11	20
1 Sint. Gravità Lieve	12	21	16
2 Sint. Gravità Moderata	22	14	16
3 Sint. Gravità Notevole	20	8	2

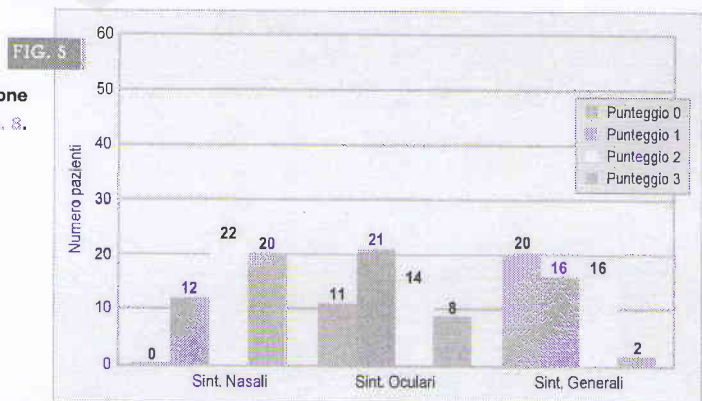
TAB. 8

Punteggio clinico per sintomi alla seconda visita dei pazienti del "Gruppo B".

Rappresentazione grafica di Tab. 7.



Rappresentazione grafica di Tab. 8.



PAZIENTI E METODI

In questo studio clinico viene valutata l'efficacia e la tollerabilità di un protocollo omotossicologico vs una terapia allopatrica "standard" di riferimento nella prevenzione e trattamento della rinite allergica stagionale.

– Sono stati **inclusi** pazienti, giunti all'osservazione presso il personale studio di Pediatria di libera scelta, che presentavano i seguenti requisiti:

– **storia clinica** di rinite allergica stagionale comparsa da almeno un anno.

– **Prick Test +** agli allergeni stagionali in più del 90% dei casi.

– Sono stati **esclusi** tutti i pazienti con rinite allergica perenne, malattie infettive delle vie aeree superiori in atto e quelli con patologia cronica (diabete, cardiopatia, insufficienza renale cronica).

In totale hanno preso parte allo studio **111 pazienti** (61F; 50M) di età compresa tra **6 e 16 anni** (età media 12 anni e 4 mesi) (TAB.1).

* CRITERI DI VALUTAZIONE CLINICA

Ogni paziente è stato sottoposto:

- ad una **prima visita di "inclusione"** nel periodo Gennaio-Febbraio 2003 (dal 20/1 al 10/2), circa 2 mesi prima dall'inizio presunto della sintomatologia acuta ed alcuni giorni prima dell'inizio della terapia preventiva (entro 72 ore dovevano iniziare il trattamento);
- ad una **seconda valutazione** corrispondente al **momento di comparsa della sintomatologia acuta** (visita entro 72 ore) e immediatamente prima dell'inizio della terapia sintomatica;
- ad una **terza visita** dopo **3 settimane di terapia**;
- ad una **quarta visita** dopo **6 settimane di terapia**.

Alla prima visita di "inclusione" veniva raccolta un'accurata **anamnesi familiare per allergie**, valutando l'eventuale positività del Prick test per allergeni stagionali e da quanto tempo fossero presenti le manifestazioni cliniche. Inoltre, per monitorare nel tempo l'efficacia della terapia, è stato utilizzato un **questionario** su cui, con punteggio da 0 (assenza di sintomatologia) a 3 (sintomi di gravità notevole), venivano repertorizzati i sintomi nasali, oculari e generali (TABB. 2, 3, 4; FIG. 1).

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Ai pazienti inclusi nel **GRUPPO A** (protocollo omotossicologico) sono stati somministrati:

PREVENZIONE

(TERAPIA PRESTAGIONALE)

- **LUFFA COMP.-HEEL® compresse**, 1 compressa due volte/die per os.
- **LYMPHOMYOSOT® gocce** 15 gocce due volte/die per os.

