

Emerging risk factors for cardiovascular disease

Summary

Cardiovascular risk factors can be defined as some peculiar characteristics associated with high probability of to fall ill CardioVascular Disease (CVD). To traditional risk factors, as advanced age, systemic hypertension, diabetes mellitus or dyslipidaemia, it must add other emerging causes nowadays, such as hyperfibrinogenemia, microalbuminuria or the raised plasma levels of lipoprotein (a) or hyperfibrinogenemia. New risk factors for CVD are also the adipocytokines secreted by white adipocytes of visceral obesity, a constituent of metabolic syndrome. An additional emerging risk factor most frequently found, responsible for early atherosclerosis, is hyperhomocysteinemia. It, in association with some traditional factors (as diabetes mellitus or cigarette smoking or hypertension), represents a dreadful mixture able to induce an important atherosclerotic state, often evolving towards acute vascular events (IMA, stroke, or peripheral thrombosis). Another emerging risk factor able to worsen endothelial dysfunction is microalbuminuria (MA). This condition is a powerful marker of vascular dysfunction, and when appears in patients with some traditional risk factors for CVD, as diabetes mellitus or systemic hypertension, rapidly make worses the vascular damages. On the other hand, an hypercoagulable state (hyperfibrinogenemia) may further deteriorate atherosclerosis and favour vascular acute events in persons affected by one or more old risk factors for CVD. Thus, routinary evaluation of both traditional and new risk factors performed at same time could be effected, to better define the probability of future CVD. In addition, their possible association should be better defined, so that early adopt the requested remedies.

Cacciapuoti F. *Emerging risk factors for cardiovascular disease. Trends Med* 2012; 12(3):103-108.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Keywords

traditional and emerging risk factors
cardiovascular disease
atherosclerosis
vascular acute events

A disease-risk factor can be defined as a feature present in the course of life of an individual or a people, associated with increased likelihood to generate some diseases in the near future. It is known that cardiovascular disease (CVD), is a frequent cause of mortality in the world. Almost 50% of CVD

deaths directly depends from coronary heart disease (CHD), about 20% is connected to stroke, and the remaining 30% is dependent on peripheral vascular impairments. It must added that the CVD-elimination could further increase life expectancy by almost 7 years¹. Therefore, the early individuation of CVD

Table 1. Main traditional risk factors for CVD.

- Age
- Sex
- Smoking
- Hypertension
- Hypercholesterolemia
- Diabetes mellitus
- Sedentary lifestyle
- Others (*emotional stress; family history; genetic, racial, and environmental components, etc.*)

✉ **Federico Cacciapuoti MD**

Dept. of Internal Medicine
Faculty of Medicine
II° University of Naples
Piazza L. Miraglia, 2
80138-Naples-Italy

Table 2. Major emerging risk factors for CVD

- Metabolic syndrome
- Fetuin-A
- Homocysteine
- Fibrinogen
- Lipoprotein (A)
- Microalbuminuria
- Prothrombin

risk factors appears extremely important to prevent or delay these.

The main traditional risk factors for CVD are listed in Table 1. But, a growing body of evidences shown that often CVD happens in individuals in the absence of any traditional factors, and for some emerging risk factors reported in table 2.

Metabolic syndrome

Referring to the visceral obesi-

ty, a variety of bioactive peptides, also called adipokines or adipocytokines, was identified and connected to the vascular and metabolic impairments². These hormonal compounds are secreted by white adipose tissue (WAT) located around the visceral organs, and mainly increased with the rise of waist circumference (metabolic syndrome). The mechanisms linking visceral fat to vascular disorders are not entirely elucidated yet, but fundamentally depend on its liver proximity³.

The old and new adipocytokines secreted by WAT, and their cardiovascular and metabolic effects were reported in Tables 3 and 4.

Another potent risk factor for cardiovascular disease in a restricted patients' category, such as end-stage renal disease patients, is **Fetuin-A** able to inhibit calcium-phosphate precipitation. Numerous evidences in-

dicade that the increase of cardiovascular risk in dialyzed patients depends on multiple factors, including hemodynamic overload and several both metabolic and endocrine alterations. But, the main cardiovascular risk factor for these seems to be acute or chronic inflammation state connected to low serum levels of fetuin-A. In turn, that favours the increased serum levels of some cytokines (IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , and PCR), also able to induce impairments of cardiovascular tissue. Formerly, low Fetuin-A serum concentration favors cardiovascular derangements by hyperphosphatemia and increased Ca x P product. That is responsible for valvular/vascular calcifications (mitral and/or aortic valves). On the other hand, coronary and carotid calcifications often were found in dialyzed patients. These findings are connected with

Table 3. Old adipocytokines and their vascular and metabolic effects.

| | |
|----------------|---|
| Leptin | Inflammation, atherosclerosis, coagulation |
| Adiponectin | Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance |
| PAI-I | Prothrombotic effect |
| TNF- α | Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance |
| PPAR- γ | Inflammation, vascular impairments |
| CPR | Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance |
| Monobutirrin | Vascular dilation |
| Resistin | Inflammation, insulin resistance |

Table 4. Novel adipocytokines and their main cardiovascular and metabolic effects.

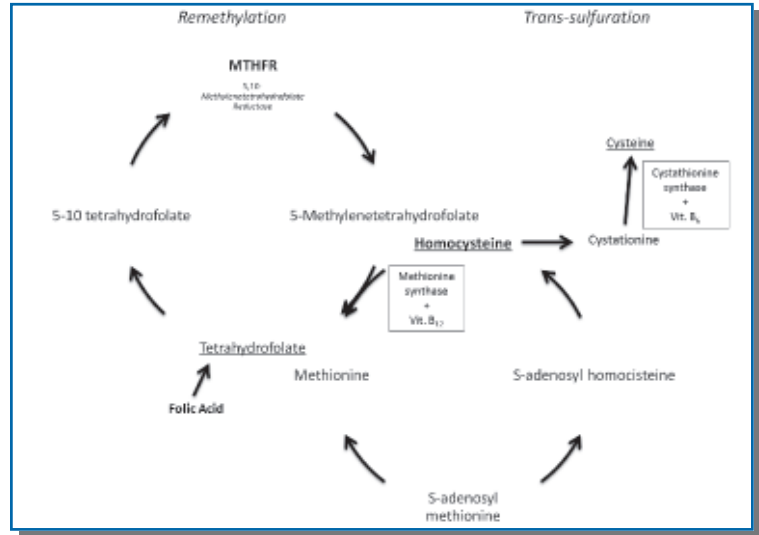
| | |
|-----------------------|--|
| Visfatin | Inflammation, insulin resistance, atherosclerosis, CAD |
| Apelin | Hypertension, heart failure |
| Retinol-binding Prot. | Insulin resistance, plaques formation |
| Lipocalin-2 | Insulin resistance, CAD, carotid stenosis |
| Vaspin | Insulin resistance, obesity, vascular complications |
| Omentin | Insulin resistance, obesity, CAD |

increased calcium deposition in the lamina media of the arterial wall (Monkeberg's calcinosis or arteriosclerosis). Increased serum levels of some cytokines (due to low Fetuin-A concentration) instead favours acute inflammation and/or endothelial dysfunction of the arterial lamina intima (atherosclerosis)⁴. That explains the frequency of arterial hardening, early atherosclerosis, and increased vascular acute events often happening in end stage renal disease-patients, and recently recognized as powerful CVD risk factor for these patients.

Homocysteine. It is known that almost the half of all vascular acute events happens in individuals without one among the traditional risk factors for CVD. In these cases, homocysteine often may be present such as a possible cause.

The sulfur-containing nonproteinogenic amino acid (homocysteine) is an intermediate metabolite synthesized from methionine, that evolves towards cysteine. In its metabolic cycle, serum levels of homocysteine undergo re-methylation to methionine in a reaction catalyzed by MethyleneTetraHydroFolate Reductase (MTHFR) and requiring folic acid. MTHFR, by the enzyme methionine synthase (having vitamin B₁₂ such as co-enzyme), favours the transfer of one methyl group from homocysteine to methionine. But, homocysteine is also trans-sulfurated to cystathionine and subsequently to cysteine. Trans-sulfuration happens by enzyme cystathionine b-synthase (CbS). In figure 1 is reported the homocysteine cycle. Usually, increasing levels of this amino acid can be obtained for a reduced MTHFR activity. On the contrary, hyperhomocysteinemia

Figure 1. Metabolic cycle of homocysteine.



consequent to reduced trans-sulfuration is rather rare.

When the serum levels of homocysteine increase, early atherosclerotic state happens, often evolving towards vascular acute events. With reference to the vascular damage, hyperhomocysteinemia reduces nitric oxide bio-availability by stimulating the formation of reactive oxygen species (ROS) and causes a reduction of vessel radius by thickening of arterial wall. In addition, it increases matrix metalloproteinase activity, inducing an alteration of the elastin/collagen ratio with reduced compliance of the arterial wall. Homocysteine also increases the platelets' adhesion and aggregation, favoring the arterial thrombi formation. Finally, it increases LDL oxidation and induces smooth muscle proliferation⁵.

An increased serum homocysteine levels was found in some individuals and are responsible of early vascular acute events (IMA, stroke) in persons <50 years of age, in the absence of other cardiovascular risk factors.

Fibrinogen. During the last decade, several studies have demonstrated that plasma fibrinogen is another strong risk factor for CVD. This, also called *factor I*, is a soluble plasma glycoprotein synthesized by the liver that is converted by thrombin into fibrin during blood coagulation⁶. Fibrinogen interacts with plasminogen and, in combination with thrombin, leads to the forming clots⁷.

Normal serum levels of fibrinogen are about 1.5-2.77 gr/L. Higher levels are associated with CVD. According to epidemiological studies, the risk of developing a cardiovascular event, such as ischemic heart disease or stroke is 1.8 to 4.1 times higher in subjects with high levels of fibrinogen. In particular, the risk of stroke strongly depends on the levels of both fibrinogen and blood pressure. If the levels of these two risk factors were low, the probability of stroke was close to 0%. If one factor was high and the other is low, the risk of stroke ranged from 1% to 4%. If both factors were high, the risk was 12%.

It is known that plasma fibrinogen levels are significantly higher in cigarette smokers than in nonsmoker. When smoking is discontinued, fibrinogen levels decrease and, after some years, they are similar to those of patients who have never smoked. In addition, high levels of fibrinogen positively are associated with age, obesity, diabetes mellitus and LDL-C. The importance of this protein as independent risk factor for CVD seems to be mediated through its role in hemostasis and in coagulative process. Fibrinogen contributes to the atherosclerotic plaques. It also induces a dose-dependent migration of smooth muscle cells from the media and their proliferation.

Its role as powerful emerging cardiovascular risk factor was recognized for the growing importance assigned to pro-coagulation in most CVD.

Lipoprotein(a). It is a low-density lipoprotein-like particle very similar to LDL-C, also called “bad” cholesterol [Lp(a)]. Lipoprotein(a) is synthesized by the liver and consists of an apolipoprotein B molecule (cofactor) covalently linked to a very large glycoprotein, known as apo-lipoprotein(a).

Several epidemiological studies have assessed the association between circulating Lp(a) levels and cardiovascular disease⁸. Even if, the role of Lp(a) is unknown too, recent data showed Lp(a) store and fibrin within the atherosclerotic plaques in patients with stable and unstable angina. In addition, while apolipoprotein(a) could favour chemotactant activity of monocytes in the endothelium, Lp(a) could induce PAI release. This particle, (rather than the total serum cholesterol levels) seems to be a true responsible for athero-

sclerotic lesions. Consequently, its serum levels must be routinely defined when CVD are present or very probable. But, more than native unmodified LDL, oxidized low-density lipoprotein (induced by ROS) is a more potent pro-atherosclerotic stimulus. In fact, endothelium exposed to these oxidized lipoproteins develops signs of injury^{9,10}. That happens because the oxidized-LDL activates inflammatory cells and increases metalloproteinases, responsible for plaques’ rupture^{11,12}.

Recent studies have defined that this particle, rather than total cholesterol, is a true responsible for significant atherosclerotic lesions, and low-density lipoproteins represent an effective risk factor that must always be defined in patients at the CVD risk.

Microalbuminuria. It is defined as the presence of albumin in the urine above the normal range of less than 30 mg per day, but below the detectable range with the conventional dipstick methodology. Factors known to influence the development of microalbuminuria are:

- 1.) Increased body mass index.
- 2.) Increased blood pressure.
- 3.) Altered lipid levels.
- 4.) Insulin resistance.
- 5.) Smoking.
- 6.) Salts sensitivity.
- 7.) Elderly.
- 8.) Endothelial dysfunction.

The exact pathophysiology regarding how microalbuminuria contributes to or accelerates the atherosclerotic process is uncertain. However, mechanisms of vascular microalbuminuria-induced injury are different in patients with or without diabetes^{13,14}. An elevated transcapillary escape rate of albumin happens in patients with diabetes mellitus. On the contrary, in in-

dividuals with microalbuminuria who do not have diabetes, both endothelial dysfunction and alterations in the extracellular matrix contribute to the increase in vascular permeability^{15,16}. Thus, an endothelial permeability seems to be a common cause of microalbuminuria. Increased permeability of the endothelium allows atherosclerotic lipoprotein particles (oxidized LDL) to penetrate into the large vessel wall and promote the development of atherosclerotic plaques¹⁷.

These mechanisms inducing vascular permeability, and atherosclerotic lesions represent a new method for induce vascular impairments and microalbuminuria may be considered as an emerging marker for CVD. That is recently confirmed by the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study, that found a clear relationship between microalbuminuria and cardiovascular events¹⁸.

