

Trattamento conservativo con la metodica della Farmaforesi Elettrodica in pazienti con esiti cicatriziali cutanei

A.G. Sten'ko¹, E.V. Shchukina¹, A.A. Shmatova¹, O.I. Shuginina¹, O.V. Zhukova², S.G. Techieva¹

¹ ZAO Klinika aktivnogo dolgoletija "Institut krasoty na Arbate" Moskva, Rossija;

² Moskovskij nauchno-prakticheskij centr dermatovenerologii i kosmetologii
Departamenta zdravookhraneniya Moskvvy, Rossija

Il trattamento dei pazienti con cicatrici ipertrofiche e cheloidi costituisce uno dei problemi più attuali della dermocosmetologia. La presenza di estese deformazioni cicatriziali, soprattutto situate sul volto o in altre zone esposte, riduce notevolmente la qualità della vita e, in alcuni casi, conduce ad alterazioni anatomico-funzionali e disabilità, nonché allo sviluppo di disturbi neuro-psichici [1]. Le metodiche di trattamento oggi esistenti consentono di personalizzare un approccio integrato alla correzione delle lesioni cicatriziali, con l'individuazione di un metodo di trattamento primario o principale, la terapia di prima linea, e alcuni secondari, la loro combinazione consente di ridurre i tempi di riabilitazione dei pazienti e di prevenire la recidiva di cicatrici patologiche [2, 3].

La scelta del metodo di trattamento primario dipende anzitutto dalla maturità della lesione cicatriziale, dalla sede, dall'estensione, dalla presenza di alterazioni anatomico-funzionali e da altri fattori [4]. Nella fase di formazione della cicatrice patologica, che dal punto di vista clinico si manifesta con un ispessimento del tessuto cicatriziale, un aumento di intensità della pigmentazione e con la presenza di sensazioni soggettive quali dolore, prurito e bruciore, è efficace la fisioterapia.

Il trattamento conservativo che si serve di diverse metodiche strumentali nelle fasi iniziali, dopo il trauma o l'intervento, consente di diminuire non solo l'intensità delle sensazioni fastidiose soggettive, ma anche il volume del tessuto cicatriziale, e di prevenire la recidiva di cicatrici patologiche. Solitamente si impiegano l'ultrasuonoforesi o gli ultrasuoni (US) in associazione al farmaco Longidaze, o l'elettroforesi con Fermentol (OAO NPK "Vysokie tekhnologii", Russia). Tali farmaci agiscono sul collagene, che costituisce la proteina principale del tessuto cicatriziale, favorendo il suo riassorbimento. Il farmaco Fermentol, a sua volta, si presenta come un complesso naturale unico di isoenzimi della collagenasi con peso molecolare da 23 a 36 kD, in grado di scindere la molecola a tripla elica del collagene [5].

Il complesso esercita un'attività non solo collagenolitica, ma anche proteolitica generale. Ciò significa che l'azione del complesso enzimatico non si limita solo all'idrolisi della tripla elica del collagene nativo, la degradazione dei frammenti di collagene giunge fino ai singoli amminoacidi. La riduzione della cicatrice si verifica come conseguenza dell'idrolisi del collagene.

Oggi giorno sono comparse nuove metodiche fisioterapiche che favoriscono la penetrazione attraverso la barriera cutanea di farmaci che svolgono un'azione collagenolitica e che, grazie a questa, degradano il collagene in eccesso nel tessuto cicatriziale.

Una di queste metodiche è la Farmaforesi Elettrodica del Fermentol con l'ausilio di un dispositivo medico per la somministrazione transdermica dei farmaci, il Trans Epidermal Barrier Physio — Farma T.E.B. ("Farma T.E.B. Medical", Russia). Il Farma T.E.B. Physio genera complessi segnali elettrici con caratteristiche diverse a seconda della profondità e del tipo di tessuto o di organo sede di lesione, dove è necessaria la massima concentrazione di farmaco. Alla base della metodica c'è la veicolazione transdermica del farmaco attraverso la barriera naturale del corpo umano, costituita dalla cute. Il dispositivo Farma T.E.B. Physio utilizza segnali elettrici che consentono ai farmaci, anche di alto peso molecolare, di penetrare diritti al bersaglio, cioè nel nucleo delle cellule dei tessuti sede del danno, con risultati positivi su quasi tutti i tipi di inestetismi o patologie localizzate. I principi attivi sollecitati dai segnali del dispositivo medico Farma T.E.B. inducono cambiamenti variabili nei tessuti, aumentano la permeabilità dello strato corneo e favoriscono l'apertura dei canali ionici delle cellule tissutali che necessitano di un apporto di principi attivi dall'esterno per rigenerarsi. Raggiunto l'obiettivo i recettori si attivano in minor tempo, in maggiore concentrazione e senza coinvolgere la circolazione sistemica [6, 7].

