

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2019 • Volume 18 • N. 3 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Un nuovo approccio per il trattamento delle lesioni della cute e della mucosa

M. Mansi¹, E. Magni²

¹Specialista in Dermatologia – CAB Centro Polidiagnostico di Barzanò (LC);

²MBsc – GK Pharma Consultants - Chiasso - Svizzera

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l. Cod. 12/20
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspecc.it

Vol. 18 - n. 3/2019 - settembre-dicembre
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di marzo 2020

Un nuovo approccio per il trattamento delle lesioni della cute e della mucosa

M. Mansi¹, E. Magni²

¹Specialista in Dermatologia – CAB Centro Polidiagnostico di Barzanò (LC); ²MBSc – GK Pharma Consultants - Chiasso - Svizzera

Introduzione

Una soluzione di continuità della cute e/o delle membrane mucose determina un richiamo di essudato, l'insorgenza di edema, con conseguente aumento della pressione nel sito interessato, e la separazione dei bordi della lesione e delle cellule dell'epidermide.

La successione degli eventi descritti è quella che si osserva con l'instaurarsi di un processo infiammatorio che si manifesta a seguito di una lesione di origine meccanica, di una ustione, di una infezione virale (i.e. herpes labiale) e/o di altra origine (i.e. psoriasi, vitiligine, rosacea)

Il fenomeno che riguarda l'aumento della pressione nella sede dell'infiammazione è il più evidente. Il richiamo di essudato endogeno si manifesta come dolore locale che, per esempio nel caso di una ustione, scompare con la rottura delle vescicole mentre nel caso in cui non ci sia formazione di vescicole, il transitorio aumento di pressione favorisce la divaricazione dei margini della lesione, la contemporanea fuoriuscita di sangue e di essudato infiammatorio.

L'aumento della pressione idrostatica a livello dei tessuti lesionati determina, a causa di una distensione degli strati cellulari, una trasudazione che porta alla desquamazione cutanea e all'esfoliazione mucosa, perdita di liquidi e possibile ulcerazione della lesione stessa.

Una qualunque soluzione di continuità della pelle e della mucosa comporta pertanto la perdita di acqua e di sostanze bioattive quali substrati energetici (glucidi e lipidi) e fattori d'attività cellulare (proteine, citokine, oligo elementi e vitamine) endogeni.

Gli obiettivi principali verso cui orientarsi nella scelta di una medicazione adeguata che consenta la riparazione di lesioni della cute e/o della mucosa sono i seguenti:

- gestire l'essudato della lesione;
- creare o mantenere un ambiente umido;
- preservare i margini della lesione;
- prevenire o trattare l'infezione;
- rimuovere il tessuto devitalizzato;
- controllare il dolore.

Il medico in generale interviene riducendo la lesione, utilizzando bende o compresse per ridurre la lesione e proteggerla da possibili infezioni.

Nel momento in cui la lesione è compressa e protetta, è necessario che il processo di cicatrizzazione sia sostenuto da un adeguato substrato metabolico. In mancanza di un metabolismo cellulare significativo, il processo di cicatrizzazione non raggiunge un risultato ottimale.

Meccanismo di azione

Un device efficace nell'intervenire sui meccanismi descritti deve:

- proteggere la parte lesionata;
- agire sul liquido extra cellulare responsabile dell'edema e della sintomatologia dolorosa;
- favorire la conservazione di tutti i mediatori infiammatori e più in generale dell'essudato intracellulare, per stimolarne le proprietà cicatrizzanti.

È noto che contusioni, irritazioni, escoriazioni, ferite o ustioni cutanee, così come altre patologie della cute (psoriasi, vitiligine, rosacea) innescano una reazione infiammatoria locale caratterizzata da rossore, tumefazione, calore, dolore, desquamazione e depigmentazione.

Il processo infiammatorio si manifesta con una essudazione di intensità variabile, con perdite di acqua, di substrati energetici (glucidi, lipidi, proteine) e di effettori biologici (citokine, oligo elementi, ecc), che alterano la composizione dell'ambiente interno. Allo scopo di prevenire la carenze di fattori che favoriscano il ripristino cellulare evitando alterazioni qualitative e quantitative della cicatrizzazione, la riduzione della fuoriuscita dell'essudato rappresenta un'evento terapeutico maggiore. Per raggiungere gli obiettivi della guarigione un device efficace potrebbe contenere associazione di surfattanti steroidei e betainici, insieme con un antimicrobico tamponante il pH, in grado di attenuare la sintomatologia clinica e favorire la rapida guarigione di lesioni cutanee e mucose, quali la rapida guarigione di lesioni cutanee e mucose.