Prothrombin. It is a glycoprotein formed and stored in the liver and present in the blood plasma. It is converted to thrombin in the presence of thromboplastin and calcium ions during blood clotting. Prothrombin, also called *factor II*, is one of vitamin K-dependent coagulation factors and cleaves fibrinogen to active form (fibrin). The genetic substitution of a guanine for an adenine at nucleotide 20210 is associated with an increased prothrombin concentration. Its raised concentration increases the risk of venous thromboembolism, cerebral venous thrombosis and coronary artery disease¹⁹. Recently, cardiovascular risk disease was confirmed in a retrospective family cohort study in double heterozygosis or homozygosis carriers of factor V Leiden

and prothrombin, as consequence of endothelial damage associated to atherosclerosis²⁰.

Conclusive remarks and future directions

CVD has a multifactorial genesis, even if this may be related to atherosclerosis, dependent on interlacement of environmental, metabolic and genetic factors. Some emerging atherosclerotic causes, such as hyperhomocysteinemia, microalbuminuria, fibrinogen or lipoprotein(a) added itself to the traditional factors in to induce CVD. They represent a powerful risk factors, also in the absence of these traditional. In addition, emerging risk factors often are

simultaneously present with the old. In this evenience, the cardiovascular risk is higher than in patients one or more old risks only. The coexistence of traditional and emerging risk factors further make worses CVD risk. To confirm the importance of the association between old and emerging risk factors, several studies described the increased cardiovascular risk when high homocysteine plasma levels was associated with insulin resistance syndrome (with or without overt diabetes mellitus)²¹⁻²⁴. Their contemporary presence mutually affects itself and represents a dreadful mixture for early and severe atherosclerosis^{25,26}. On the other hand, the co-existence of increased fibrinogen

or lipoprotein(a) serum levels in patients with high blood pressure values significantly also increases the incidence of acute vascular events, as myocardial infarction and/or stroke^{27,28}. Finally, the presence of microalbuminuria in diabetics and/or in hypertensives predicts cardiovascular impairments more strictly than in diabetics or hypertensives without microalbuminuria. All these evidences indicate that the routinary evaluation of old CVD risk factors should be performed at the same time of emerging causes in high cardiovascular risk-patients, and the mechanisms of their additive unfavourable effects on cardiovascular apparatus should further investigated. **TIM**

References

1. **American Heart Association.** 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association 2001.
2. **Cacciapuoti F.** Metabolic effects of metabolic syndrome and calorie restriction on thrombotic disease: head and tail of same coin. Resveratrol's role. *Metab Syndr Rel Disorders* 2009; 7:397-400.
3. **Cacciapuoti F.** Visceral adiposity as a cause of some cardiovascular disorders. Old and new adipocytokines. *Obesity and Metab* 2010; 6:39-45.
4. **Cacciapuoti F.** Fetuin-A: a novel cardiovascular risk factor. *Kidney* 2010; 19:294-299.
5. **Cacciapuoti F.** Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutic uncertainties. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32:82-88.
6. **Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al.** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *JAMA* 1987; 258:1183-1186.
7. **Cacciapuoti F.** Some considerations about the hypercoagulable states and their treatments. *Blood Coagul & Fibrinol* 2011; 22:155-159.
8. **Berglund L, Ramakrishnan R.** Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24:2219-2226.
9. **Li D, Yang B, Metha JL.** Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PI3K, bcl-2 and Fas. *Am J Physiol* 1998; 275:H568-H576.
10. **Metha JL, Li DY, Chen HJ, et al.** Inhibition of LOX-1 by statins may relate the upregulation of eNOS. *Biochem. Biophys. Res Comm* 2001; 289:857-861.
11. **Inoue M, Itoh H, Tanaka T, et al.** Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2001; 21:360-366.
12. **Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al.** Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103:1930-1532.
13. **Schmitz A.** Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypert* 1997; 10:189S-197S.
14. **Gosling P.** Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med* 1995; 54:285-290.
15. **Panayiotou BN.** Microalbuminuria: pathogenesis, prognosis and management. *J Intern Med Res* 1994; 22:181-201.
16. **Pontremoli R.** Microalbuminuria in essential hypertension-its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2113-2115.
17. **Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, et al.** Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34:55-68.
18. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.** Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.

19. **Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al.** A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 90:1747-1750.
20. **Roach REJ, Roishani S, Meijer K, et al.** Risk of cardiovascular disease in double heterozygous carriers and homozygous carriers of F5 R506Q (factor V Leiden) and F2 (prothrombin) G20210A: a retrospective family cohort study. *Brit J Haemat* 2011; 153:129-143.
21. **Gursu MF, Baydas G, Cikim G, et al.** Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats. *Arch Med Res* 2002; 33:305-307.
22. **Schalinske KL.** Interrelationship between diabetes and homocysteine metabolism: hormonal regulation of cystathionine beta-synthase. *Nutr Rev* 2003; 61:136-138.
23. **Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al.** Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1403-1410.
24. **Tessari P, Coramina A, Kwanuka E, et al.** Effects of insulin on methionine and homocysteine kinetics in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes* 2005; 54:2968-2976.
25. **Golbarhar J, Aminzadeh MA, Kassab SE, et al.** Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in mal Sprague-Dawley rats. *Diabetes Res. Clin. Practice* 2007; 76:1-5.
26. **Audelin MC, Genest J Jr.** Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159, 497-511.
27. **Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al.** Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary disease. Large-scale prospective data. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168, 598-608
28. **Seban C, Marescu R, Noveanu L, et al.** Relation between lipoprotein (a), fibrinogen and carotid intima-media thickness in essential hypertensive patients. *Rom J Bioph* 2010; 20:115-125.

Nelle infezioni urinarie

Ciproxin®

ciprofloxacina compresse a **R**ilascio **M**odificato



Rapido
in **M**onosomministrazione ^(1,2)



Bayer HealthCare

Ciproxin®

ciprofloxacina compresse a **Rilascio** **M**odificato

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** - Ogni compressa contiene 669,4 mg di ciprofloxacina cloridrato e 506 mg di ciprofloxacina, complessivamente pari a 1000 mg di ciprofloxacina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** - Compresse a rilascio modificato. Compresse oblunghe, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con "C 1000 QD" su un lato e "BAYER" sull'altro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche** - Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina. Si raccomanda di fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. • Infezioni complicate e non complicate del rene e/o delle vie urinarie. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** - **Adulti** La dose abituale è una compressa (1000 mg) una volta al giorno per 7-14 giorni. **Bambini e adolescenti** Per mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato. **Anziani** I pazienti anziani devono essere trattati con una dose stabilita in funzione della gravità dell'infezione e della clearance della creatinina del paziente. **Ridotta funzionalità renale ed epatica** Dosi iniziali e di mantenimento raccomandate per i pazienti con ridotta funzionalità renale: Non è necessaria alcuna modifica di dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica. **Modo di somministrazione** Le compresse devono essere inghiottite intere con un po' di liquido. Le compresse di Ciproxin 1000 mg a rilascio modificato non devono essere masticate, né divise o frantumate prima dell'assunzione, altrimenti perdono le caratteristiche di rilascio modificato. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5). Se il paziente non è in grado di assumere le compresse a causa della gravità della malattia o per altre ragioni (ad es. pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina endovenosa, fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.

| Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m ²] | Creatinina Sierica [µmol/L] | Dose Orale [mg] |
|--|-----------------------------|--|
| > 30 | < 169 | Vedere dosaggio abituale |
| ≤ 30 | ≥ 169 | Una compressa di Ciproxin 500 mg a rilascio modificato al giorno. Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3) |

Compresi i pazienti emodializzati e in dialisi peritoneale

4.3 Controindicazioni • Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). • Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5). • Ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 mL/min/1,73 m², oppure creatinina sierica ≥ 169 µmol/L). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** - **Bambini e adolescenti** L'uso di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2). **Ipersensibilità** Reazioni allergiche e di ipersensibilità, comprese l'anafilassi e le reazioni anafilattoidi, si possono verificare dopo una dose singola (vedere paragrafo 4.8) e possono mettere il paziente in pericolo di vita. In tale evenienza è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata. **Apparato muscoloscheletrico** Di norma la ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni. Ciò nonostante, in circostanze molto rare, dopo documentazione microbiologica dell'agente causale e valutazione del rapporto rischio/beneficio, la ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di talune infezioni gravi, in modo particolare in caso di insuccesso della terapia standard o di resistenza batterica, qualora i dati microbiologici giustificino l'impiego della ciprofloxacina. Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, anche entro nelle prime 48 ore di trattamento. L'infiammazione e rottura del tendine possono avvenire anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8). Alla comparsa dei primi segni di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.8). **Fotosensibilità** La ciprofloxacina può provocare reazioni di fotosensibilità. Durante il trattamento, i pazienti che assumono ciprofloxacina devono evitare l'esposizione diretta alla luce solare eccessiva od ai raggi ultravioletti (vedere paragrafo 4.8). **Sistema Nervoso Centrale** È noto che la ciprofloxacina, come gli altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verificano queste evenienze interrompere il trattamento. Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8). **Disturbi cardiaci** Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come ad esempio: - sindrome congenita dell'intervallo QT prolungato - uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) - squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia, ipomagnesemia) - anziani - patologie cardiache (es: insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia) Vedere ai paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8 e 4.9). **Apparato digerente** L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da antibiotici (pericolosa per la vita, con possibile esito fatale), che va trattata immediatamente (vedere paragrafo 4.8). In questi casi sospendere subito la ciprofloxacina e adottare una terapia adeguata. In questa situazione è controindicato l'uso di farmaci che inibiscono la peristalsi. **Rene e vie urinarie** È stata segnalata la comparsa di cristalluria in associazione con l'uso di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in trattamento con ciprofloxacina devono essere ben idratati ed in tali pazienti sarà bene evitare un'eccessiva alcalinità delle urine. **Funzionalità renale compromessa** Poiché la ciprofloxacina è largamente escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un accumulo di ciprofloxacina. **Fegato e vie biliari** In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiono segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), interrompere il trattamento. **Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi** Sono state segnalate reazioni emolitiche con la ciprofloxacina in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti, a meno che il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore al possibile rischio. In questo caso, si deve controllare l'eventuale insorgenza di emolisi. **Resistenza** Durante o in seguito a un trattamento con ciprofloxacina possono essere isolati batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, in presenza o meno di una superinfezione clinicamente manifesta. Può esserci un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in corso di trattamenti di lunga durata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o di infezioni causate dalle specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas*. **Citocromo P450** La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, olazapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina), che vengano somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5). **Metotrexato** L'uso concomitante della ciprofloxacina con il metotrexato è sconsigliato (vedere paragrafo 4.5). **Interazione con test di laboratorio** L'attività *in vitro* della ciprofloxacina nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis* potrebbe dare luogo a falsi negativi nei test batteriologici eseguiti su campioni prelevati da pazienti in trattamento con ciprofloxacina. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** - **Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina: Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT** La ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio anti-aritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4). **Formazione di complessi chelanti** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1-2 ore prima o almeno a 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H₂ antagonisti. **Alimenti e latticini** Il calcio assunto con gli alimenti durante i pasti non influenza in modo significativo l'assorbimento. Tuttavia, deve essere evitata la somministrazione concomitante a digiuno di ciprofloxacina con latte, derivati o bevande arricchite con sali minerali (ad es. yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina potrebbe ridursi. **Probenecid** Il probenecid interferisce con la secrezione renale della ciprofloxacina; la loro contemporanea somministrazione determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina. **Metoclopramide** La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina. **Omeprazolo** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina. **Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali: Tizanidina** La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della C_{max} di un fattore 7, intervallo 4-21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6-24), somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato. **Metotrexato** Il trasporto tubulare renale del metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ed aumento del rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4). **Teofillina** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione plasmatica di quest'ultima e, di conseguenza, la comparsa di effetti indesiderati teofillina-indotti che, raramente, possono mettere il paziente in pericolo di vita o risultare fatali. Durante la terapia in associazione, si dovrà controllare la teofillinemia, eventualmente riducendo la dose della teofillina (vedere paragrafo 4.4). **Altre xantine** In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentotillina, è stato osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche di queste xantine. **Fenitoina** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e fenitoina può dare luogo ad una diminuzione o ad un incremento dei livelli sierici di fenitoina. Si raccomanda pertanto di monitorare i livelli sierici del farmaco. **Ciclosporina** Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatinina è stato osservato quando ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, è necessario periodicamente (due volte alla settimana) controllare le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti. **Antagonisti della vitamina K** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare l'azione di questi ultimi. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante e nel periodo immediatamente successivo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es: warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo. **Glibenclamide** In casi particolari, la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti glibenclamide può intensificare l'azione della glibenclamide (ipoglicemia). **Duloxetina** In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C_{max} di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere

effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4). **Ropinirolo** In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a un incremento della C_{max} e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4). **Lidocaina** In soggetti sani è stato dimostrato che l'uso concomitante di ciprofloxacina con medicinali contenenti lidocaina, un inibitore moderato dell'isozima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina somministrata per via endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che si verifichi in interazione con ciprofloxacina, associata con effetti collaterali, dopo somministrazione concomitante. **Clozapina** In seguito alla somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina e clozapina per 7 giorni, si è osservato un incremento delle concentrazioni sieriche di clozapina e di N-demetilclozapina rispettivamente del 29% e del 31%. Si consiglia di sorvegliare il paziente e di adattare opportunamente il dosaggio della clozapina durante la somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4). **Sildenafil** In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici. **4.6 Gravidanza e allattamento - Gravidanza** I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne

in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3). A titolo cautelativo, è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza. **Allattamento** La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** - Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guida e l'uso di macchine. **4.8 Effetti indesiderati** - Le reazioni avverse più comunemente riportate sono la nausea e la diarrea. Le reazioni avverse segnalate con Ciproxin (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate a fianco, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina. **4.9 Sovradosaggio** - Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta. I sintomi del sovradosaggio consistono in senso di instabilità, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile. Oltre alle consuete misure di emergenza, (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico. A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT è necessario effettuare il monitoraggio dell'ECG. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE - 5.1 Proprietà farmacodinamiche** - Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02 **Meccanismo d'azione:** L'azione battericida della ciprofloxacina, in quanto antibatterico fluorochinolone, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, necessarie per i processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico. **Relazione farmacinetica / farmacodinamica:** L'efficacia dipende soprattutto dal rapporto fra concentrazione sierica massima (C_{max}) e concentrazione minima inibente (MIC) della ciprofloxacina per un batterio patogeno e dal rapporto fra area sotto la curva (AUC) e MIC. **Meccanismo di resistenza:** *In vitro*, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ | Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ | Molto Raro $< 1/10.000$ | Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|-----------------------------------|--|---|---|---|
| Infezioni ed Infestazioni | | Superinfezioni micotiche | Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | | |
| Patologie del Sistema Emolinfopoietico | | Eosinofilia | Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi | Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita) | |
| Disturbi del Sistema Immunitario | | | Reazione allergica Edema allergico/angio-edema | Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia | | |
| Disturbi Psichiatrici | | Iperattività psicomotoria / agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativo di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie del Sistema Nervoso | | Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico vedere paragrafo 4.4) Vertigine | Emicrania - Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Iperensione endocranica | Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'Occhio | | | Disturbi visivi (ad esempio diplopia) | Alterazioni della percezione cromatica | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto | | | Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito | | |
| Patologie Cardiache | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportata principalmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT, ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9) |
| Patologie Vascolari | | | Vasodilatazione Ipotensione Sincope | Vasculite | |
| Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | | | Dispnea (compresa l'asma) | | |
| Patologie Gastrointestinali | Nausea Diarrea | Vomito - Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia - Flatulenza | | Pancreatite | |
| Patologie Epatobiliari | | Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina | Compromissione della funzionalità epatica Icttero colestatico Epatite | Necrosi epatica (molto raramente evolvibile ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo | | Rash Prurito Orticaria | Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) | Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrosi epidemica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) |
| Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo | | Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia | Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi | Debolezza muscolare Tendinite - Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (ved. paragrafo 4.4) Escacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie Renali e Urinarie | | Compromissione della funzionalità renale | Insufficienza renale - Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale | | |
| Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |
| Esami Diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Incremento dell'amilasi | | Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K) |