L'aumento della permeabilità si ottiene grazie all'impiego di un flusso elettrico in forme variabili modulate in frequenza e ampiezza, e/o tramite la loro combinazione. L'impiego di componenti elettronici evoluti ha permesso di creare speciali onde dalle forme complesse, che consentono di variare in modo molto selettivo la permeabilità della membrana cellulare valutandone la reazione, al fine di ottimizzare automaticamente l'intensità del segnale elettrico e la veicolazione della sostanza. La Farmaforesi Elettrodica impiega per il trasporto non solo le vie annessiali, ma anche il metodo più efficace della veicolazione extracellulare e intercellulare, agendo direttamente sulla conduttanza dei canali ionici, utilizzando "l'effetto pompa" delle membrane cellulari che si allargano e si restringono sotto l'azione del campo elettrico alternato. Questo

fenomeno viene descritto come un tipo particolare di allungamento o trazione reversibile delle molecole che si verifica sotto l'azione sia di una corrente elettrica modulata, sia di una contrazione/rilassamento meccanici e controllati delle membrane cellulari. In questo modo è possibile veicolare larghi complessi molecolari (non solo ioni o particelle ioniche) [8].

Il passaggio del farmaco attraverso lo strato corneo può avvenire:

- per via intercellulare attraverso i corneociti;
- per via transcellulare attraverso la matrice extracellulare;
- per via annessiale attraverso i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare e sebacee.

La via annessiale è preferibile con i preparati idrosolubili, in quanto i pori possiedono caratteristiche polari. Solo in alcuni casi particolari, quali l'impiego della ionoforesi, è preferibile la via annessiale. Pertanto la via transdermica, che comprende le vie inter- e transcellulari, offre maggiori possibilità di penetrazione, e il passaggio avviene attraverso la diffusione passiva. La via intercellulare prevede il passaggio attraverso la matrice extracellulare ed è preferibile con i preparati liposolubili. L'importanza della via di penetrazione intercellulare è confermata dall'esistenza di un'interrelazione tra le proprietà liposolubili del farmaco e il suo coefficiente di permeabilità attraverso la cute. Quindi la fase che limita la permeabilità del farmaco è rappresentata da una barriera di natura idrofobica, come ad es. la matrice extracellulare lipidica. Un'eccessiva liposolubilità del farmaco da un lato favorisce la sua concentrazione nello strato corneo, ma dall'altro ostacola la sua penetrazione negli strati più profondi di natura maggiormente polare. E infine la via intercellulare presuppone il passaggio della molecola attraverso la parete cellulare del corneocita, e, dopo il superamento della membrana, le molecole polari si dirigono verso gli strati acquosi del corneocita, mentre le molecole liposolubili si dispongono nelle zone ad alta concentrazione di lipidi. Dopo l'attraversamento dello strato corneo le molecole si diffondono rapidamente attraverso gli strati dell'epidermide e nel derma, dove sono probabili fenomeni di assorbimento, di disattivazione delle sostanze e, in caso di profarmaci, di attivazione [9, 10].

Vantaggi della veicolazione transdermica dei farmaci

- trattamento farmacologico con breve periodo biologico di emivita;
- procedura indolore;
- diminuzione della quantità di farmaco necessaria per il trattamento;
- elevata concentrazione locale del farmaco;
- selettività dell'azione;
- aumento della velocità d'azione;
- assenza di effetti collaterali.

La metodica della somministrazione transdermica risolve numerosi problemi in quanto consente alle molecole polarizzate dall'impulso (rivestite da un campo di elettroni), di spostarsi sotto l'azione della forza elettrica e di raggiungere immediatamente i recettori specifici delle cellule del tessuto danneggiato.