La composizione del device in questione (Ensudex®) prevede l'impiego di:

- sale sodico dell'acido colico, surfattante polianionico tensioattivo;
- carnitina, surfattante di tipo betainico;
- sale sodico dell'acido acetico antimicrobico, pH tampone.

Sale sodico dell'acido colico

Il sale sodico dell'acido colico favorisce la ripartizione degli ingredienti della preparazione, grazie a:

- effetto emolliente e modificatore della permeabilità cutanea;
- azione dissociativa delle membrane;
- emulsionante;
- attivatore dell'idrolisi enzimatica dei lipidi cellulari.

L'azione liposolvente cutanea del sale sodico dell'acido colico è nota e gli effetti descritti sopra possono apparire paradossali. In realtà, numerosi lavori hanno dimostrato che surfattanti polianionici tensioattivi quali il sale sodico dell'acido colico possiedono oltre ad un effetto anti-infettivo anche una azione lipodissolvente che stimola la penetrazione di una pelle normale da parte di numerosi composti.

Nella composizione proposta, il sale sodico dell'acido colico in effetti favorisce la penetrazione intracellulare di carnitina, la quale, una volta all'interno della lesione, grazie ai suoi effetti osmoprotettori, anti-apoptotici e attivanti il metabolismo energetico, accelera la rigenerazione tissutale. Con l'aumento della disponibilità di substrati energetici per un maggior numero di cellule in fase di rigenerazione, aumenta anche il prelievo attivo di acqua e di sostanze bioattive che provengono dal medium interstiziale.

Questo prelievo determina:

- la diminuzione della pressione idrostatica;
- il riassorbimento dell'edema;
- la riduzione fino all'arresto dell'essudazione.

Le sostanze bioattive (citokine, elettroliti, oligo-elementi, e substrati energetici) che non vengono eliminate per desfoliazione, vengono inoltre riutilizzate in favore della rigenerazione cellulare.

In conclusione va ricordato inoltre che l'acido colico ha dimostrato di possedere attività antivirali e antibatteriche.

Carnitina

Questa molecola è nota per le sue caratteristiche osmoprotettrici che:

- impediscono il versamento extravasale dell'essudato infiammatorio, contribuendo così alla sintesi di collagene;
- accelerano la ri-epitelizzazione della superficie della pelle;
- favoriscono l'utilizzazione del substrato del catabolismo intermedio da parte delle cellule, in particolare dell'acetato di sodio, terzo componente di Ensudex®.

La carnitina è un prodotto ben tollerato che si comporta da "carrier" degli acidi grassi, consentendo ai mitocondri utilizzare tali acidi grassi per la produzione di ATP e favorendo l'utilizzazione degli intermedi metabolici quali substrati energetici derivati dal catabolismo glucidico, lipidico e protidico. Carnitina possiede proprietà anti apoptotiche nei mammiferi, in altre parole si oppone al processo attivo di autodistruzione per frammentazione di certe cellule, quali i linfociti, favorendo il processo di fagocitosi, quest'ultimo un processo di distruzione programmato geneticamente e non conseguente ad una aggressione dell'organismo.

Carnitina manifesta inoltre un'azione osmo-protettrice, dovuta ai suoi effetti sulla secrezione delle citochine attivanti l'endotelio vascolare che sul TNFalfa (con un'azione distruttrice delle cellule tumorali) e l'Interleukina 6(IL6) (attivatore dei linfociti T nei confronti di agenti esterni).

Meccanismo d'azione e modo d'uso

Lesioni cutanee o mucose possono determinare importanti perdite di acqua, substrati energetici (glucidi, lipidi, proteine) ed effettori biologici (citochine, oligo elementi, ecc) che localmente alterano in modo significativo la composizione biochimica dell'ambiente interno.

In un contesto dove è necessario ridurre il dolore e prevenire la mancanza di fattori di riparazione cellulare senza una modifica quali-quantitativa del meccanismo di cicatrizzazione, la riduzione e il contenimento dell'essudato devono essere considerati come un intervento terapeutico maggiore.