Raccomandazioni EUCAST

| Microorganismi | Sensibile | Resistente |
|---|---------------|---------------|
| <i>Enterobacteria</i> | S ≤ 0,5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Pseudomonas</i> | S ≤ 0,5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Acinetobacter</i> | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0,5 mg/L | R > 0,5 mg/L |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| *Breakpoint* non correlati alla specie* | S ≤ 0,5 mg/L | R > 1 mg/L |

1. *Staphylococcus spp.* - i "breakpoint" per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio.

*I "breakpoint" non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un "breakpoint" specie-specifico e non per specie per le quali non siano raccomandate le prove di sensibilità.

per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (come nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. È stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr. **Spettro di attività antibatterica:** I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti. La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere

re i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni. Classificazione delle specie rilevanti sulla base della sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4)

| SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI | SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA | MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI | * L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza ≥ 50% in uno o più paesi europei (§): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i> ; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità <i>in vitro</i> e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace. (2): Lo <i>S. aureus</i> metilicilino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla metilicilina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali. |
|---|--|---|---|
| Aerobi Gram-positivi <i>Bacillus anthracis</i> (1) Aerobi Gram-negativi <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis*</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> | Aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> (§) <i>Staphylococcus spp.</i> *(2) Aerobi Gram-negativi <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> ** <i>Campylobacter</i> spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae*</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae*</i> <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae*</i> <i>Proteus mirabilis*</i> <i>Proteus vulgaris*</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa*</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens*</i> | Aerobi Gram-positivi <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Aerobi Gram-negativi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaerobi Eccetto quelli sopracitati Altri microrganismi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> | |
| Anaerobi <i>Mobiluncus</i> Altri microrganismi <i>Chlamydia trachomatis</i> (§) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (§) <i>Mycoplasma hominis</i> (§) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (§) | Anaerobi <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> | | |

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Assorbimento Le compresse di Ciproxin a rilascio modificato sono formulate in modo da rilasciare il principio attivo più lentamente delle compresse a rilascio immediato. Circa il 35% della dose è contenuto in una componente a rilascio immediato, mentre il restante 65% è contenuto in una matrice a rilascio prolungato. Tutta la dose viene rilasciata prima che la compressa abbia raggiunto il tratto distale dell'intestino tenue. In seguito alla somministrazione orale di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. L'area sotto alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) dopo dose singola è pari a 15,3 mg•h/L (media geometrica). Concentrazioni plasmatiche massime di 2,70 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dopo la somministrazione. Allo stato stazionario la biodisponibilità relativa ammonta a circa il 98% (intervallo di confidenza al 90%: 91 - 105%), a conferma dell'equivalenza della formulazione, per quanto attiene all'esposizione sistemica, rispetto ad una dose equipotente del trattamento standard al regime di 500 mg b.i.d.. L'esposizione al farmaco in termini di AUC allo stato stazionario è approssimativamente pari a 16,0 mg•h/L (media geometrica). La biodisponibilità assoluta è pari al 70 - 80%. **Distribuzione** Durante il trattamento con Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato al regime di una compressa al giorno, concentrazioni di picco di circa 3,0 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dall'assunzione. L'emivita terminale è approssimativamente pari a 5 ore. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di valle di ciprofloxacina, al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (C24.ss), sono pari a 0,087 mg/L (media geometrica). Allo stato stazionario non si osserva accumulo del farmaco. La tabella che segue mostra le concentrazioni urinarie di ciprofloxacina (mg/L) dopo dose singola e allo stato stazionario, in seguito a monosomministrazione giornaliera di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato [media (intervallo)] **Metabolismo** Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antibatterica *in vitro*, ma inferiore a quella del composto progenitore. La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450. **Eliminazione** La ciprofloxacina è prevalentemente escreta in forma immodificata per via renale ed, in minor misura, per via fecale. L'emivita di eliminazione dal siero in soggetti con funzione renale normale è di circa 4-7 ore. La clearance renale è compresa fra 180 e 300 mL/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore. La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione transintestinale attiva e a metabolismo. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** - I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di

| Tempo dalla somministrazione (punto intermedio dell'intervallo di raccolta delle urine (intervallo di raccolta)) | Concentrazioni in mg/L: media (intervallo) | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|------------------|
| | 2 h (0 - 4 h) | 6 h (4 - 8 h) | 10 h (8 - 12 h) | 18 h (12 - 24 h) |
| Singola dose | 397 (70 - 1614) | 294 (30 - 1586) | 121 (11 - 581) | 58 (8,6 - 198) |
| Stato stazionario | 589 (108 - 3030) | 359 (26 - 1991) | 160 (36 - 843) | 65 (5,3 - 204) |

| Escrezione di ciprofloxacina (% della dose) | Somministrazione Orale | |
|---|------------------------|------|
| | Urine | Feci |
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ - M ₄) | 11,3 | 7,5 |

tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. Come molti altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione che hanno rilevanza clinica. I dati sulla fotomutagenicità/fotocancerogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi. Tollerabilità articolare: Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto scaricando le articolazioni. Gli studi sugli animali maturi (ratto, cane) non hanno messo in evidenza lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani beagle giovani, la ciprofloxacina, dopo due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1 Elenco degli eccipienti** - Ipromellosa, acido succinico, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, macrogoli, titanio diossido (E 171). **6.2 Incompatibilità** - Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** - 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** - Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** - Blister di PP/Alluminio. Confezione da 7 compresse a rilascio modificato. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** - Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - 20156 Milano - Tel: 02 3978 1 - Fax: 02 3978 3055 - bhcr.ra@bayerhealthcare.com **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - AIC 026664146 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** - 29 luglio 2005/1 giugno 2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** - Determinazione AIFA del 01/2012. **Dispensato dal SSN Classe A** - 7 compresse 1000 mg a rilascio modificato - Prezzo al pubblico Euro 23,67

L'organo adiposo

The adipose organ

Summary

In mammals can be distinguished two different types of adipose tissue: the white adipose (WAT) responsible for the storage of excess energy as triglycerides, and brown adipose tissue (BAT) specialized in the dissipation of energy through the production of heat. Obesity is characterized by the expansion of the WAT mass. This expansion is strongly associated with the development of insulin resistance in some peripheral tissues and secretion of inflammatory cytokines. In this review we describe the role of white and brown adipose tissue in the pathogenesis and complications of obesity.

Iannella P. *The adipose organ. Trends Med* 2012; 12(3):113-120.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:

white adipose tissue
brown adipose tissue
obesity

E' osservazione comune che l'eccesso adiposo si accompagna a frequenti alterazioni metaboliche ed ormonali che, se persistenti nel tempo, favoriscono l'insorgenza di condizioni patologiche^{1,2}. Benché gli effetti deleteri del deragliamentorormonale si realizzino lentamente negli anni, e sia quindi necessaria un'obesità di lunga durata perché il rischio di andare incontro a patologie adiposità-correlate diventi rilevante, nondimeno quando l'insulto anatomico e tissutale si è realizzato (esaurimento delle β -cellule, disfunzione endoteliale, formazione della placca aterosclerotica, etc), esso assume caratteristiche di irreversibilità ed il soggetto diventa "obeso complicato".

Per decenni alcune delle alterazioni metaboliche osservate nell'obeso sono rimaste prive di un'etiologia chiara a causa dell'assenza di un qualsivoglia ruolo funzionale riconosciuto al tessuto adiposo bianco (White Adipose Tissue -WAT-), un tes-

suto tradizionalmente orfano di attenzione scientifica. In effetti, fino alla fine degli anni '60 il tessuto adiposo veniva descritto come sede di immagazzinamento delle scorte energetiche, utile nei periodi di scarsa disponibilità alimentare. Il concetto di *riserva energetica, ovvero di un tessuto metabolicamente inerte*, congiuntamente ad un aspetto microscopico poco attraente e ad una topologia anatomica dispersiva e variabile con l'età, hanno reso il tessuto adiposo una struttura negletta ad istologi, anatomopatologi ed embriologi. La risultante di questo scarso interesse appare evidente quando si consideri che fino al 2007 il tessuto adiposo bruno (Brown Adipose Tissue -BAT-) era considerato nella specie umana irrilevante sia anatomicamente che funzionalmente. Conseguentemente, l'embriogenesi dei due tessuti rimane ancora oggi incerta e non è chiaro in quale fase della differenziazione le due linee cel-



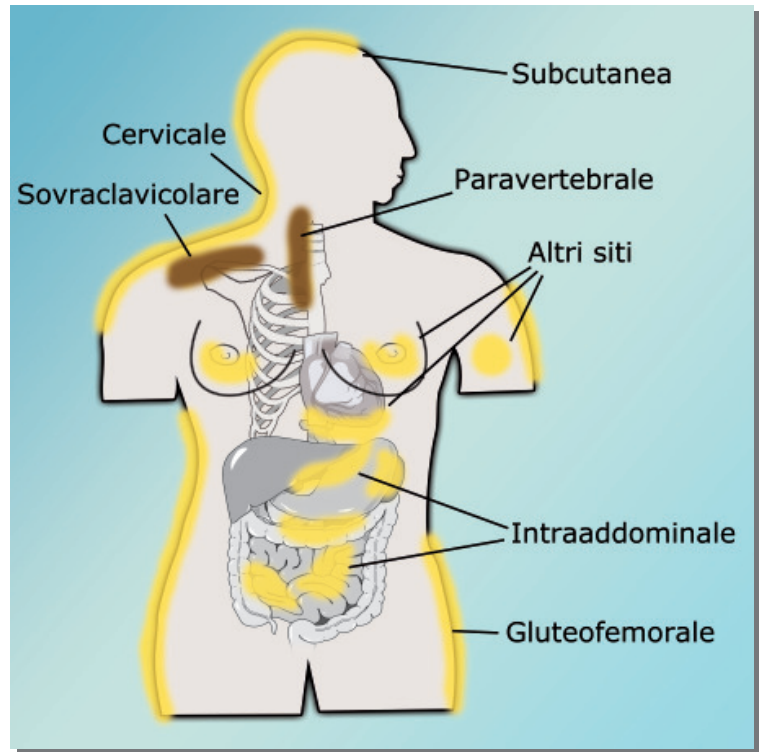
Paride Iannella

Pharma Project Group srl
Research & Development dept.
Viale Rimembranze 43/A
21047 Saronno -VA-
tel: 02 96702708 - fax: 02 96702677

lulari si distinguono nettamente fra loro³.

L'interesse nei confronti di questo tessuto è cambiato radicalmente quando il gruppo di Friedman dimostrò che il fattore umorale individuato 20 anni prima da Coleman nei topi geneticamente obesi (ob⁺/ob⁺) altro non era che una proteina secreta dal tessuto adiposo: la leptina^{4,6}. Lo stesso gruppo, e in rapida sequenza altri, dimostrarono che la leptina rilasciata dagli adipociti aveva per target vari organi, inclusi i centri ipotalamici preposti al controllo dell'appetito, ai quali forniva informazioni sulla situazione energetica globale e da cui "riceveva" una risposta ormonale, con un meccanismo di cross-talking assai raffinato⁷. In questo circuito a feed-back il tessuto adiposo era contemporaneamente effettore e bersaglio di una complessa rete di segnali, i cui contenuti sappiamo oggi debordare da quelli attinenti al semplice metabolismo energetico, per sfociare nella modulazione dell'infiammazione, del tono vascolare, della fertilità, etc^{8,9}. A partire dalla scoperta della leptina, il tessuto adiposo è divenuto oggetto di numerosi studi che si sono concretizzati nella pubblicazione di migliaia di articoli. Parallelamente, quello che era stato considerato per decenni un tessuto metabolicamente inerte ha guadagnato una nuova connotazione anatomica fino ad assurgere alla dignità di organo, l'organo adiposo¹⁰. In effetti il tessuto adiposo, inteso come insieme del tessuto adiposo chiaro e del tessuto adiposo bruno, risponde ai requisiti di organo anatomicamente inteso, ovvero di "una struttura differenziata, costituita da più tessuti e tipi cellulari, in grado di svolgere una specifica funzione all'interno dell'organismo"¹¹. Tuttavia, diversamente

Figura 1. L'organo adiposo umano: un organo dinamico a distribuzione multilocale; in giallo il tessuto adiposo chiaro, in marrone quello bruno.



dagli altri organi, esso possiede una peculiarità che ha contribuito a renderlo poco interessante agli occhi dei ricercatori: non ha una sede anatomica propria, fatto salvo il pannicolo sottocutaneo.