TERAPIA

FASE SINTOMATICA

- **LUFFA COMP.-HEEL® compresse** 1 compressa tre volte/die per os.
- **LUFFA COMP.-HEEL® spray nasale** 1 spruzzo per narice quattro volte/die.
- **EUPHRASIA-HEEL® collirio** 2 gocce in ogni occhio tre volte/die.

TAB. 9
Media dei giorni per totale scomparsa dei sintomi.

MEDIA GIORNI PER TOTALE SCOMPARSA DEI SINTOMI	GRUPPO A	GRUPPO B
	6,4	5,2

3ª VISITA DOPO 3 SETTIMANE GRUPPO A (57 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	33	26	33
1 Sint. Gravità Lieve	21	27	18
2 Sint. Gravità Moderata	2	3	6
3 Sint. Gravità Notevole	1	1	0

TAB. 10

Punteggio clinico per sintomi alla terza visita dei pazienti del "Gruppo A".

3ª VISITA DOPO 3 SETTIMANE GRUPPO B (54 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	32	28	30
1 Sint. Gravità Lieve	19	23	19
2 Sint. Gravità Moderata	3	2	5
3 Sint. Gravità Notevole	0	1	0

TAB. 11

Punteggio clinico per sintomi alla terza visita dei pazienti del "Gruppo B".

Ai pazienti inclusi nel **GRUPPO B** (protocollo standard allopatico) sono stati somministrati:

PREVENZIONE

(TERAPIA PRESTAGIONALE)

- **CETIRIZINA gocce** – 0,2 mg/kg per os la sera, prima di coricarsi.

TERAPIA

FASE SINTOMATICA

- **FLUTICASONE PROPIONATO spray nasale** – *Bambini sopra i 12 anni*: 2 spruzzi per narice una volta/die, aumentando a due volte se necessario.

Bambini 4-11 anni: 1 spruzzo per narice una volta/die, aumentando a due volte se necessario.

- **AZELASTINA CLORIDRATO collirio** – 1 goccia tre volte/die per instillazione.

- **CETIRIZINA gocce** – 0,2 mg/kg per os la sera, prima di coricarsi.

I Pazienti del **GRUPPO B** potevano utilizzare, **solo in caso di reale necessità e per breve periodo di tempo** (non più di 7 giorni), un corticosteroide per via sistemica:

- **BETAMETASONE compresse effervescenti 1 mg** – 0,1 mg/kg (max. 5 mg) di-

FIG. 6

Rappresentazione grafica di Tab. 10.

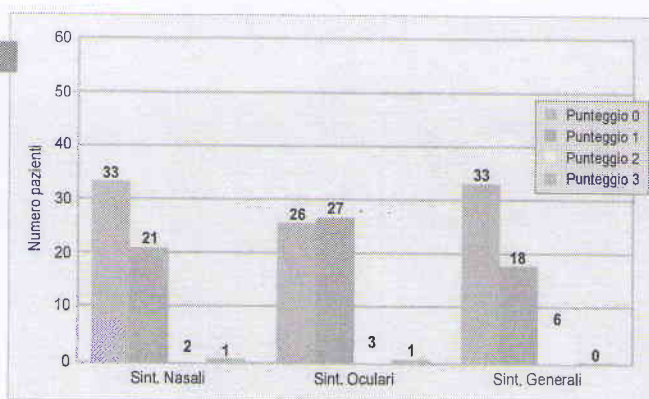
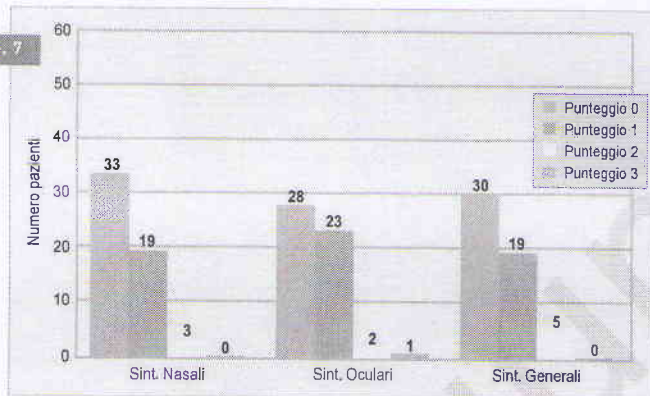


FIG. 7

Rappresentazione grafica di Tab. 11.



viso in due somministrazioni: la mattina al risveglio e al pomeriggio alle h. 16.