Se ci limitassimo a considerare l'effetto liposolvente del surfattante che compone il device il risultato potrebbe apparire paradossale.

Tuttavia numerosi studi hanno dimostrato che questo genere di molecole, oltre ad un effetto antibatterico, favorisce la penetrazione attraverso la cute di numerose molecole farmacologicamente attive.

Per questa ragione l'applicazione topica del device sui tessuti lesionati aumenta sinergicamente la concentrazione subcutanea dei suoi componenti tensioattivi.

L'attività antimicrobica e antivirale dei sali biliari (acido colico) in aggiunta agli effetti osmolitico e mediatore del catabolismo della carnitina, riducono la pressione idrostatica locale e il flusso dell'essudato, in particolare sulla superficie cutanea. L'applicazione topica del device equivale all'apposizione di un bendaggio leggermente compressivo dove i suoi componenti proteggono il sito della lesione e contemporaneamente, grazie agli effetti anti-essudanti, permette di accelerare la cicatrizzazione di numerose lesioni cutanee e mucose.

Per verificare l'ipotesi descritta sono stati condotti studi

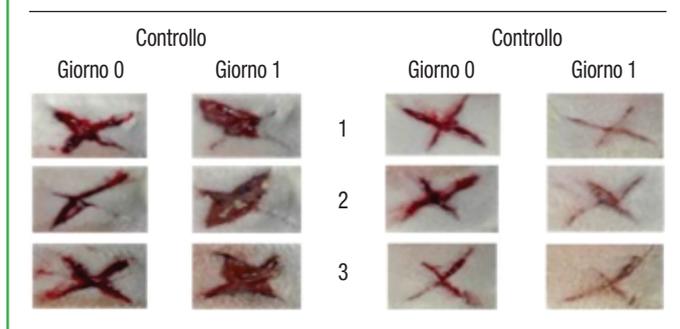
sulle caratteristiche chimico-fisiche del device relativi all'adesività delle sue due forme, gel e spray.

Lo studio tensiometrico ha evidenziato caratteristiche di adesività spiccate funzionali alla applicazione del device nelle diverse condizioni.

Evidenze sperimentali

Effetto anti-infiammatorio acuto: incisione cutanea nel ratto. In questo modello sperimentale, la lesione attiva un processo infiammatorio con edema sub-lesionale, divaricazione dei bordi della lesione e conseguente perdita di essudato (Fig. 1). L'effetto di Ensudex® sulla reazione infiammatoria determina un evidente riassorbimento dell'edema sub-lesionale, il riavvicinamento dei bordi della lesione e l'inibizione della perdita di essudato.

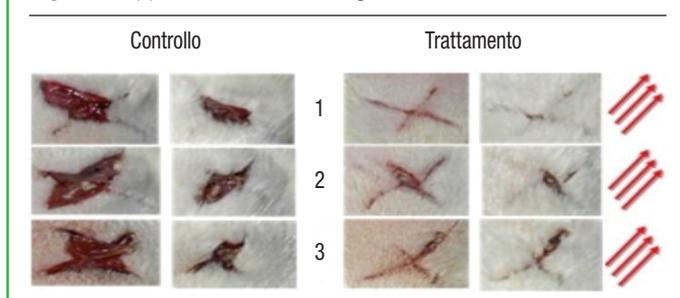
Figura 1. Applicazioni in dermatologia.



Effetto anti-infiammatorio cicatrizzante: incisione cutanea nel ratto

L'effetto cicatrizzante si definisce come il ripristino dei tessuti lesionati a seguito del riassorbimento dell'edema, la retrazioni dei bordi della lesione, l'inibizione della perdita di essudato e la conseguente cicatrizzazione (Fig. 2).

Figura 2. Applicazioni in dermatologia.



Applicazioni in dermatologia

Il device, applicato in soggetto affetto da psoriasi del ginocchio, dopo due settimane di trattamento determina una diminuzione delle papule, squame e placche, potenziando un concomitante trattamento con UV (Figg. 3-6).

Figura 3. Psoriasi del ginocchio: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2016; mod.).



Figura 4. Psoriasi a placche: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2017; mod.).