Paradossalmente, il pannicolo sottocutaneo è la porzione meno interessante dal punto di vista funzionale. Per il resto esso si accumula in vari siti, la cui ampiezza dipende dalla specie animale e, nella specie umana, dalla razza, dallo stato di nutrizione, dal sesso, dall'età e da altre variabili direttamente o indirettamente associate al metabolismo energetico (figura 1).

L'organo adiposo è costituito da due differenti tessuti, il WAT ed il BAT, ciascuno avente una propria unità cellulare, rispettivamente l'adipocita chiaro e l'adipocita bruno, con differenti ca-

ratteristiche citologiche, tintoriali e funzionali. Il WAT si presenta all'osservazione ad occhio nudo di colore variabile da lattescente a mielato, in relazione al contenuto di carotenoidi ed altre sostanze pigmentate liposolubili presenti nella dieta, lobulare, grazie alla presenza di setti connettivali che circondano più adipociti. Questa lobulazione è maggiormente presente nelle zone soggette a pressione meccanica.

Nell'uomo i maggiori depositi sono quelli mediastinici, mesenterici, perirenale, periviscerale e retroperitoneale. In presenza di obesità, l'accumulo maggiore si realizza intorno all'omento (grasso omentale), accumulo segnalato esteriormente dal contemporaneo aumento del pannicolo sottocutaneo addominale, che diviene un marker sensi-

bile di adiposità viscerale. L'organo adiposo è quindi un organo a localizzazione multipla e la sede di accumulo influenza la funzione cellulare. Per esempio gli adipociti chiari del tessuto sottocutaneo non solo presentano caratteristiche morfologiche diverse ma esprimono anche un diverso profilo ormonale rispetto agli adipociti del tessuto adiposo viscerale¹².

Per quanto riguarda il grasso bruno, la sua quantità è nella specie umana modesta, ma non così trascurabile come ritenuto sino ad alcuni anni fa. Inoltre, sotto la spinta di specifici stimoli, la quantità di grasso bruno può aumentare, a svantaggio della frazione chiara: mentre ciò è poco visibile nell'uomo, appare in tutta la sua evidenza nei mammiferi ibernanti, ma anche nel ratto e nel topo se sottopo-

sti a stress termico sufficiente ad imporre modifiche dell'omeostasi termica.

Alla luce di questi dati e semplificando notevolmente, l'*organo adiposo* può essere definito come un organo dinamico, in grado cioè di adeguarsi per quantità, distribuzione e attivazione funzionale alle variazioni energetiche (ipo- e iper-nutrizione) ed ambientali (escursione termica), con lo scopo di mantenere in pareggio il bilancio energetico, *modulando sia le entrate (WAT) che le uscite (BAT)* (figura 2).

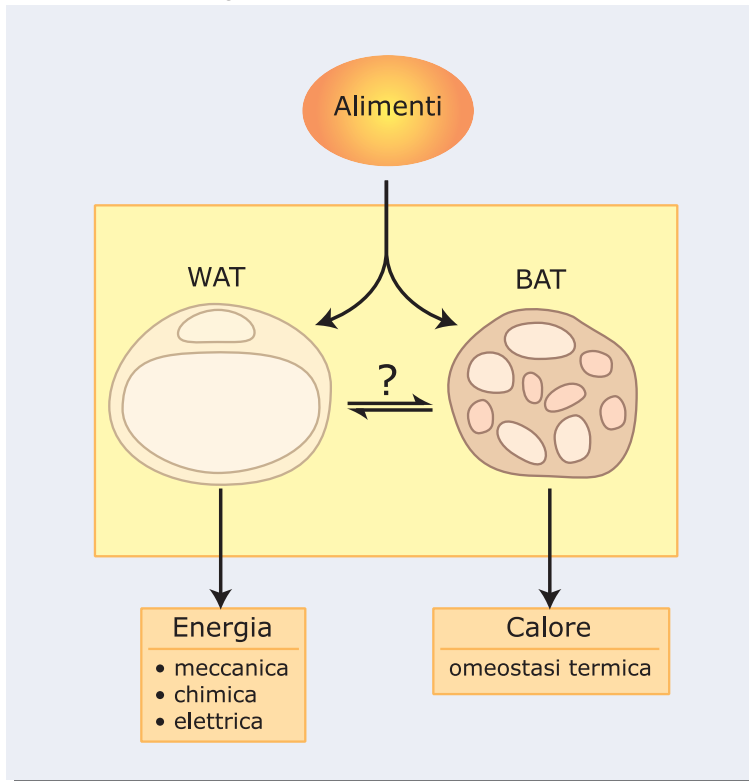
I tessuti adiposi

I due tessuti assolvono a ruoli diversi: quello bruno ha funzione primariamente di accumulo e modulazione dell'energia, co-regolando con i centri sia superiori che periferici il bilancio

energetico; quello chiaro ha funzione primariamente termogenica, nel contesto più generale della regolazione della temperatura corporea (raffreddamento/riscaldamento)¹³⁻¹⁵. Negli individui adulti della specie umana, nei quali la termogenesi sembra meno legata al brivido muscolare, il ruolo del tessuto adiposo bruno regredisce progressivamente dopo il primo anno di vita, ma non si estingue e può essere riattivato in presenza di stimoli appropriati.

Benché i depositi di BAT negli individui adulti della specie umana siano effettivamente esigui rispetto alla controparte chiara, l'ipotesi che esso fosse insignificante sotto il profilo funzionale è stata smentita da indagini eseguite recentemente con la tomografia ad emissione di positroni (-PET-). Questa tecnica permette di evidenziare la presenza anche nell'uomo di piccoli depositi ipercapanti il 18-fluoro-desossiglucosio, successivamente identificati come tessuto adiposo bruno, di difficile individuazione alla dissezione anatomica¹⁶. In studi recenti si è osservato che l'esposizione al freddo (16 °C) induce un rapido incremento della massa adiposa bruna nell'uomo normopeso, incremento che tende ad accumularsi prevalentemente in quelle sedi (sovracilavicolare, laterocervicale e mediastinica) dove è maggiormente presente alla nascita e tipiche delle specie ibernanti¹⁷. Questo stesso effetto è meno evidente nei soggetti obesi, e ciò potrebbe essere dovuto o allo stimolo termico non sufficientemente forte in soggetti con un pannicolo adiposo più spesso o, in alternativa, a qualche fattore ormonale di differenziazione che tende ad inibire la formazione di BAT nei soggetti con

Figura 2. I due tessuti adiposi come organo preposto al controllo dell'omeostasi energetica e termica.



una maggior quantità di tessuto adiposo chiaro¹⁷.

Differenziazione embrionale

Durante l'organogenesi il tessuto adiposo compare nella specie umana a partire dal 4°-5° mese di gestazione sotto forma di modesti ammassi cellulari, circondati da abbondante stroma in specifiche zone fetali, a cominciare dal collo e dall'area perirenale e, con l'avanzare dell'embriogenesi, in tutte le altre sedi nelle quali si ritroverà WAT nell'adulto¹⁸. È interessante notare che benché gli ammassi cellulari continuino ad aumentare di volume con il progredire dell'età gestazionale, la loro distribuzione anatomica non cambia. L'esame istologico di questi foci di tessuto embrionale rivela che essi sono costituiti sia da adipociti maturi che da preadipociti, in proporzione più o meno definita, e dipendente dall'incremento ponderale raggiunto durante la gravidanza nonché dalla presenza di iperinsulinismo e/o diabete gestazionale: in un neonato normopeso di 3 kg nato da mamma normopeso, il tessuto adiposo totale ammonta a circa 450 g (13.5%), ma in un neonato di 3.5-4.0 kg la massa adiposa totale ammonta già ad oltre 700 g (25%), con un raddoppio del volume di ciascun adipocita¹⁹. L'incremento può essere ancora maggiore se la mamma era obesa prima della gravidanza o era andata incontro a diabete gestazionale²⁰.

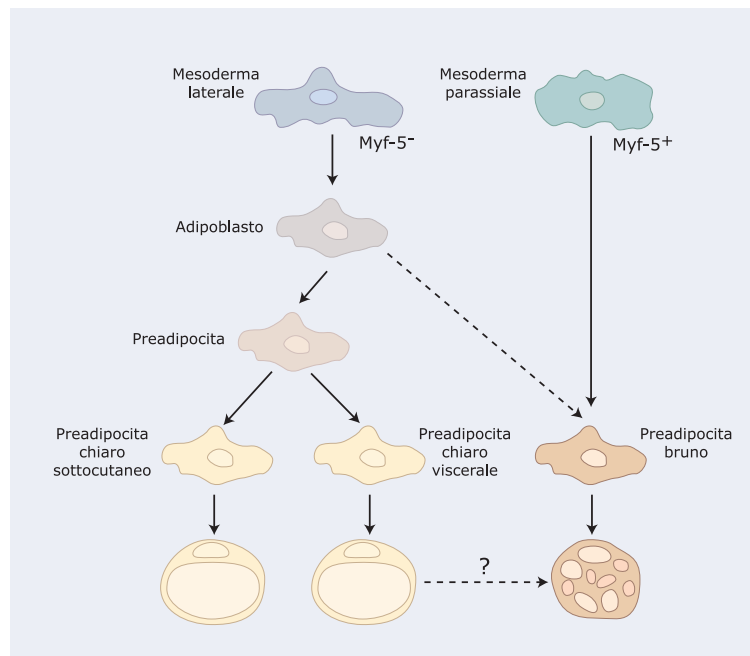
La differenziazione dei due tessuti durante l'adipogenesi rimane ancora oggi non completamente chiarita, benché numerosi studi suggeriscano che, ferma restando l'origine comune da una cellula mesenchimale capace di orientarsi anche verso condroblasti, osteoblasti e mioblasti, la differenziazione verso i

due tipi cellulari avvenga in una fase molto precoce, già a livello di cellula mesenchimale secondo alcuni studi, a livello di adipoblasto secondo altri^{21,22}. Questa teoria non spiega però alcune osservazioni sperimentali. In modelli murini esposti per alcuni giorni a stress termico con temperatura ambientale intorno a 5°C, l'esame istologico del tessuto adiposo rileva un aspetto macroscopico diverso da quello osservato negli animali in condizioni termiche ordinarie, con aumento della componente bruna e contemporanea riduzione di quella bianca. Ciò potrebbe essere spiegato o supponendo che il pool di adipoblasti bruni sia andato incontro a mitosi con incremento del numero di elementi cellulari, o che gli adipociti bianchi siano in grado di transdifferenziarsi in adipociti bruni se sottoposti a stimoli adeguati²³. L'incertezza nei processi differenziativi era ancora evidente nella raffi-

nata rassegna di Gesta apparsa nel 2007 su *Cell*⁴.

Ancora più recentemente è stato ipotizzato che vi siano due distinte vie embriogenetiche²⁵: una che origina dal mesoderma parassiale, da cui si differenzia un precursore comune sia agli adipociti bruni che ai miociti, capace di esprimere il Fattore Miogenico-5 (*Myf-5*⁺), ed una che origina dal mesoderma laterale, da cui si differenzia il precursore degli adipociti chiari, incapace di esprimere *Myf-5* (*Myf-5*⁻). Tuttavia, anche in questo modello è previsto che il precursore (adipoblasto/preadipocita) dell'adipocita chiaro sia in grado di differenziarsi sia in adipocita chiaro che in "adipocita bruno silente", in grado cioè di essere reclutato in caso di necessità (figura 3). Ciò spiegherebbe anche la ragione per cui l'analisi microscopica non rileva nell'uomo la presenza di grasso bruno in aree dove esso può però comparire dopo adeguata stimolazione²⁵.

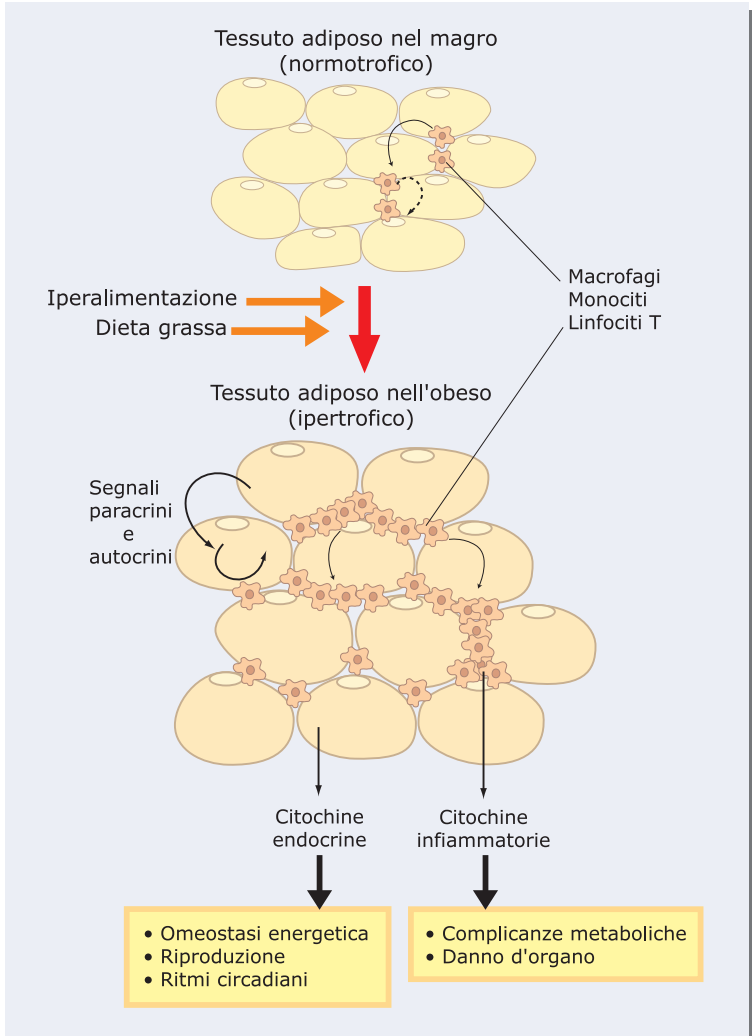
Figura 3. Ipotesi sull'embriogenesi e la differenziazione del tessuto adiposo.