Il protocollo omotossicologico è costituito da tre farmaci:

– LYMPHOMYOSOT® gocce

È farmaco di drenaggio che attiva le funzioni depurative a livello del Sistema linfatico e degli Apparati respiratorio, digerente ed urinario. Contenendo, fra gli altri, *Calcium phosphoricum (D12)*, è particolarmente efficace nei giovani che tendono a reagire vivacemente sul piano linfatico (26, 27).

È buon rimedio preventivo delle patologie allergiche stagionali ed è soprattutto indicato nei pazienti che non abbiano completamente superato le infezioni delle vie respiratorie durante i mesi invernali e che, nel periodo dei pollini, presentino ancora catarro ed ingorgo linfatico.

– LUFFA COMP.-HEEL®

Questo farmaco omotossicologico composto è efficace terapia di terreno e della fase acuta della rinite allergica stagionale; i migliori risultati sono assicurati dall'utilizzo combinato delle due

formulazioni: compresse e spray nasale. La combinazione di questi due preparati, la cui composizione è diversa ma sinergica si è dimostrata efficace in uno studio multicentrico (28).

Questo farmaco è costituito da omeopatici tradizionalmente utilizzati nelle allergie: *Luffa operculata*, *Thryallis glauca*, *Histaminum* e *Sulfur* nello spray nasale; *Luffa operculata*, *Aralia racemosa*, *Arsenum jodatum*, *Lobelia inflata* nelle compresse.

È rimedio da somministrare in terapia preventiva prestagionale nella sola formulazione per os mentre, ai primi sintomi, l'associazione delle due formulazioni è in grado di controllare i sintomi dell'oculorinite allergica, valida alternativa all'utilizzo di farmaci di sintesi.

– EUPHRASIA-HEEL® collirio

Questo preparato è indicato nelle congiuntiviti di varia etiologia, alleviando le congestioni oculari caratterizzate da prurito, eccessiva lacrimazione, fotofobia, arrossamento, provocate da cause diverse come inquinanti ambientali, allergeni, uso di lenti a contatto, ecc. (29). Contiene: *Euphrasia officinalis*, ad azione antiflogistica, *Cochlearia officinalis*, ad azione antiedemigena ed antisettica, *Pilocarpus jaborandi*, utilizzato in oculistica per il bruciore oculare con difficoltà di accomodazione ed *Echinacea angustifolia*, antisettico ed attivo sull'eccessiva lacrimazione.

Il protocollo "standard" di riferimento

è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea ed alla Dichiarazione di Helsinki.

Si basa sulle indicazioni del "Consensus Statement of EAACI, 2000", che consiglia la somministrazione di **Antistaminici per os** in modo continuativo prima e durante tutta la stagione della fioritura dei pollini, di **Steroidi topici** per il controllo dell'ostruzione per almeno 2 settimane, di **Antistaminici topici** qualora si associ congiuntivite e di un breve ciclo di **Steroidi per via siste-**

4ª VISITA DOPO 6 SETTIMANE GRUPPO A (57 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	35	29	35
1 Sint. Gravità Lieve	20	26	17
2 Sint. Gravità Moderata	2	2	5
3 Sint. Gravità Notevole	0	0	0

TAB. 12

Punteggio clinico per sintomi alla quarta visita dei pazienti del "Gruppo A".

mica qualora la sintomatologia non venga sufficientemente controllata (1). Per quanto riguarda l'uso dell'antistaminico, si è optato per la **Cetirizina** in base alle raccomandazioni di ricorrere a quelli di ultima generazione (Cetirizina, Loratidina) dal momento che garantiscono minori effetti collaterali; la risposta clinica è molto variabile, per cui un preparato deve essere rapidamente sostituito con un altro ad ogni insuccesso terapeutico (30).