Il farmaco somministrato con la metodica della Farmaforesi Elettrodica non finisce né nel tratto digerente né nel plasma, il che consente di evitare biotrasformazioni provocate dall'idrolisi gastrointestinale, non è soggetto a fermentazione sulle pareti intestinali ed epatiche e raggiunge quasi esclusivamente in forma libera l'organo bersaglio. Ciò permette inoltre di evitare la saturazione con il farmaco di tutto l'organismo, che potrebbe dare effetti collaterali. La metodica della Farmaforesi Elettrodica del Fermentkol con impiego del dispositivo medico per la somministrazione transdermica di farmaci Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio è stata impiegata in 28 pazienti con cicatrici ipertrofiche e cheloidi sul volto e sul corpo, nel reparto di cosmetologia della ZAO Klinika aktivnogo dolgoletija "Institut krasoty na Arbate", per il trattamento e la profilassi del processo di cicatrizzazione patologico. L'età dei pazienti variava da 6 a 64 anni, la maturità delle cicatrici variava da 4 mesi a 7,5 anni. Prima di iniziare il trattamento i pazienti sono stati sottoposti a ecografia del tessuto cicatriziale nei punti stabiliti.

A seconda delle condizioni cliniche, dell'età, dell'area e della profondità della cicatrice, sono state impiegate soluzioni di Fermentkol di diversa concentrazione. La concentrazione consigliata per la correzione delle cicatrici cheloidee è di 0,5—1 mg/ml, per quelle ipertrofiche è di 0,1—0,2 mg/ml. Dopo aver pulito la superficie della lesione cicatriziale con una soluzione antisettica si applica sulla parte il principio attivo. Il manipolo viene posizionato con un angolo di 45° rispetto alla superficie cutanea, la somministrazione del farmaco viene eseguita mediante lo scorrimento di un rullo rotante, senza esercitare pressione sulla cute e senza staccare il rullo dalla superficie cutanea (**fig. 1**).

Il programma di trattamento viene scelto in modo personalizzato per ogni paziente in base alla diagnosi. Per il trattamento delle cicatrici ipertrofiche e cheloidee si impiega il programma "cicatrici", per quelle atrofiche il programma "smagliature". Durante ogni seduta del trattamento prescelto il dispositivo offre determinati parametri di profondità e di durata di esecuzione della procedura. Se necessario possono essere modificati. Durata del ciclo: 10 - 15 trattamenti a giorni alterni. Se necessario è possibile ripetere il ciclo. Intervallo tra i cicli: 7 - 10 giorni.

Valutazione dei risultati del trattamento

Se confrontato con la cute sana il tessuto della cicatrice patologica è disidratato, la quantità d'acqua nella matrice extracellulare è ridotta. In assenza di provvedimenti correttivi solo dopo 30 - 40 giorni dall'inizio della formazione della cicatrice l'idratazione del tessuto cicatriziale inizia gradualmente ad aumentare, ma non raggiunge mai il livello iniziale. Il processo di idratazione del tessuto cicatriziale avviene piuttosto lentamente. Dopo l'impiego di Fermentol sul tessuto cicatriziale tramite elettroforesi già dopo 15 - 20 giorni la quantità di acqua comune e strutturata inizia ad avvicinarsi ai valori della cute sana, ciò è stato dimostrato con la metodica della dielettrometria a microonde. In 21 pazienti (75%) è stato osservato un buon risultato, consistente nel ripristino della crescita attiva, nella totale o parziale regressione della cicatrice, nella scomparsa delle sensazioni fastidiose soggettive a livello locale (prurito, bruciore, dolore) e nella scomparsa della differenza di colore tra il tessuto cicatriziale e quello circostante.

In 7 pazienti (25%) il trattamento ha prodotto un risultato soddisfacente.

Tutti i pazienti hanno notato un appiattimento e un ammorbidimento, una diminuzione delle sensazioni fastidiose soggettive a livello locale (prurito, bruciore), una diminuzione dell'intensità dei parametri caratterizzanti l'aspetto esteriore della cicatrice per quanto riguarda la dimensione (altezza del rilievo). Il sistema utilizzato è in grado di controllare autonomamente e simultaneamente gli impulsi e la frequenza di somministrazione dei principi attivi attraverso il derma, con un aumento significativo della capacità di assorbimento. Grazie a un sistema di sicurezza integrato l'apparecchio può valutare costantemente le variazioni di resistenza dei tessuti interessati e correggere in tempo reale l'emissione di energia, consentendo in tal modo di ottimizzare automaticamente la biostimolazione dei tessuti e di garantire la massima efficacia clinica, che non viene mai raggiunta con l'impiego dei metodi tradizionali esistenti (fig. 2, 3).