Caratteristiche istologiche e composizione chimica

Il tessuto adiposo chiaro proveniente da biopsie del pannicolo sottocutaneo o da liposuzione dei depositi viscerali appare alla microscopia ottica come uno strato di cellule di grandi dimensioni (da 50 a 120 μ ed oltre) in relazione alla sede (sottocutaneo, omentale) ed al grado di obesità dell'individuo. L'adipocita chiaro presenta una caratteristica morfologica unica: la maggior parte del contenuto cellulare è occupato da una singola goccia lipidica contenente triacilglicerolo. Le dimensioni di questa unica goccia aumentano all'aumentare del grado di obesità dell'individuo, fino ad occupare totalmente il citoplasma ed a comprimere il nucleo contro la membrana cellulare, che perde la forma sferica per divenire semilunare. È interessante notare che anche quando il materiale proviene da soggetti non obesi e l'adipocita non è ancora ipertrofico, il contenuto lipidico è racchiuso sempre in una sola goccia, più piccola ma unica (*cellule uniloculari*), diversamente dagli adipociti bruni nei quali sono presenti più addensati lipidici (*cellule multiloculari*). L'esame dell'adipocita chiaro al microscopio elettronico (ME) evidenzia anche la presenza di goccioline lipidiche più piccole che si pensa possono coalescere. La dinamica di questo processo non è chiara e le goccioline più piccole potrebbero essere piuttosto il risultato del frazionamento di quella uniloculare durante la lipolisi, in viaggio verso la membrana citoplasmatica, dove per pinocitosi rilascierebbero "quantità discrete" di trigliceridi. La goccia lipidica non è circondata da una membrana vacuolare ma l'osservazione a forte ingrandimento evidenzia la

Figura 4. Il tessuto adiposo chiaro nel soggetto magro e nell'obeso: diversa morfologia per una diversa attività secretoria.



presenza di un addensato più colorato, a mo' di "palizzata limitante"²⁶.

L'interesse nei confronti di questa "struttura limitante" si è accentuato con la scoperta di una proteina, la perilipina A, in grado di inibire l'accesso del contenuto lipidico della goccia alla batteria di enzimi lipolitici quando il soggetto è in surplus energetico e consentirne l'accesso in caso di deficit. Questo meccanismo di controllo è stato identificato anche per le goccioline di grasso presenti nelle cellule di altri tessuti, per esempio quelle del testicolo, ricche di coleste-

rolo ed altri precursori della steroidogenesi^{27,28}.

L'aumento del volume dei singoli adipociti determina incremento della massa grassa per ipertrofia cellulare (*adiposità ipertrofica*). Quando tutti gli adipociti disponibili hanno raggiunto un volume critico ed il bilancio energetico rimane ancora positivo (entrate maggiori delle uscite), viene rilasciato un qualche segnale differenziativo ancora non ben identificato che induce la differenziazione dei pre-adipociti in adipociti maturi (*adiposità iperplastica*). Questa seconda condizione si realizza prevalen-

temente nel bambino e nell'adolescente. Sfortunatamente, il raggiungimento di un esagerato volume cellulare prima di indurre lo stimolo pro-mitogeno sui preadipociti, gioca un ruolo chiave nell'espressione di alcuni geni che rilasciano non solo adipochine coinvolte nel controllo del bilancio energetico ma anche di mediatori della chemiotassi e dell'infiammazione, con conseguente reclutamento di macrofagi e linfociti che, attraversati i capillari arteriosi che corrono lungo i setti interlobulari, vanno ad infarcire progressivamente il tessuto adiposo stesso (figura 4).

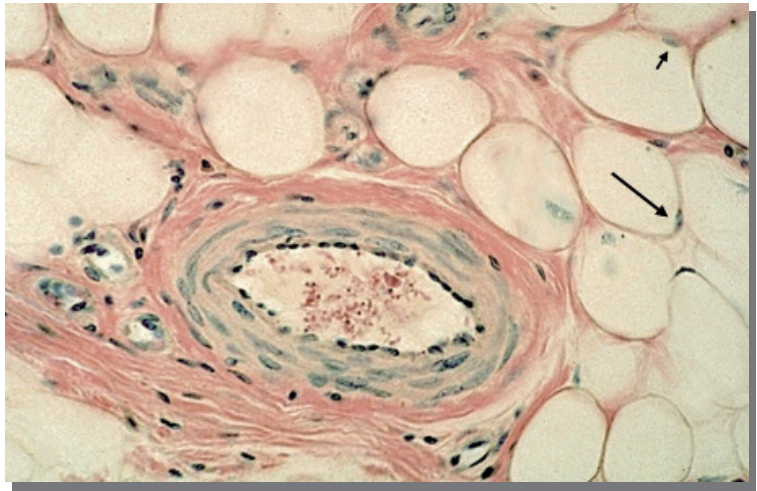
L'esame istologico di un campione di tessuto adiposo è quindi in grado di stabilire se il campione proviene da un soggetto magro o da un obeso, ed il rapporto adipociti/macrofagi fornisce indicazioni sullo stato infiammatorio del soggetto. Oltre agli adipociti maturi, ai loro precursori e alle cellule immunitarie summenzionate, il tessuto adiposo contiene cellule endoteliali, cellule nervose e loro terminazioni assoniche. La vascolarizzazione, relativamente modesta, e le terminazioni nervose, giacciono nei setti reticolari e nel collagene che circondano e suddividono i gruppi di adipociti in lobuli (figura 5).

L'uso della microscopia elettronica ha consentito di individuare anche nelle cellule più ipetrofiche tutti gli organuli di una cellula metabolicamente attiva (apparto di Golgi, reticolo endoplasmatico, etc), benché meno numerosi e poco sviluppati rispetto a cellule di altri tessuti.

Composizione chimica

L'analisi chimica di campioni di tessuto adiposo rivela che il contenuto in lipidi varia dal 65 al 90%. Mediamente 100g di tes-

Figura 5. Tessuto adiposo sottocutaneo: si comparino le dimensioni degli adipociti con la sezione trasversale del lume vascolare e delle cellule della parete vasale; si noti inoltre la scarsa visibilità dei nuclei adipocitari schiacciati contro la membrana citoplasmatica (freccia).



suto adiposo viscerale proveniente da un soggetto moderatamente obeso contengono 85g di lipidi, 13g di acqua e circa 2g di proteine, per un contenuto calorico pari a circa 7 kcal/g di tessuto. La demolizione dei trigliceridi fornisce informazioni sul contenuto degli acidi grassi maggiormente immagazzinati, prevalentemente costituiti da acido oleico (45-50%), acido palmitico (20-25%), acido palmitoleico (9-11%) ed acido linoleico (6-7%), senza variazioni significative fra i due sessi e senza che tale composizione subisca significative alterazioni nel breve periodo, anche variando significativamente il contenuto lipidico della dieta²⁹.

Tessuto adiposo: sottocutaneo e viscerale

Numerose evidenze sperimentali e cliniche supportano l'ipotesi che l'accumulo adiposo in sede viscerale conferisca un rischio metabolico (insulinorestenza e diabete) e cardiovascolare (vasculopatia aterosclerotica, ipertensione, ipertrofia ventricolare) maggiore rispetto al-

l'accumulo sottocutaneo specifico o in sede gluteofemorale. Conseguentemente, le basi del maggior rischio cardiovascolare conferito dall'obesità viscerale vanno oltre la cosiddetta "ipotesi portale", che identifica nel maggior flusso portale di acidi grassi liberi (FFA) la causa prima dell'insulino-resistenza. In realtà, il tessuto adiposo sottocutaneo e quello viscerale esprimono citochine diverse, con *prevalenza di quelle pro-aggreganti, pro-infiammatorie e pro-aterogene da parte di quello viscerale*^{30,31}. Questo differente pattern ormonale è ben visibile anche in colture provenienti da espianti dei due tessuti: le colture di tessuto viscerale producono più segnali proinfiammatori (TNF- α , IL-6, Proteina C-reattiva, etc), e sostanze aterogene (angiotensinogeno, fattori di crescita delle VSMC, etc)³². Molti di questi fattori sono prodotti dalla frazione stromo-vascolare e da quei macrofagi reclutati nella fase di espansione del volume adipocitario che infiltrano il tessuto adiposo degli obesi in misura più cospicua rispetto ai magri^{33,34}.

Nell'ultima decade questo aspetto è stato ulteriormente approfondito ed oggi sappiamo che i profili secretori delle formazioni adipose localizzate in siti inusuali (depositi ectopici), come i depositi perivascolari ed epicardici, esprimono anche molecole infiammatorie o pertinenti alla regolazione dell'organo vicino, sicché il grasso perivascolare esprime mediatori di regolazione del tono vascolare, quello intramuscolare prevalentemente ormoni preposti al flusso di glucosio, ed a seguire con le altre localizzazioni^{35,36}.

Key Points

I due tessuti adiposi, anatomicamente, embriologicamente e funzionalmente distinti, cooperano per il raggiungimento di una funzione primaria nella sopravvivenza dell'organismo: modulare in entrata ed in uscita

il flusso di energia e ripartirne la disponibilità o verso le attività meccaniche ed elettriche (WAT) o verso il mantenimento della temperatura corporea (BAT). L'organo adiposo si caratterizza per un'elevata capacità secretoria ed entra profondamente nei meccanismi di controllo dell'appetito, dialogando con il SNC e gli organi periferici. Nell'obesità, l'adipocita chiaro invia segnali ai macrofagi residenti che, a loro volta rilasciano sostanze chemiotattiche e pro-infiammatorie con reclutamento di monociti e linfociti T dal circolo periferico che, raggiunto il tessuto adiposo, sono attivati e concorrono ad amplificare lo stimolo infiammatorio primario. Questo meccanismo è alla base dell'infiammazione subclinica presente nell'obeso ed è responsabile di quelle alterazioni dei profili secretori che si con-

cretizzano nelle complicanze metaboliche, ormonali e vascolari dell'obesità.

Il grasso bruno, il tessuto preposto alla produzione di calore nei mammiferi, rimane nella specie umana un residuo evolutivo ma, diversamente da quanto ritenuto nel passato, le nuove metodiche di indagine (termografia, IR e PET-TC) indicano si tratta di quantità tissutali più cospicue di quanto non rilevabile alla semplice dissezione anatomica e, soprattutto, di tessuto metabolicamente attivo nel neonato fino ad un anno di vita, ed attivabile nell'adulto dopo stress termico. Preso *in toto*, l'organo adiposo è una struttura dotata di grande "plasticità" differenziativa e funzionale, avvenute come fine ultimo quello di sintetizzare, accumulare e dissipare l'energia secondo le modalità più opportune alla sopravvivenza dell'individuo. **TtM**

Bibliografia

1. **Mittendorfer B.** Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:535-141.
2. **Brown LM, Gent L, Davis K, et al.** Metabolic impact of sex hormones on obesity. *Brain Res* 2010; 1350:77-85.
3. **Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR.** Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:129-139.
4. **Coleman DL.** Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9:294-298.
5. **Coleman DL.** Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141-148.
6. **Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
7. **Bartness TJ, Kay Song C, Shi H, et al.** Brain-adipose tissue cross talk. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64:53-64.
8. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
9. **Ferder I, Inserra F, Martinez-Maldonado M.** Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:191-198.
10. **Cinti S.** *The Adipose Organ.* Kurtis Editore; Milano, 1999.
11. **Webster's Medical Dictionary.** Merriam-Webster Inc. Springfield (USA) 1986; pag 497.
12. **Jernas M, Palming J, Sjöholm K, et al.** Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540-2.
13. **Trayhurn P, Beattie JH.** Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:329-339.
14. **Scherer PE.** Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55:1537-1545.
15. **Klaus S.** Brown adipose tissue: thermogenic function and its physiological regulation. In Klaus S (Ed): *Adipose tissues.* Eureka h.c o m / L a n d e s Bioscience, Georgetown, 2001.
16. **Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B.** Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 444-452.
17. **van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, et al.** Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500-1508.
18. **Poissonnet CM, Lavallo M, Burdi AR.** Growth and development of adipose tissue. *J Pediatr* 1988; 113:1-9.
19. **Enzi G, Zanardo V, Caretta MD,**

- et al.* Intrauterine growth and adipose tissue development. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1785-1790.
20. **Catalano PM, Farrell K, Thomas A, et al.** Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1303-1313.
 21. **Gregoire FM.** Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 2001; 226:997-1002.
 22. **Otto TC, Lane MD, Cox MM.** Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005; 40:229-242.
 23. **Hansen JB, Kristiansen K.** Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006; 398:153-168.
 24. **Gesta S, Tseng YH, Kahn CR.** Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131:242-256.
 25. **Enerback S.** The origins of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 2009; 360:2012-2023.
 26. **Fawcett DW.** *A Textbook of Histology.* XII Edition. Chapman & Hall; USA NY 1994.
 27. **Heid H, R. Moll I. Schwetlick H R et al.** Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases. *Cell Tissue Res* 1998; 294: 309-321.
 28. **Brasaemle DL.** Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res* 2007; 48:2547-2559.
 29. **Stafford WL, Minshull M.** Adipose tissue. In: *A Companion to medical studies, III Edition* (Forrester JM Ed). Blackwell Scientific Publications Oxford 1984.
 30. **Coppack SW.** Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:349-356.
 31. **Berg AH, Scherer PE.** Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-949.
 32. **Dolinková M, Dostálová I, Lacinová Z, et al.** The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 291(1-2):63-70.
 33. **Calabrò P, Golia E, Maddaloni V, et al.** Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 2009; 4:25-34.
 34. **Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, et al.** Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009; 54:1847-1856.
 35. **Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA.** Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:547-566.
 36. **Ichiki T.** Perivascular adipose tissue, a Janus-faced regulator of vascular function. *Circ J* 2010; 74:1300-1301.