L'utilizzo dell'antistaminico topico costituisce un completamento terapeutico non alternativo all'utilizzo per via generale; è stata preferita l'**Azelastina** perché molecola di seconda generazione e, quindi, altamente selettiva, con scarso assorbimento sistemico e rapidità d'azione, mediamente dopo 15 minuti (16, 31).

L'utilizzo in questo protocollo del **Fluticasone propionato** si basa sulle caratteristiche di efficacia clinica, attività anti-infiammatoria e profilo di sicurezza e tollerabilità. Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che questa molecola è, attualmente, il più potente corticosteroide

4ª VISITA DOPO 6 SETTIMANE GRUPPO B (54 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza Sintomi	34	30	33
1 Sint. Gravità Lieve	18	22	18
2 Sint. Gravità Moderata	2	2	3
3 Sint. Gravità Notevole	0	0	0

TAB. 19

Punteggio clinico per sintomi alla quarta visita dei pazienti del "Gruppo B".

disponibile per uso topico, in quanto riduce la sintesi ed il rilascio di IL-4, citochina cruciale nella regolazione della polarizzazione Th2, di IL-6, importante citochina pro-flogogena, di IL-8, chemochina attraente e stimolante i neutrofili e di TNF- α , citochina pro-flogogena. Inoltre, è in grado di ridurre l'espressione di ICAM-1 a livello delle cellule epiteliali, rendendole meno infiltrabili da parte leucocitaria. Il Fluticasone intranasale sviluppa, quindi, importante

attività anti-infiammatoria sulle diverse componenti della flogosi allergica con effetto clinico rilevante nel trattamento della rinite allergica (32).

Per gli importanti effetti sul metabolismo generale, specialmente osseo, per i possibili effetti negativi sul bilancio idro-elettrolitico e sul Sistema immunitario, l'utilizzo degli **steroidi** per **via sistemica** trova indicazione solo in casi molto selezionati, nelle terapie d'attacco delle forme gravi (22).

FIG. 8

Rappresentazione grafica di Tab. 12.

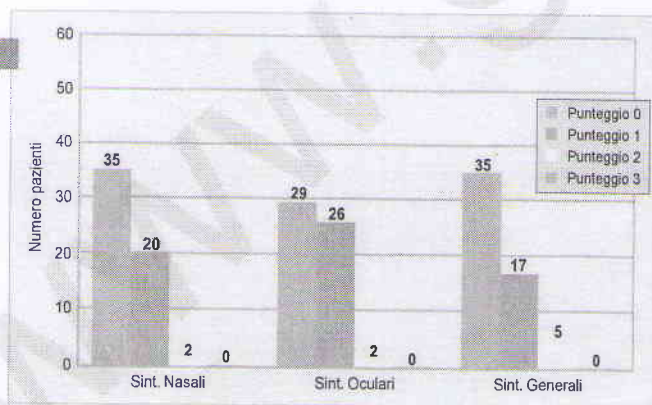
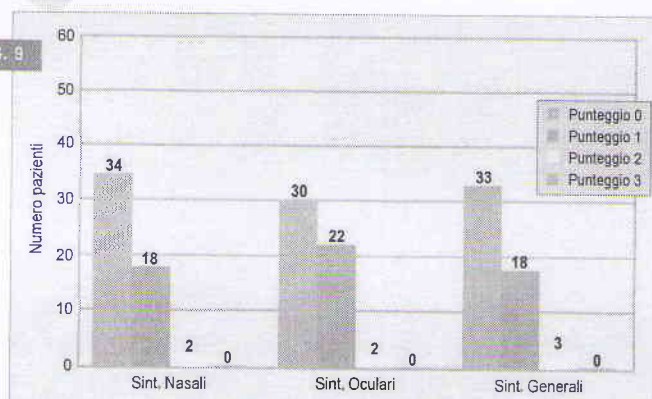


FIG. 9

Rappresentazione grafica di Tab. 13.



RISULTATI

Per la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del protocollo omotosicologico vs quello allopatrico di riferimento sono stati analizzati i punteggi ottenuti nelle diverse visite (inclusione, comparsa della sintomatologia acuta, dopo 3 settimane di terapia, dopo 6 settimane di terapia), confrontando i risultati ottenuti nei due Gruppi nel loro "valore numerico assoluto", come "punteggio clinico medio (media standard) per sintomo" (nasale, oculare, generale) e come "punteggio clinico medio per l'insieme dei sintomi".