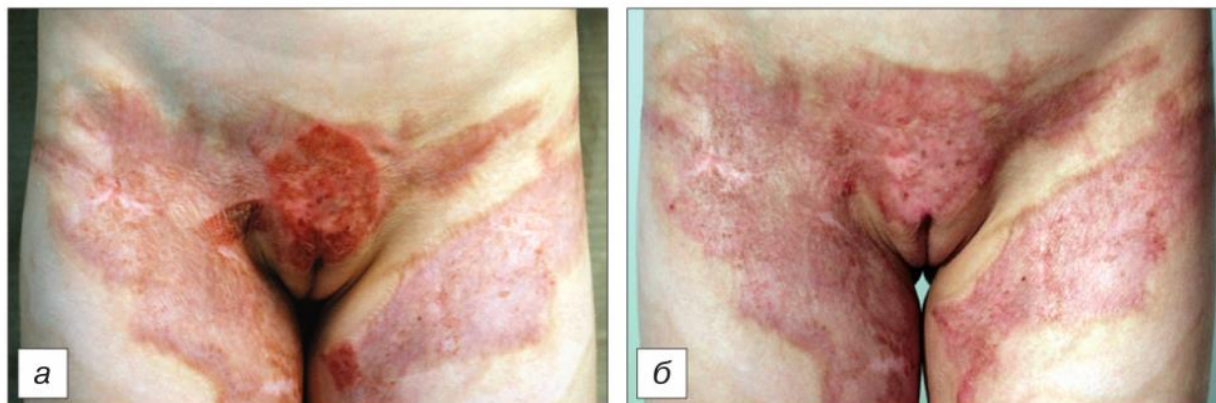


Fig. 2. Paziente P. con diagnosi di deformazione ipertrofica in formazione nella regione pubica, nella piega inguinale destra, lesioni cicatriziali da ustione sulla superficie anteriore e interna del terzo superiore delle cosce destra e sinistra.

a — prima del trattamento;

b — dopo 10 sedute di farmaforesi di Fermentol con l'ausilio del dispositivo medico per la somministrazione transdermica di sostanze medicamentose Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio.

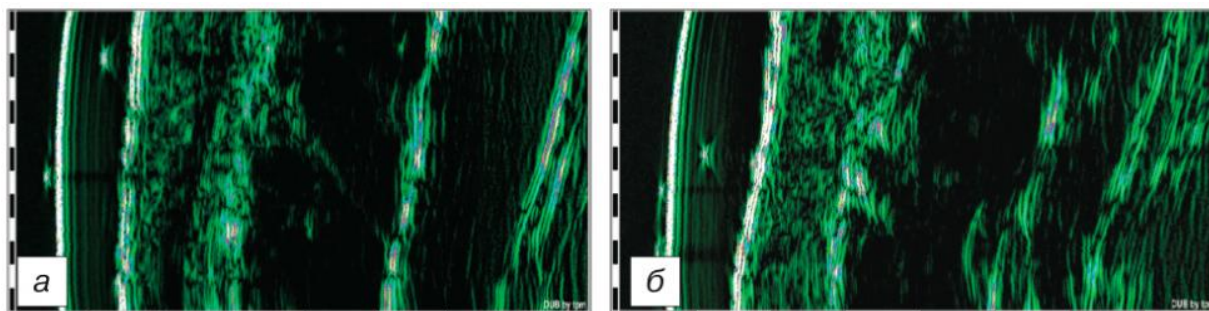


Fig. 3. Paziente P. Risultati dell'ecografia del cheloide da ustione nella regione inguinale destra.

a — prima del trattamento;

b — dopo il trattamento.

La paziente P., 7 anni, era in osservazione presso il reparto di cosmetologia a causa di lesioni cicatriziali da ustione della cute delle regioni pubica e inguinale, della coscia destra e sinistra. Dall'anamnesi: ustione con acqua bollente 1,5 anni fa (30.09.2012), debridement chirurgico iniziale eseguito presso l'abitazione, il 17.10.2012 è stato eseguito l'innesto di un lembo libero dalla regione del gluteo. Dopo 3 mesi dall'epitelizzazione della superficie lesionata della cicatrice in alcune zone, principalmente alla tensione dovuta a movimenti, sono comparsi una spiccata iperemia, ispessimento, prurito, senso di bruciore e dolorabilità delle cicatrici, soprattutto alla palpazione e al contatto con gli abiti. Lungo i margini delle cicatrici, al confine con i tessuti adiacenti non lesionati, era visibile una marcata iperpigmentazione. È stata eseguita una correzione chirurgica tramite innesto di un lembo libero.

L'impiego di biancheria compressiva e di una terapia farmacologica esterna sono risultati insufficienti, oltre all'ipertrofia è stata riscontrata una diffusione del tessuto cicatriziale oltre i confini della lesione iniziale. Nella regione inguinale di destra è stata rilevata la formazione di contratture accompagnate da sensazioni fastidiose intense. Considerata l'estensione, la sede e la maturità della lesione cicatriziale, in una prima fase sono stati eseguiti un trattamento radioterapico (raggi Bucky) della regione pubica e una fisioterapia con la metodica della farmaforesi con Fermenkol su tutta l'area della deformazione cicatriziale.