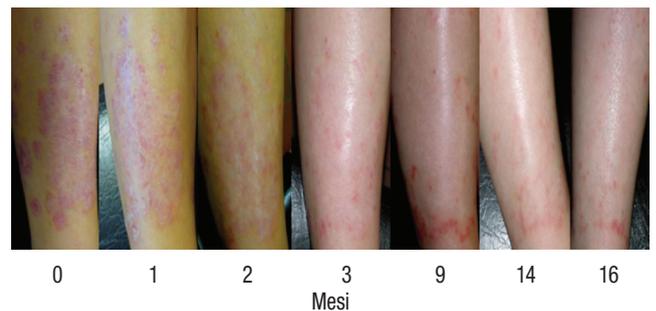


Figura 5. Psoriasi a placche: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2017; mod.).

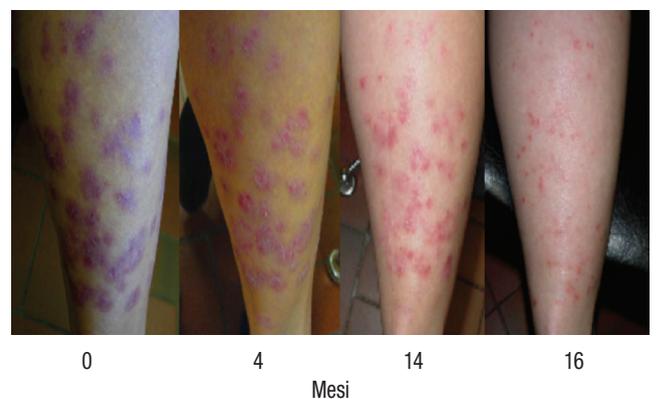


Figura 6. *Trattamento psoriasi del ginocchio: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2017; mod.).*



Trattamento della psoriasi: valutazione di confronto device vs carnitina

Allo scopo di valutare l'effetto sinergico dei componenti la formulazione di device nei confronti della sola carnitina, quattro pazienti adulti affetti da psoriasi da diversi anni sono stati trattati con device oppure con carnitina.

Nello stesso soggetto veniva applicato su un arto ENSUDEX(R) spray mentre sull'altro la medesima forma farmaceutica contenente esclusivamente carnitina.

Il confronto con Carnitina è stato preferito al confronto con il sale sodico dell'acido colico sulla base delle caratteristiche diverse di questi due componenti del device.

La durata media del trattamento è stata di 50 giorni (43-73 giorni).

La valutazione clinica della terapia è stata fatta sulla base di:

- esame clinico, con riferimento allo stato infiammatorio e prurito;
- esame obiettivo documentato da fotografie all'inizio, durante e al termine del trattamento.

Esame clinico

Risultati: al controllo finale è stata osservata una diminuzione significativa del prurito sulle superfici trattate con device.

Al contrario, sulle superfici trattate con solo carnitina permaneva prurito, sia pure in misura minore rispetto ai valori basali e un leggero stato infiammatorio.

Esame obiettivo: per quanto concerne le superfici trattate con device sono stati osservati un miglioramento in due soggetti, un significativo miglioramento in un soggetto, e la completa risoluzione in un altro soggetto.

Le superfici trattate con sola carnitina pur evidenziando un certo effetto non presentavano miglioramenti uguali o migliori di quelli osservati con device (Figg. 7-9).

Figura 7. *Trattamento della psoriasi palmare: evoluzione in soggetto trattato con device vs carnitina.*



Figura 8. *Trattamento della psoriasi a placche: evoluzione in soggetto trattato con device vs carnitina.*



Figura 9. *Valutazione clinica dopo 50 giorni di trattamento: arto destro trattato con carnitina, arto sinistro trattato con device.*



Trattamento delle lesioni della mucosa buccale in odontostomatologia

Device è stato impiegato quale coadiuvante nei processi rigenerativi e cicatrizzanti della mucosa lesa in seguito a:

- estrazioni o impianti dentali;
- gengiviti e stomatiti;
- afte buccali.

Lo studio pilota, aperto, osservazionale senza gruppo di controllo è stato condotto su soggetti di entrambi i sessi, con età non inferiore a 18 anni, con lesioni della mucosa in seguito a estrazioni o impianti dentali, gengiviti e stomatiti e/o afte buccali.

La modalità di applicazione prevedeva la pulitura ed eventualmente la disinfezione della lesione seguita dall'applicazione del device ogni 12 ore il primo giorno, seguito da due applicazioni ogni 24 ore nei giorni successivi.