E' stato, inoltre, stabilito *a priori* di considerare il trattamento:

– **FRANCAMENTE EFFICACE (fe)** per differenze non inferiori al 30% per almeno 2 dei 3 punteggi clinici medi per sintomo;

– **MODERATAMENTE EFFICACE (me)** per differenze tra il 15 ed il 30%;

– **CLINICAMENTE SOVRAPPONIBILE (s)** per differenze tra lo 0 ed il 15%.
 Nessun paziente in terapia omotossicologica (Gruppo A) ha presentato effetti collaterali.

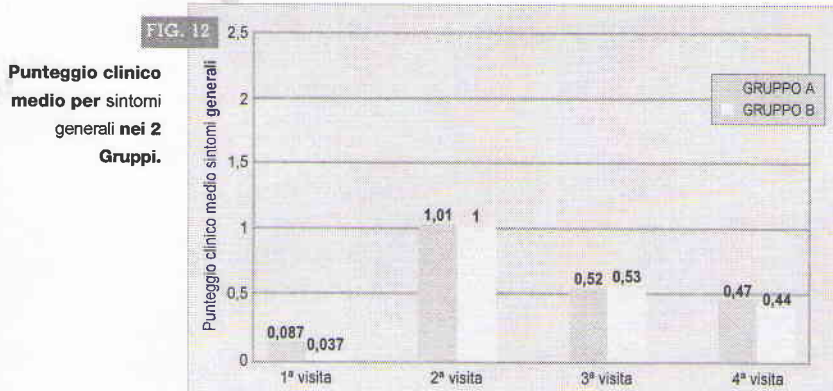
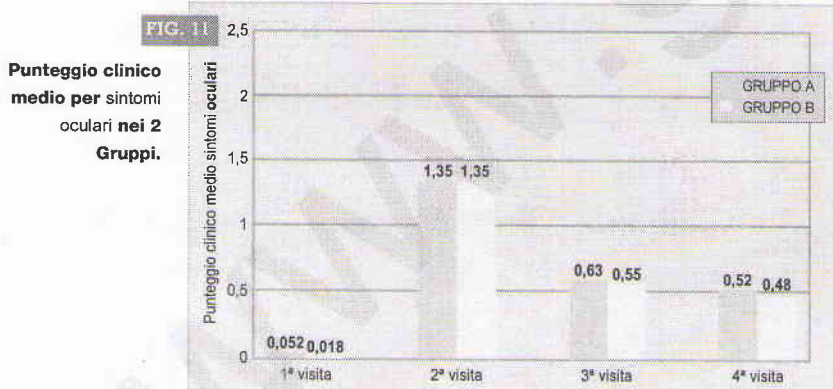
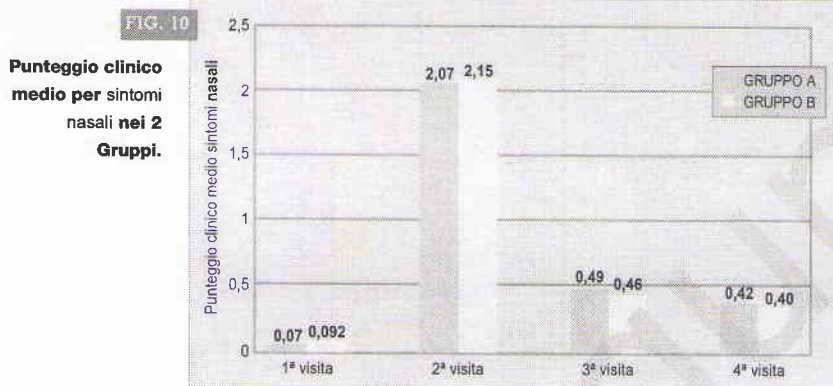
Dei pazienti sottoposti a terapia allopatrica (Gruppo B):

– **9 pazienti (16,6%)** hanno presentato sonnolenza mattutina durante la terapia preventiva, imputabile alla sola Cetirizina, comparsa nelle prime 48 h. e scomparsa dopo 7-10 giorni (media 8,6 gg.);