Metodi di indagine:

L'ecografia è stata eseguita con il sistema digitale di visualizzazione degli ultrasuoni Skinscanner DUB ("Tabernapromedicum GmbH", Germania). La scansione è stata eseguita con una sonda lineare (con applicatori) a 22 MHz, con profondità di scansione 10 mm. La risoluzione assiale era di 72 µm per 22 MHz. Sono state adottate le modalità di visualizzazione A e B, con il modo A è stato ottenuto lo spettro delle ampiezze degli echi in ogni punto della scansione, con il modo B è stata ottenuta una rappresentazione bidimensionale della regione esaminata a una profondità di 10 mm, la zona esaminata aveva una lunghezza pari a 12,8 mm (dimensioni della finestra attiva della sonda). Un'immagine bidimensionale complessiva con il modo B è stata costruita con 384 scansioni ad intervalli di 33 µm. Come mezzo di contatto per garantire la conducibilità degli ultrasuoni è stato impiegato un gel.

L'impiego di una frequenza di 22 MHz ha consentito di visualizzare l'epidermide, il derma, le cellule adipose sottocutanee, i fasci muscolari, i follicoli piliferi e il lume dei vasi cutanei.

La misurazione della densità acustica del derma è stata effettuata nella regione della cicatrice, come controllo è stata misurata la densità acustica del derma nella zona sana controlaterale della cute, nonché la densità acustica del derma nella regione della cicatrice immediatamente dopo la somministrazione della farmaforesi e dopo la conclusione del ciclo di trattamento.

Prima del trattamento è stato riscontrato un contorno della superficie dell'epidermide abbastanza regolare, a tratti discontinuo. La separazione dell'epidermide dal derma era netta. La distribuzione degli echi nel derma era uniforme, era presente una differenziazione degli strati. Nelle zone profonde del derma è stato osservato un aumento dell'ecogenicità di tipo fibroso (tessuto connettivo). La delimitazione del derma dalle cellule adipose sottocutanee era netta. La distribuzione degli echi nel derma era uniforme, era presente un ispessimento.

Dopo il ciclo di Farmaforesi Elettrodica con Fermenkol è stata osservata una riduzione dello spessore del cordone fibroso iperecogeno nelle zone profonde del derma con zone a ecogenicità regolare. La delimitazione del derma dalle cellule adipose sottocutanee era netta. La distribuzione degli echi nelle cellule adipose sottocutanee era uniforme, era presente un ispessimento.

Pertanto la metodica della Farmaforesi Elettrodica di Fermenkol con l'ausilio del dispositivo medico per la somministrazione transdermica di sostanze medicamentose Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio in pazienti con lesioni cicatriziali della cute ha dimostrato un'elevata efficacia clinica.

In 21 pazienti (75%) è stato osservato un buon risultato, consistente nell'arresto della crescita attiva, nella totale o parziale regressione della cicatrice, nella scomparsa delle sensazioni fastidiose soggettive a livello locale (prurito, bruciore, dolore), e nel ripristino della colorazione della deformazione cicatriziale fino alla tonalità dei tessuti circostanti.

L'aumento della densità acustica media e dello spessore medio del derma, rilevato con l'ultrasonografia, è anch'esso collegato all'aumento della sintesi dei componenti fibrosi e con l'aumento della quantità di matrice intercellulare.

Come risultato delle misure terapeutiche e profilattiche si è riusciti a migliorare l'aspetto esteriore della lesione cicatriziale e a ridurre la tensione dei tessuti.

La metodica da noi utilizzata, tramite un'interazione con i tessuti biologici consente di eseguire ambulatorialmente e senza anestesia una procedura non invasiva e indolore per trattare le lesioni, totalmente priva di effetti collaterali e di complicazioni cicatriziali. Non si può sottovalutare la possibilità di utilizzare questa metodica in pazienti di qualsiasi età, compreso l'impiego in pediatria, inoltre non essendo dipendente dai raggi UV tale metodica può essere impiegata senza limitazioni stagionali. Si può concludere che tale tecnica può essere impiegata come una nuova e valida alternativa nel trattamento delle cicatrici patologiche, che si è rivelata un trattamento molto efficace, non invasiva, totalmente sicura, che porta rapidamente risultati ed è semplice da eseguire.