L'alleanza con il paziente nel trattamento della psicosi

Facciamo la puntura: storie, storia e riflessioni sull'uso della siringa

Storie

Il ricordo risale a un tempo abbastanza lontano, agli inizi degli anni sessanta.

“Vai dalla signora di sotto e dille che c'è bisogno di fare la puntura”. Era la disposizione che mia madre mi impartiva per attivare il rito simil sanitario che si concludeva con un gluteo bucatto. C'era sempre qualcuno che in famiglia o fra le persone ad essa vicina possedeva l'arte di

fare la puntura e di solito non aveva niente nella propria storia che avesse a che fare con le professioni sanitarie. D'altro canto, a quell'epoca e forse ancora ora, molte delle pratiche sanitarie di una famiglia erano gestite dal buon senso e dalle abitudini, in casa mia da mia madre, appunto.

La signora arrivava con tutto quanto serviva per consumare il rito: una scatola di alluminio di forma ovale con un coperchio tenuto fermamente chiuso da un manico lungo quanto la scatola e che, ripiegato su se stesso e sul coperchio, faceva sì che l'operazione di sterilizzazione avvenisse efficacemente. La siringa

era composta da un cilindro di vetro trasparente con le tacche nere, uno stantuffo, anch'esso di vetro ma opaco e un ago, nel mio ricordo di dimensioni improponibili, che andava inserito sulla siringa. Tutto veniva riposto nella scatoletta di alluminio riempita di acqua e messa sul fuoco per la sterilizzazione.

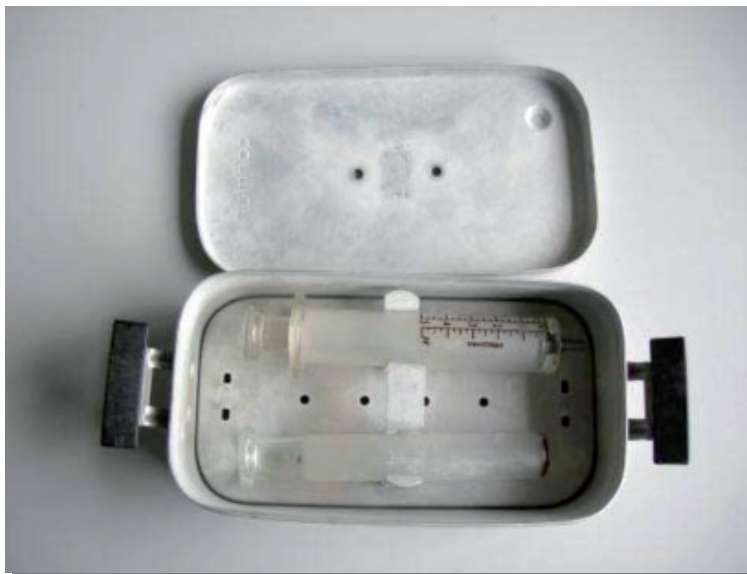
I pochi minuti che servivano per questa operazione si consumavano in chiacchiere fra le due donne al cui cospetto stavo piuttosto preoccupato per quanto da lì a poco mi sarebbe accaduto con inevitabile dolore. Che si trattasse di soluzioni ricostituenti piuttosto che del più impegnativo antibiotico, il fatto che si

Minervino A. The alliance with the patient in the treatment of psychosis. Give a shot: stories, story and thinking on the use of the syringe. Trends Med 2012; 12(3):121-131. ©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
injection
syringe
psychosis

✉ **Antonino Minervino**
Dipartimento di Salute Mentale
Azienda "Istituti Ospedalieri"
Cremona
e-mail: minerant@libero.it

Figura 1. Bollitore in alluminio con siringa ed ago.



imponesse la necessità di fare una puntura per ricevere quella medicina rendeva tutto molto più serio e tanto più era necessario usare rimedi e mezzi adeguati per riconquistare la salute, tanto più si giustificava il ricorso alla puntura con il sacrificio di sentire paura e dolore.

“ Tutto pronto, mettili sul letto e stai tranquillo”. Era il segnale che gli eventi stavano per precipitare. Mia madre mi accompagnava in camera, mi faceva stendere sul bordo del letto lato gluteo sacrificale, e mi riempiva di rassicurazioni. Avrei dovuto in quella condizione di paura trovare il modo di rilassare il muscolo vittima dell'imminente aggressione per rendere l'operazione meno dolorosa, o, in una bugia piena d'affetto, per niente dolorosa.

Tant'è, partiva lo strofinamento con il batuffolo di cotone intriso d'alcol, lo schiaffetto sul gluteo e un istante dopo mi ritrovavo trafitto, iniettato e mas-

saggiato sulla parte dolorante.

Me la ricordo brava quella signora, con bei modi, dolce e rilassata, ma risoluta come conviene quando il gesto non deve patire tentennamenti. In più con mia madre che si faceva garante con la sua presenza e con l'amicizia che la legava alla detentrica dell'arte che tutto sarebbe avvenuto nel migliore dei modi.

La puntura è puntura, c'è poco da fare! Ma come cambia tutto se la fai in una condizione piuttosto che in un'altra, se l'aggressione al gluteo tramite strumento atto a pungere la ricevi in una buona relazione piuttosto che no.

Figura 2. La bambina della pubblicità.



Storia

E' piuttosto nota a tutti la pubblicità di una siringa di una nota marca di prodotti sanitari che faceva dire ad una bambina, inquadrata solo sul viso mai attraversato da una smorfia di dolore, “Già fatto?”.

Esorcizzare il dolore di una pratica come quella della puntura è stato per quel pubblicitario l'architrave dell'idea, vincente e funzionante sul piano dell'efficacia comunicativa e, presumo, anche su quello del marketing.

Le siringhe che siamo abituati a vedere ed usare oggi, tanto in ambienti domestici quanto in ambienti professionali, sono oggetti molto diversi dalle siringhe che hanno dato vita alla pratica dell'iniezione. E, come sempre, la storia della medicina aiuta a capire meglio il presente. La storia della siringa parte da molto lontano e forse da così lontano che coincide con un mito o una leggenda.

“Ai bordi del Nilo, vive un uccello di media grandezza; ha le ali corte, il piumaggio dorsale scuro e quello del ventre bianco; le zampe sono rosse, il becco è lungo sette pollici, il collo un piede. Questo animale, quando il bisogno lo spinge, quando l'istinto l'avvisa, riempie d'acqua il becco, l'introduce nell'oppo-

“La storia della siringa che aveva paura”

C'era una volta una siringa che lavorava in Ospedale, dove c'erano tanti bambini malati.

Questa siringa prima era un po' cattiva e andava sempre in giro a spaventare i bambini. Si nascondeva, e quando li vedeva gli saltava addosso e gli faceva male.

Poi un giorno la prese un bambino e la buttò nel cestino e la siringa gli domandò:

Siringa: Perché mi hai buttato nel cestino ?

Bambino: Perché tu mi fai i dispetti e mi fai male.

Siringa: Scusa, io non lo sapevo che ti mettevo paura. Mi hanno costretto a fare questo.

Bambino: Io sento dolore però so che mi fai bene e allora mi trattengo e non grido.

Adesso che la siringa sa che cosa provano i bambini quando lei li punge, gli è venuta un po' di paura e allora quando si avvicina ai bambini lo fa piano piano, come se gli volesse fare delle carezze.

Ora i bambini e la siringa sono diventati amici.

sto orifizio, e si procura da sé ciò che chiamiamo *un clistere, o un lavativo*.

L'uomo, sempre disgustato da quanto possiede, e desideroso di quanto non ha, invidiò un organo così acconco, e cercò a lungo i mezzi per supplirvi." ("Elogio burlesco della siringa", Pubblicato a metà del settecento fra le carte dell' "Accademia di Nancy").

La siringa compare dunque come strumento per fare i clisteri, pratica che si perde nella notte dei tempi.

La parola siringa deriva dal greco antico "syrinx" e vuol dire tubo.

Erone d'Alessandria visse circa 100 anni prima della nascita di Cristo e fu un geniale inventore. Sono sue alcune invenzioni che anticipavano di molti secoli quelle che poi furono degli strumenti che rivoluzionarono la vita dell'uomo. A lui si attribuisce anche la creazione di una siringa in grado di controllare il passaggio di aria o liquidi, forse l'antesignana della siringa dei giorni nostri (figura 4).

Intorno all'anno 1000 visse colui che è considerato il padre fondatore della chirurgia moderna, il medico chirurgo arabo ispano Albucasis. La sua opera, *Al Tasrif*, tradotta in latino nel XII secolo da Gerardo da Cre-

Figura 4. La siringa di Albucasis in un manoscritto arabo medioevale - *On Surgery and Istruments* (con traduzione inglese e commentario di M.S. Spink e G.L. Lewis). The Wellcome Institute of the History of Medicine, Londra, 1973.



mona, contiene la descrizione di siringhe, anche se non ne rivendica l'invenzione.

Lo cita anche R. Console in "Marco Gatinaro e la storia della siringa"². In questo scritto si discute dell'attribuzione al medico Marco Gatinaro di Vercelli della seconda metà del quindicesimo secolo l'invenzione della siringa (si parla ancora di siringhe ad uso di clisteri o di lavaggi vescicali) per arrivare a concludere che non gli può essere attribuita tale invenzione. Ad onor del vero tale conclusione non è del tutto condivisa ed altri autori tendono invece a riconoscere al Gatinaro un ruolo nell'invenzione di questo strumento.

Il lavoro di Console si conclude così: "Tra la fine del diciannovesimo secolo e i primi decenni del ventesimo i nuovi enteroclistmi a gravità e le perette di gomma soppiantarono tutte le siringhe per la somministrazione dei clisteri; ma la siringa, tornata ad essere molto più piccola come ai tempi di Albucasis e munita di un ago cavo, si è diffusa enormemente per la somministrazione di medicinali attraverso la cute e quindi occupa di nuovo un

posto importante nella storia della farmacia."

Le fonti storiche paiono essere concordi nell'attribuire la paternità dell'invenzione della siringa così come è conosciuta oggi a due medici dell'800: lo scozzese Alexander Wood (1817 - 1884) e il francese Charles Gabriel Pravaz (1791 - 1853). Il primo la usava per l'iniezione di morfina sottocute nel trattamento delle nevralgie croniche, il secondo nel trattamento delle sacche aneurismatiche tramite l'iniezione di percloruro di ferro.

E' quindi intorno al 1850 che possiamo far risalire l'uso della siringa come strumento per iniettare farmaci. Una metodologia che prende rapidamente piede nella pratica medica, si diffonde e si evolve sia nello strumento che nella metodologia. All'inizio è piuttosto sottovalutata la possibilità che si creino inconvenienti tanto da leggere "...nessun atto preliminare è assolutamente necessario. Non occorre né lavare la pelle se sporca, né ungerla. Neppure occorre che l'ago venga unto... la medicazione della ferita si fa più

Figura 3. Ibis sacro del nilo.

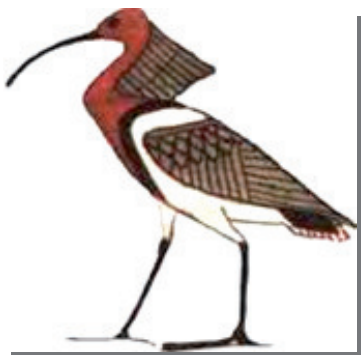


Figura 5. Siringa di Pravaz.



per prudenza che per altro. Vi si pone un pezzetto di cerotto o di taffetas”³. Una interessante ed efficace rappresentazione dello sviluppo dell'uso della siringa si trova in “La siringa: dalla “medicazione ipodermica” al prelievo di sangue”, di G. dall'Olio e R.M. Dorizzi⁵.

La siringa di Pravaz rappresenta il prototipo dello strumento per iniezioni su cui si apportano di volta in volta modifiche che la portano verso lo strumento che noi conosciamo e usiamo: Leiter nel 1864, Luer nel 1886 per citare i primi⁴.

Si arriva all'inizio del '900 con l'utilizzo di siringhe di vetro graduate con aghi metallici. Nel 1908 la “via iniettabile” è inserita nel codice dei farmacisti e può essere utilizzata per la somministrazione di farmaci.

L'ultima rivoluzione è l'arrivo intorno agli anni '70 della siringa in plastica con aghi monouso. Dagli anni '80 si impone visti gli enormi vantaggi che assicura in termini di sterilità e praticità, a fronte di costi molto contenuti.

Oggi

Da tanti anni a questa parte l'uso della siringa per l'iniezione intradermica e sottocutanea di farmaci è sostanzialmente una pratica infermieristica. Rappresenta forse il gesto medico più replicato in ambiente non sanitario, soprattutto in ambito domestico, dove, come un tempo e come ricordato prima, è spesso chiesto a qualcuno della famiglia di imparare l'arte di fare la puntura.

Ma come pratica professionale infermieristica è oggetto di protocolli operativi precisi ed aggiornati che hanno come scopo una corretta pratica che eviti gli effetti indesiderati e cerchi di li-

Figura 6. P. Schivardi “ La medicazione ipodermica”, 1871.