PUNTEGGIO CLINICO MEDIO PER SINTOMI	1ª VISITA		2ª VISITA		3ª VISITA		4ª VISITA	
	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B
SINTOMI NASALI	0,070	0,092	2,07 ^(s)	2,15	0,49 ^(s)	0,46	0,42 ^(s)	0,40
SINTOMI OCULARI	0,052	0,018	1,35 ^(s)	1,35	0,63 ^(s)	0,55	0,52 ^(s)	0,48
SINTOMI GENERALI	0,087	0,037	1,01 ^(s)	1	0,52 ^(s)	0,53	0,47 ^(s)	0,44

TAB. 14

Punteggio clinico medio per sintomi nelle visite progressive dei pazienti dei 2 Gruppi.



– **7 pazienti (12,96%)** hanno presentato bruciore e secchezza nasale in seguito all'applicazione del Fluticasone dipropionato che, tuttavia, non ha impedito il proseguimento della terapia;
 – **5 pazienti (9,25%)** hanno manifestato peggioramento della sintomatologia oculare dopo instillazione di Azelastina cloridrato che ha indotto la sospensione del farmaco.

In TABB. 5 e 6 sono indicati i punteggi clinici medi per sintomo alla **visita di inclusione**. Si osservi come, in entrambi i Gruppi, i pazienti con punteggio 0 (assenza di sintomi) siano la quasi totalità, espressione di omogeneità tra i due Gruppi considerati. I dati delle TABB. 5 e 6 sono espressi graficamente in FIGG. 2 e 3.

Alla seconda visita, inizio della sintomatologia, si registrano punteggi pressoché sovrapponibili, che indicano *buona efficacia* della prevenzione omotossicologica, pari a quella del protocollo standard (TABB. 7, 8 ; FIGG. 4, 5).

E' interessante osservare, inoltre, come, calcolando la **media dei giorni per la totale scomparsa dei sintomi** (nei pazienti in cui si sia conseguito tale risultato), si ottengano valori molto prossimi tra i due Gruppi: **6,4** giorni nel Gruppo A (omotossicologico); **5,2** giorni nel Gruppo B (allopatrico) (TAB. 9).

Alla terza visita, dopo 3 settimane di terapia, si registrano punteggi pressoché identici, o comunque con differenze non statisticamente significative, indicanti efficacia sovrapponibile del protocollo omotossicologico vs quello stan-

dard nella terapia della sintomatologia acuta (TAB. 10, 11; FIGG. 6, 7).

Questi dati sono confermati anche **6 settimane dopo l'inizio della terapia, alla quarta visita**, in cui in entrambi i Gruppi si assiste ad ulteriore miglioramento della sintomatologia (TAB. 12, 13; FIGG. 8, 9).

Una migliore interpretazione in chiave statistica si ottiene confrontando i **"punteggi clinici medi per sintomo"** ottenuti dalla media standard dei valori numerici assoluti. In TAB. 14 si noti la sovrapposibilità (s) (differenze tra lo 0 ed il 15%) di tali punteggi tra i due Gruppi alla 2^a, 3^a e 4^a visita per i sintomi nasali, oculari e generali. I dati di TAB. 14 sono espressi graficamente in FIGG. 10, 11, 12.

– Ulteriore validazione della terapia omotossicologica si evince analizzando la TAB. 15 e la corrispondente FIG. 13, che evidenzia, dall'analisi del **punteggio clinico medio per l'insieme dei sintomi** (nasali, oculari e generali), perfetta corrispondenza di risultati nelle visite progressive effettuate.

CONCLUSIONI

Il protocollo omotossicologico considerato è particolarmente efficace, sicuro e ben tollerato nella prevenzione e terapia della fase sintomatica acuta dell'oculorinite allergica stagionale.

– La sperimentazione effettuata nella prassi è di grande importanza poiché riflette la realtà clinica.

I criteri convenuti *a priori* per validare l'efficacia del trattamento sono stati soddisfatti indicando sovrapposibilità terapeutica (s) dei due protocolli.