Nel caso in cui il sito di applicazione fosse difficile da raggiungere la forma spray, diluita in un modesto volume d'acqua, è stata utilizzata come un collutorio mantenendo lo schema di 2 sciacqui a distanza di 12 ore.

La durata massima del trattamento è stata di 7 giorni, evitando trattamenti concomitanti per le indicazioni oggetto dello studio.

L'efficacia dell'applicazione prendeva in considerazione scale di punteggio da 1 a 10 (es.: massima gravità 10) che misuravano l'infiammazione, la situazione clinica, e altri sintomi rilevanti.

Nel gruppo di cinque soggetti nei quali è stato applicato il device si è osservata una rapida riduzione dei punteggi nei primi 4-5 giorni con una risoluzione completa del processo infiammatorio. Non

sono stati osservati segni o sintomi indesiderati, fatta eccezione per il sapore amaro del device lamentato da due soggetti.

Conclusioni

Device applicato topicamente sulla sede lesionata della pelle, in virtù della sua composizione, protegge la sede della lesione, aumentando la concentrazione locale di steroidi e di betaina (carnitina). Gli effetti di carnitina, osmolitici e stimolanti il catabolismo energetico, modificano i volumi e l'orientamento dei fluidi transcutanei, riducendo la pressione idrostatica e l'essudazione nei tessuti cutanei attinti dalle lesioni.

Questi risultati sono favoriti dagli effetti multipli e congiunti del sale sodico dell'acido colico, della carnitina e del sale sodico dell'acido acetico, effetti peraltro osservati separatamente, soprattutto per la carnitina, ma mai descritti come possibilmente utilizzabili in una sola composizione.

Il meccanismo d'azione di device si fonda pertanto sul ripristino dell'ambiente e sull'accelerazione del rinnovo cellulare a livello dei tessuti lesionati grazie all'effetto congiunto dei suoi componenti.

Device consente il riassorbimento dell'edema che sottende la lesione, corregge il gonfiore e la distensione tissutale che rendono fragili gli strati cellulari superficiali della pelle e della mucosa, originando arrossamenti, dolore e la sensazione di calore che accompagna gran parte delle dermopatie, e limita le perdite delle sostanze bioattive a livello delle lesioni cutanee o mucose a seguito di desquamazione, esfoliazione e essudazione.

Bibliografia

- Alesse E, Di Marzio L, Roncaioli P et al. Effect of L-carnitine on Fas-induced apoptosis and sphingomyelinase activity in human T cell lines, In carnitine today, De Simone C, and Famularo G eds, Landes Biosciences, Austin Texas USA 1997;105-117.
- Cvec G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradient and hydration force. *Biochim Biophys Acta* 1992;1104:226-232.
- Extrand CW, In Moon S. Contact Angles of Liquid Drops on Super Hydrophobic Surfaces: Understanding the Role of Flattening of Drops by Gravity. *Langmuir* 2010;26(22):17090-17099.
- Fritz IB. The effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955;59(34):367-385.
- Hong SD, Ha MY, Balachandrar S. Static and dynamic contact angles of water droplet on a solid surface using molecular dynamics simulation. *Journal of Colloid and Interface Science* 2009;339:187-195.
- Junginger HE, Hoogstraate JA, Coos Verhoef J. Recent advances in buccal drug delivery and absorption - in vitro and in vivo studies. *Journal of Controlled Release* 1999;62:149-159.
- Kishimoto T, Akira S, Taniuchi T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992;258:593-597.
- Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997;18:231-224.
- McNeil SD, Nuccio ML, Hanson AD. Betaines and related osmoprotectants. Targets for metabolic engineering of stress resistance. *Plant Physiol* 1999;120:945-949.
- Planas ME, Gonzalez P, Rodriguez L, Sanchez S, Cvec G. Non invasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes. *Anesth Analg* 1992;75:615-621.
- Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-452.
- Vyvoda OS, Coleman R, Holdsworth G. Effects of different bile salts upon the composition and morphology of a liver plasma membrane preparation. Deoxycholate is more membrane damaging than cholate and its conjugates. *Biochim Biophys Acta* 1977;465:68-76.

Nota

Ensudex® (marchio registrato in EU e Svizzera) gel e spray, sono devices brevettati e registrati in EU.