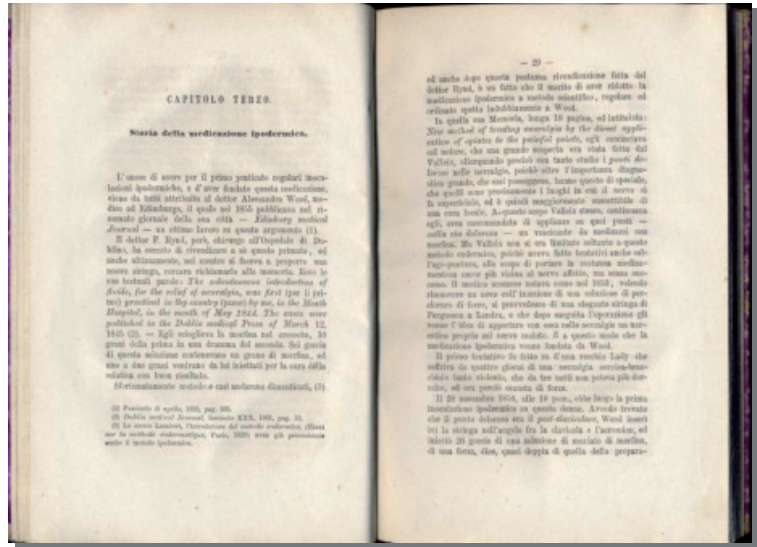


Figura 7. Siringa di Luer e astuccio.



mitare l'inevitabile dolore dovuto alla sollecitazione dei recettori algici posti nel derma.

Sono protocolli che si basano sulla Evidence based Nursing (EbN) e grazie ai quali le quotidiane azioni professionali possono poggiare su prove d'efficacia piuttosto che su abitudini consolidate che spesso contengono il rischio di rinunciare a revisioni critiche di ciò che si fa⁵. Un'interessante indagine multicentrica⁶ dimostra come, su un campione di circa 150 infermieri professionali che hanno risposto ad un questionario di 30 domande (25 aperte e 5 chiuse) riguardanti la somministrazione di farmaci per via intramuscolare e sottocutanea, le conoscenze su quel che si fa non sono sempre del tutto adeguate a quel che si dovrebbe sapere. *“La raccolta e l'elaborazione dei dati hanno confermato che la conoscenza degli infermieri rispetto all'argomento trattato è ancora lontana da quello che le evidenze scientifiche enunciano.”*

Fra tutti gli items del questionario riporto solo quello sulla sede dell'iniezione: *“Dall'analisi dei dati è emerso che l'82% degli infermieri considera la sede dorsoglutea come sede d'elezione e solo il 9,5% ha indicato la sede ventro-glutea...”*

Quest'ultima è indicata in letteratura come la sede più sicura, di facile accesso e meno dolorosa^{7,8}.

L'interesse per questa indagine multicentrica è legato semplicemente al fatto che dimostra come prevalgono, nell'agire professionale quotidiano, le abitudini e che queste spesso non siano così vicine ai comportamenti ottimali indicati dalle conoscenze più aggiornate. Non è una critica ad una categoria di professionisti, anzi! Dimostra piuttosto la capacità di introdurre nella propria pratica professionale un punto di vista capace

di avere come solo obiettivo quello del miglioramento continuo in virtù della capacità di riconoscere quello che di migliorabile c'è nelle nostre azioni professionali, anche e soprattutto quando sono considerate consolidate e acquisite.

Un punto di vista simile è quello che regge tutte le procedure di miglioramento della qualità e di accreditamento all'eccellenza come, per esempio, quella di Joint Commission International⁹.

In un'esperienza diretta fatta con l'accREDITamento all'eccellenza con Joint Commission International ho potuto costatare quanto spazio di miglioramento ci fosse nel nostro agire quotidiano a dispetto della costante attenzione alla qualità che pure avevamo avuto nel tempo. E dunque per fare in maniera corretta una iniezione bisogna tener presente una sequenza di azioni descritte in protocolli che motivano ognuna delle azioni stesse: dalla scelta della sede di somministrazione (muscolo deltoide, sede ventro gluteale, ecc.) alla tecnica per introdurre l'ago, solo per citarne alcune. In alcuni protocolli le azioni che costituiscono la procedura sono 16 e sono riportate di seguito:

1. Controllare la prescrizione del farmaco, la scadenza, il dosaggio e la via di somministrazione con un altro infermiere.
2. Usare un ago con filtro o un ago di calibro 23 o minore per aspirare il farmaco.
3. Cambiare l'ago dopo la preparazione.
4. Per somministrare l'IM, usare un ago di lunghezza appropriata per assicurare che il farmaco si depositi all'interno del muscolo.
5. Non adottare la tecnica del-

la bolla d'aria per inoculare tutto il farmaco

6. Usare la sede ventrogluteale come sede di scelta, salvo controindicazioni.
7. Aiutare il paziente ad assumere la posizione idonea per facilitare l'iniezione nella sede scelta.
8. Detergere la parte con soluzione alcolica prima dell'iniezione.
9. Usare la tecnica del tratto zeta per eseguire tutte le iniezioni.
10. Inserire velocemente l'ago nella cute a 90 gradi lasciando un terzo dell'ago esposto.
11. Aspirare per verificare presenza di sangue. Se è presente rinunciare e ripetere tutta la procedura.
12. Iniettare senza superare la velocità 1 ml ogni 10 secondi.
13. Estrarre rapidamente, premere se vi è perdita di sangue.
14. Non massaggiare la zona.
15. Riporre i taglianti in modo sicuro e documentare la procedura.
16. Osservare la zona 2-4 ore dopo l'iniezione per identificare e monitorare ogni effetto locale⁷.

Riflessione prima

Introdurre in una zona del corpo uno strumento a punta che inietti sostanze estranee è, fra le tante cose, un gesto con caratteristiche aggressive.

Lesiona l'integrità del corpo, provoca dolore tanto nell'atto in sé quanto nell'introdurre le sostanze che possono avere determinate caratteristiche che rendono più o meno intensa l'esperienza dolorosa e tutto ciò fa capire quanto sia necessario fidarsi di chi fa l'iniezione. L'ele-

mento della fiducia rimanda all'importanza della relazione fra paziente e operatore sanitario, medico o infermiere che sia, alla qualità della relazione e alla "competenza relazionale"¹⁰.

Se poi pensiamo che la maggior parte delle iniezioni è fatta sul gluteo, da dietro, indipendentemente da tutte le ragioni tecniche che giustificano e rendono legittima la scelta di tale sede, resta evidente che, almeno da un punto di vista psicologico e relazionale, si pone un ulteriore elemento di criticità: devi sottoporli ad un gesto aggressivo e doloroso da parte di altri da dietro, alle spalle e sul gluteo!

Se usciamo per un attimo dalla consuetudine dove siamo soliti osservare tale scena e la astraiamo guardandola come se grazie a un effetto di dissolvenza tutti gli elementi di contesto sparissero, per opera di un bravo regista, potremmo rimanere colpiti dall'effetto che ne risulta e la fiducia e la relazione quindi si renderebbero ancora più evidenti nella loro importanza.

Il paziente grave

La cura e l'assistenza al paziente grave sono uno dei nodi della

complessità del lavorare in psichiatria¹¹.

Certamente uno dei più importanti e, naturalmente, coinvolge tutti gli operatori, tutte le professioni.

Ma quando parliamo di paziente grave ci riferiamo ad una categoria diagnostica, qualunque sia il sistema diagnostico che di solito viene usato in quel contesto? O preferiamo rivolgerci all'emergenza di certi comportamenti? Oppure scegliamo criteri che si rivolgono al tipo di trattamento che prescriviamo e rispetto al quale il paziente è "resistente"? Oppure teniamo conto di una percezione soggettiva di grande difficoltà a occuparci di quella persona?¹² E così via, con altre possibili domande, fino magari a concludere che può essere la somma, l'incrocio di tutti questi criteri a darci un orientamento in questo non facile problema della definizione di paziente grave.

Sono però sicuro di non banalizzare la questione se fra i pazienti gravi di cui ci si occupa in psichiatria, nella psichiatria dei Servizi Psichiatrici pubblici in primis, indico quelli affetti da psicosi.

Sarebbe forse meglio dire pazienti gravosi, nel senso del

grande impegno che ci chiedono nel prenderci cura di loro, o meglio nel fare cura con loro.

Pazienti impegnativi, quindi, perché impegnano in una relazione che può occupare poco tempo (per esempio il paziente acuto), o che può protrarsi per molto, moltissimo tempo.

Mettere insieme il concetto di paziente grave e impegnativo con il concetto di relazione come strumento professionale irrinunciabile, in ogni professione sanitaria, in ogni professione d'aiuto, pone il problema della formazione.

Mi limito a sottolineare come la formazione in generale e quella relazionale nello specifico, rappresenti un investimento strategico che merita lo sforzo di ricercare le risorse necessarie da dedicare ad essa.

Ciò soprattutto se ci si prefigge l'obiettivo di erogare nelle proprie strutture interventi efficaci e di qualità, a beneficio ovviamente dei pazienti, ma che tengano conto anche del "costo" in termini di salute e benessere degli operatori sempre più esposti al rischio stress derivato dal lavoro¹³.

Competenza relazionale e burn out

Il lavoro delle varie figure professionali operanti nel Dipartimento di Salute Mentale ha un rischio di burn-out condiviso con quello di altre categorie professionali ed un rischio specifico legato alle peculiarità della cura e dell'assistenza ai pazienti psichiatrici.

Gli operatori dei DSM sono particolarmente sensibili a questa tematica per la consapevolezza crescente che buona parte del benessere personale e professionale dipende dalla capacità personale e dell'organizzazio-

Figura 8. Vignetta.



ne che li contiene di affrontare e prevenire il rischio di burn-out^{14,15}.

Tutte le categorie professionali che operano nei Servizi di Salute Mentale sono esposte a specifici fattori di rischio quali:

- la specificità della sofferenza psichica;
- il carico emotivo che deriva dall'occuparsi di pazienti gravi e con disturbi cronici;
- la responsabilità che deriva da diversi atti professionali;
- la mancanza diffusa di strumenti di "scarico" delle tensioni;
- il rischio di aumento di errori professionali derivanti da stress lavorativo.

Uno degli aspetti più significativi del problema del burn-out è rappresentato dalla componente relazionale: ogni operatore si confronta quotidianamente con la relazione con i pazienti, la relazione con i colleghi, la relazione con i familiari dei pazienti (per citare le più significative). Risulta quindi evidente come la "competenza relazionale" sia una componente importante dell'agire professionale e che andrebbe acquisita con un percorso formativo. Il Gruppo Balint è uno specifico e collaudato strumento formativo utile all'acquisizione di tale competenza¹⁶. Il lavoro del Gruppo Balint¹⁷ si struttura a partire dal "racconto" di un caso professionale portato in discussione da parte di un partecipante. Terminata la presentazione gli altri membri del gruppo che lo desiderano possono intervenire ponendo domande, formulando ipotesi, esprimendo pareri e considerazioni. La discussione del caso dura di solito 90'. Il lavoro del gruppo è guidato dal conduttore il quale, attento alle interazioni tra i partecipanti e tra lui ed il

gruppo stesso, svolge la funzione di centrare il lavoro sulla relazione. La frequenza degli incontri è preferibilmente settimanale o quindicinale e la durata nel tempo dell'esperienza è di almeno un paio di anni. Persegue l'obiettivo della formazione psicologica e dell'addestramento al rapporto professionale col paziente sul piano della relazione. Poiché il lavoro del gruppo è articolato attraverso una serie di incontri scaglionati nel tempo con periodicità prefissata, il GB fa parte dei gruppi di tipo "continuo", evidenziando con ciò la struttura processuale e non occasionale del lavoro e, per il lavoro sul caso, fa parte dei "gruppi eterocentrati"¹⁸.

Riflessione seconda

La somministrazione delle terapie è, fra tutti gli atti professionali dell'attività degli infermieri in ambito psichiatrico, uno fra i più delicati. Un gesto professionale di grande rilevanza, spesso banalizzato, che trova in una buona relazione un valore terapeutico aggiuntivo e nella sua assenza un elemento di grande criticità.

In quest'ambito, la terapia iniettiva ha delle ulteriori peculiarità che ci riportano al nostro discorso sulle iniezioni.

Cominciamo con qualche riflessione sulla relazione con il paziente psicotico: relazione impegnativa, coinvolgente, faticosa, gratificante, frustrante, arricchente.

Il paziente psicotico è una persona che entra in relazione attraverso espressioni di sé difficili, come difficili sono un linguaggio non comune, l'espressione di un senso non sempre condivisibile, la messa in atto di comportamenti di non chiara lettura, la manifestazione di per-

cezioni soggettive, il confronto con realtà molto personali, costruite ed evidenti per loro ma inesistenti per noi, oppure di comune esperienza ma di diversa interpretazione.

Proviamo solo a pensare quanto nella vita personale una sola di queste espressioni dell'altro ci metterebbe in difficoltà: un amico che ti dice con molta partecipazione qualcosa di sé e che non riesci a capire, un figlio che si comporta in un modo diverso da come ti aspetti, una compagna che si chiude nel suo mondo cui non hai accesso, o più semplicemente quando di fronte ad un evento tu capisci una cosa molto diversa di quello che ha capito il tuo interlocutore. Quanto diventa difficile, anche solo per pochi momenti, stare insieme.

Proviamo ora a pensare a quando sperimentiamo tutto ciò nel mondo professionale, con molta intensità, e ci rendiamo conto, anche solo intuitivamente, della peculiarità dell'impegno relazionale con il paziente psicotico.

E' una sollecitazione a un confronto non facile, dove per istinto la prima cosa che viene da fare è delegittimare l'interlocutore e ridurlo solo a espressione di follia.

Molto più impegnativo è cercare il senso, non per noi che non capiamo, ma per chi lo produce, per il paziente.

Ancora più impegnativo è saper stare con lui rinunciando a una condivisione di senso e motivati a cercarlo insieme e se non si trova riuscire comunque a stare insieme.