– Il protocollo omotossicologico è efficace quanto quello "standard" anche per quanto riguarda rapidità di remissione dei sintomi e completa e duratura scomparsa della sintomatologia acuta, senza gli effetti collaterali indotti dai farmaci utilizzati nel protocollo allopatico, soppressivi, che mirano esclusivamente al controllo dei sintomi senza modificazione della "reattività", del "terreno" del paziente e, quindi, senza

guarigione definitiva, ad esclusione di rari casi.

Al contrario, l'Omotossicologia ha come *target* la comprensione del fenomeno "allergia" *in toto*, proponendosi di attuare un profondo cambiamento di terreno, anche se non rinuncia all'efficacia della fase acuta con buoni risultati.

– Considerando la buona *compliance* della terapia omotossicologica, se ne auspica un utilizzo su larga scala, come valida alternativa alle terapie convenzionali. ■

Bibliografia

- BARTOLOZZI G., GUGLIELMI M. – Pediatria, principi e pratica clinica. Masson 2^a Ed. 2003.
- WORKING GROUP – International conference on allergic rhinitis in childhood. Eur J Allergy Clin Immunol 1999; 54 (suppl. 55): 5-27.
- AA. VV. – The impact of allergic rhinitis on quality of life and other air way diseases. Allergy 1998; (suppl. 41): 53.
- BELLANTI J.A., WALLERSTEDT D.B. – Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural history. Allergy Asthma Proc. 2000, Nov-Dec; 21(6): 367-70. Review.
- KALLIOMAKI M., ISOLAURI E. – Pandemic of atopic diseases a lack of microbial exposure in early infancy? Curr Drug Target Infect Disord. 2002, Sept; 2 (3): 193-9. Review.
- BERGER W.E. – Allergic rhinitis in children. Curr Allergy Asthma Rep. 2001, Nov; 1 (6): 498-505. Review.
- BONINI S. – A proposito di allergie. Le Scienze 2001; 339: 72-77.
- CUFFEL B., WAMBOLDT M., BORISH L., KENNEDY S., CRYSTAL-PETERS J. – Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. Psychosomatics. 1999, Nov-Dec; 40 (6): 491-496.
- SKONER D.P. – Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2001, Jul; 108 (suppl. 1): 52-58. Review.
- CORSICO R., D'AMATO G., FRENGUELLI G., MANÒRIOLI P. – Le piante allergiche in Italia ed in Europa. Essex Italia S.p.a./con la collaborazione di A.I.A. Associazione Italiana di Agrobiologia, 1997.
- AA. VV. – Allergic rhinitis in childhood. Allergy. 1999; 54 (suppl.55): 7-34. Review.
- BONER A.L. – Rinocongiuntivite allergica. Immunologia pediatrica. Mc-Graw-Hill, 1998.
- DYKEWICZ M.S., FINEMAN S., SKONER D.P. et Al. – Diagnosis and management of rhinitis. complete guidelines of Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81: 478-518.
- JIRAPONGSANANURUK O., VICHYANOND P. – Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998, Feb; 80 (2): 165-70.
- VAN CAUWENBERGE P., BACHERT C., PASSESALACQUA G. et Al. – Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy. 2000; 55: 116-134.

PUNTEGGIO CLINICO MEDIO	1 ^a VISITA		2 ^a VISITA		3 ^a VISITA		4 ^a VISITA	
	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B
	0,070	0,049	1,47 ^(s)	1,50	0,54 ^(s)	0,51	0,47 ^(s)	0,44

TAB. 15

Punteggio clinico medio per sintomi nelle visite progressive dei pazienti dei 2 Gruppi.

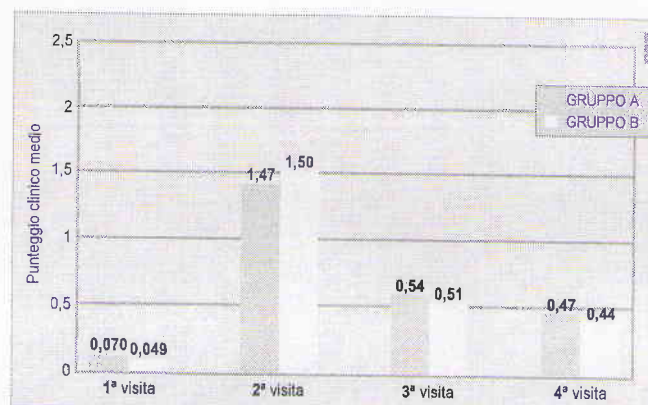


FIG. 13

Rappresentazione grafica di Tab. 15.

16. MERLTZER E.O. – Treatment options for child with allergic rhinitis. *Clin Pediatr.* **1998**; 37: 1-10.
17. SCHULLER D.E., SELCOW J.E., JOOS T.H., HAMMAWAY P.J., HIRSCH S.R., SCHWARTZ H.J., FILLEY W.V., FINK J.M. – A multicentric trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* **1990**; 86: 554-61.
18. JOHNSON D.A., HRICIK J.C. – The pharmacology of alpha adrenergic decongestant. *Pharmacotherapy.* **1993**; 13: 110-115.
19. PASSALACQUA G., BOUSQUET J., BACHERT C. et Al. – The clinical safety of H1- receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy.* **1996**; 51: 666-675.
20. VUURMAN E.F., VAN VEGGEL L.M., UITERWIJK M.M. et Al. – Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy.* **1993**; 71 (2): 121-126.
21. NACLERIO R.M., TOGIAS A.G. – The nasal allergic reaction: observation on the role of histamine. *Clin Exp Allergy.* **1999** (suppl.21): 13-19.
22. EDELAMANN A., VAN OS W.A.A. – Safety of beclomethasone dipropionate: a review. *Resp Care.* **1996**; 11: 1025-1030.
23. LA FORCE C. – Use of intranasal steroids in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* **1999**; 103: S388-S394.
24. MALLING H.J. – Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy.* **1998**; 53: 461-472.
25. BOUSQUET J., LOCKEY R., MALLING H.J. – Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* **1998**; 102: 558-562.
26. JOHN J. – Zur Klinik und Pharmakologie von Lymphomyosot®. *Biol Med* **1975**; 4, 4: 374-386.
27. RINNEBERG A.L. – Behandlung und Rezidivprophylaxe der Tonsillitis mit Lymphomyosot®. *Biol Med* **1998**; 17, 4: 179-182.
28. FRASE W., WEISER M. – Terapia del raffreddore da fieno con Luffa comp.-Heel®. *La Med. Biol.*, **1996**; 2: 21-27.
29. KÜSTERMANN R.W., WEISER M., KLEIN P. – Terapia omotossicologica della congiuntivite – Risultati di uno studio clinico multicentrico controllato. *La Med. Biol.* **2002**; 1: 3-9.
30. LAI D.S., LUE K.H., HSIEH J.C., LIN K.L., LEE H.S. – The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifene and placebo for treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2002** Dec; 89(6): 589-98.
31. JANSSENS M.M. – Levocabastine: a new topical approach for the treatment of paediatric allergic rhinoconjunctivitis. *Rhinol. Suppl.* **1992** Sept; 13: 39-49.
32. DARNELL R., PECOUD A., RICHARDS D.H. – A double-blind comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray, terfenadine tablets and placebo in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *Clin. Exp. Allergy* **1994**; 24: 1144-50.

– L'Autore ringrazia il Prof. L. Milani per i preziosi consigli nella strutturazione dell'impianto sperimentale e per la revisione del manoscritto.

Il Comitato per l'assegnazione del Premio Hans-Heinrich Reckeweg 2004 ha conferito all'Autore un Premio speciale per l'originalità e la qualità dello studio clinico qui pubblicato.

Riferimento bibliografico:

ARRIGHI A. – Prevenzione e terapia della rinite allergica stagionale: Omotossicologia vs Allopatia. *La Med. Biol.*, **2005**/1; 3-14.

Indirizzo dell'Autore:

Dr. Antonello Arrighi
 – Specialista in Pediatria
 – Docente della Scuola Triennale di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate
 Via G. Puccini, 19
 I – 52025 Montevarchi (AR)