Chi si impegna in una relazione professionale che si caratterizza per quanto detto fin qui è sottoposto ad un carico emotivo che può essere risorsa o peso. Ma che sia l'uno o l'altra cosa,

resta una variabile importante per l'esito dell'agire professionale e per la qualità della vita professionale.

In tutto ciò gli infermieri sono fortemente impegnati.

Un esempio per tutti: un'equipe psichiatrica addestrata e formata sul piano della relazione ha in ciò uno strumento formidabile per il contenimento ed il controllo degli agiti aggressivi^{19,20}.

Somministrare farmaci

La somministrazione delle terapie nel trattamento di un paziente psicotico, soprattutto in fase di scopenso, è un momento difficile e delicato sia per il paziente che per l'infermiere.

Impegna nella ricerca dell'accettazione e dell'adesione al trattamento, vissuto spesso all'inizio in molti modi, magari addirittura come una minaccia. Molte volte l'obiettivo iniziale è far sì che la terapia diventi una risorsa per il paziente, obiettivo difficile ed irrinunciabile.

E' noto, tra l'altro, che il problema dell'accettazione e dell'adesione ai trattamenti è comune a tutti gli ambiti della medicina e costituisce un vero ostacolo per l'efficacia dei trattamenti.

Introdurre farmaci nel proprio corpo, introdurre sostanze chimiche, rappresenta un gesto apparentemente banale, ma ricco di implicazioni psicologiche che spesso sfuggono pur rappresentando una variabile fondamentale nei trattamenti.

Facciamo qualche esempio. L'ansia e l'angoscia che provoca l'assunzione di un farmaco vissuto come sostanza estranea al corpo e che ne viola l'integrità, tanto quanto il male che dovrebbe combattere: da qui la bassa tolleranza a effetti collaterali minimi e transitori con la

relativa sospensione immediata della terapia o la non adesione alle modalità prescritte per l'uso corretto della terapia. O l'incapacità a tollerare qualunque forma di disagio o di sofferenza, anche minima, con un ricorso immediato al farmaco o, in caso di malattia, un'ansia continua sulla cura, sulla sua capacità di essere efficace²¹.

In psichiatria, quando compaiono, questi fenomeni sono amplificati e se la terapia deve essere assunta per via iniettiva si carica ulteriormente di valenze psicologiche perché, come detto prima, l'ineiezione è l'ineiezione! Nel bene e nel male.

Antipsicotici atipici: una nuova epoca?

La disponibilità di farmaci nuovi ha modificato in modo significativo il trattamento farmacologico per molte patologie in ambito psichiatrico²².

Un esempio importante è quello degli antipsicotici atipici, primo fra tutti il risperidone, che hanno di fatto soppiantato l'uso dei neurolettici creando nuovi scenari nel trattamento dei disturbi psicotici. Seppure con la dovuta attenzione agli effetti collaterali tipici di questi farmaci, di sicuro è aumentata la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti in patologie così impegnative. Quello che a mio avviso ha molto cambiato le cose nella pratica quotidiana è stato che i farmaci antipsicotici atipici hanno consentito un approccio al trattamento farmacologico scivolo da quella preoccupazione per gli effetti collaterali inevitabili che i neurolettici provocavano.

Una collateralità grave sul piano neurologico, cognitivo, affettivo, metabolico che, per l'inevitabile compromissione della

tollerabilità e della sicurezza, comportava una discreta apprensione nella prescrizione ed una "indesiderabilità" della cura da parte del paziente. Non bisogna trascurare che molti di quegli effetti collaterali provocavano vissuti così intensi nel paziente da generare una sindrome iatrogena che si andava a sommare al disturbo di partenza. Un vero e proprio rebus terapeutico. Un grande problema sia per l'approccio e l'accesso alle cure sia per l'adesione ai trattamenti e un problema di grande impatto relazionale.

Letteratura ed iconografia sono ricche di testimonianze di un'epoca che non può essere considerata del tutto superata. Certamente anche i farmaci antipsicotici atipici hanno bisogno di un'attenta gestione del trattamento e di una continua sorveglianza sugli effetti collaterali, ma lo scenario è cambiato in meglio a favore di un più facile approccio alle cure che le rende più accessibili ed accettate dal paziente.

Da quando sono disponibili farmaci antipsicotici atipici per via iniettiva, sia in forma pronta che a rilascio prolungato, si è aggiunta un'ulteriore possibilità, potendo rinunciare ai neurolettici che per tanto tempo sono stati gli unici cui poter ricorrere quando si rendeva necessaria la via iniettiva.

Infine un accenno alla formulazione depot e a lento rilascio. Nella pratica psichiatrica l'uso dei farmaci neurolettici depot si impose nel tentativo di risolvere il problema della mancata o scarsa adesione al trattamento. La disponibilità di antipsicotici atipici per via iniettiva e a rilascio prolungato (come per esempio il risperidone e il paliperidone palmitato) ha aperto a nuove strategie di trattamento

centrate sull'utilizzo di tale via di somministrazione e tali formulazioni farmacologiche.

Acquisita l'adesione al trattamento da parte del paziente, consolidata la sua motivazione alla cura, sperimentata la tollerabilità e la sicurezza del farmaco su quel paziente, la possibilità di sottrarsi all'assunzione quotidiana può diventare una risorsa per il paziente, opportunità da inserire in una strategia che nasce da un'alleanza terapeutica consolidata dalla fiducia e dalla collaborazione.

Queste nuove opportunità consentono al paziente di acquisire quel potere contrattuale, quella partecipazione ai modi della cura che certo non erano frequenti nell'epoca dei neurolettici.

E' ora possibile che i membri dell'equipe curante si liberino più facilmente della funzione prescrittiva e di controllo che così pesantemente gravano sul loro ruolo, anche se per certi versi ed in una certa misura possono essere ritenute ineludibili, per favorire il consolidamento del ruolo terapeutico che più gli compete.

A sostegno di quanto detto fin qui sull'uso dei nuovi farmaci, sull'uso della terapia iniettiva e sull'aumento della partecipazione dei pazienti alla scelta delle modalità di cura si trovano nella letteratura più recente argomenti interessanti.

Un sondaggio condotto su pazienti schizofrenici circa il loro parere sul trattamento farmacologico ricevuto ha evidenziato il loro parere positivo sui farmaci ricevuti (antipsicotici atipici) e un'altra indagine ha messo in evidenza la preferenza, per la metà dei pazienti coinvolti, per la terapia iniettiva. Un'indagine fatta in Francia²³ e finalizzata a raccogliere il parere dei pazienti circa la possibilità di scegliere il

sito dell'iniezione ha dimostrato per il 75% del campione (281 pazienti schizofrenici) la percezione ampiamente positiva del trattamento iniettabile accompagnata dall'indicazione di sentirsi meglio, per il 70% l'importanza di poter scegliere il sito dell'iniezione, per il 56% la legittimità della possibilità di scelta come aspetto significativo di partecipazione al trattamento e per il 53% il miglioramento significativo nel rapporto con il medico e con l'infermiere. Per chi aveva già sperimentato sia la via di somministrazione sul gluteo e sia quella sul deltoide, la preferenza andava al muscolo deltoide. Significativa la conclusione del lavoro che riporta i dati precedenti: *"L'indagine qui presentata potrebbe contribuire a convincere gli operatori sanitari a proporre la scelta per i pazienti tra i due siti di iniezione, al fine di migliorare la loro compliance al trattamento"*.

Possiamo considerare superata l'epoca in cui il trattamento per via iniettiva di un farmaco antipsicotico a rilascio prolungato era una scelta che s'imponeva per superare la difficoltà di trattare un paziente senza motivazione alla cura, il più delle volte perché senza consapevolezza di malattia. L'esperienza condotta nei servizi di salute mentale, soprattutto in Italia in virtù della riforma dell'assistenza psichiatrica, ha prodotto modificazioni importanti.

Il concetto e le pratiche di cura sono sempre più improntati al coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari e da parte delle figure professionali l'interesse e la sensibilità agli aspetti relazionali sono diventati parte integrante del lavoro.

Fare l'iniezione indicava una modalità di cura che privilegiava la via di somministrazione per esigenze di controllo. Ora l'evo-

luzione della farmacoterapia nel trattamento dei disturbi psicotici e la disponibilità di antipsicotici atipici hanno profondamente modificato il quadro della cura: hanno migliorato gli esiti, la sicurezza e l'adesione. Questo vuol dire che la via iniettiva è restituita alla sua naturale funzione di modalità di somministrazione di un farmaco e che quando il farmaco ha una formulazione a rilascio prolungato costituisce una strategia di cura che paziente ed équipe possono scegliere insieme, in modo da mettere la parte farmacologica della cura al servizio del progetto terapeutico.

Decidere insieme, paziente e curante, di passare da una terapia farmacologica da assumere quotidianamente ad una terapia farmacologica basata sulla somministrazione di un farmaco a rilascio prolungato, può essere un punto strategico del progetto terapeutico che consente di dedicare tempo ed energia agli aspetti psicologici e riabilitativi e di sottrarsi allo stress legati alla assunzione una o più volte al giorno del farmaco con tutto ciò che questo implica.

Considerazione terza e conclusiva

E' una grande conquista poter pensare ai nostri pazienti come protagonisti attivi della loro cura e come persone coinvolte nella gestione della loro terapia.

E' una grande conquista poter pensare di essere professionisti il cui ruolo terapeutico prevale sugli altri aspetti.

Ciò può solo accadere nella misura in cui cresce la partecipazione dei nostri pazienti alla cura, cresce il loro ruolo di persone attive e responsabili. Poter scegliere è un'azione propriamente legata all'essere attivi e

responsabili e consente alla relazione di essere terapeutica.

Il ruolo delle terapie iniettive nei trattamenti psichiatrici è di grande rilievo e avere nuove opportunità in questo campo e con caratteristiche innovative è una risorsa al servizio dell'evoluzione delle cure.

Fare una terapia iniettiva nel muscolo deltoide, come viene indicato per almeno le prime due iniezioni del trattamento con paliperidone palmitato a rilascio prolungato, risponde ad esigenze farmacocinetiche.

Avere la possibilità di fare una terapia iniettiva in una situazione delicata come il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici è, come abbiamo visto, un sicuro vantaggio. Poterlo fare "vis a vis", guardandosi, stando in una relazione frontale e aper-

ta piuttosto che "alle spalle" è un ulteriore vantaggio, per niente trascurabile e banalizzabile per il grande impatto positivo che ha sulla relazione. E poter restituire al paziente la possibilità di scegliere è un atto terapeutico.

E la paura della puntura e del dolore che fine hanno fatto? Forse sarà meglio riprenderle per un attimo, visto che sono due aspetti forti della terapia iniettiva e che sono quelli che lasciano una traccia nella nostra memoria.

Accomuna piccoli e grandi, maschi e femmine, insomma... non guarda in faccia a nessuno!

Invece è stato di recente dimostrato che guardare in faccia fa effetto a proposito di paura e dolore della puntura.

Uno studio italiano ed inglese condotto presso la University College di Londra e pubblicato lo scorso ha dimostrato che guardare mentre si riceve un'iniezione ha un effetto analgesico, riduce in maniera significativa l'esperienza del dolore²⁴. Lo studio, pubblicato su "Psychological Science" sottolinea l'importanza della vista in relazione agli altri sistemi percettivi nel ridurre la percezione del dolore e sottolinea l'importanza del contesto in cui si riceve l'iniezione.

Stare davanti nel somministrare una terapia iniettiva piuttosto che stare dietro, stare in una buona relazione, avere la possibilità di aumentare il ruolo della vista sono quindi ingredienti per una buona pratica iniettiva. **T+M**

Bibliografia

1. Portale Sanitario Pediatrico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
2. **Console R.** In "Marco Gatinaro e la storia della siringa" in *chifar.unipv.it/museo/Console/gatt.htm*
3. **Schivardi P.** La medicazione ipodermica. Esposizione teorico pratica. Fratelli Rechiedei, Milano 1871
4. <http://www.amber-ambre-inclusions.info>
5. **Dall'Olio G, Dorizzi RM.** La siringa: dalla "medicazione ipodermica" al prelievo di sangue". *Riv Med Lab - JLM* 2003; vol 4, n. 3-4.
6. **Sola T.** Iniezione intramuscolare e sottocutanea: i risultati di un'indagine multicentrica su prove di efficacia e pratica assistenziale. *Nursing Oggi* 2005; 3.
7. **Mosci D.** Iniezioni intramuscolari: tutte le raccomandazioni. Assistenza anziani, gen-feb 2005.
8. **Rodger AM, King L.** Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature. *J Adv Nurs* 2000; 31:574-582.
9. jointcommissioninternational.org
10. **Minervino A, Parietti P, I Gruppi Balint.** Consensus Statement su Medicina Psicosomatica e Formazione Psicologica del medico. Ed Seu, Roma 1997.
11. **Attanasio L, Di Gennaro A.** Il paziente grave, ed Armando, Roma 2012.
12. **Nivoli GC.** La Patologia mentale del terapeuta e la patologia mentale del paziente: incontri e scontri, 2001.
13. **Di Mattei V, Prunas A, Sarno L.** Il burn out negli operatori della salute mentale: quali interventi?, in *psicologia della salute*, F. Angeli ed, 2004; 2.
14. **Lasalvia A, Tansella M.** Stress lavorativo e burnout in salute mentale, *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2011; 20:279-285
15. **Scarnera P, Bosco A, Soletti E, et al.** Preventing Burnout in Mental Health Workers at Interpersonal Level: an Italian Pilot Study. *Community Mental Health Journal*, Dicembre 2008.
16. **Minervino A.** Competenze e strumenti per la formazione, in *Psichiatria e Medicina Dialoghi e Confini*, CiC ed, Roma 2003.
17. **Balint M.** Medico Paziente e malattia, ed it. Feltrinelli, Milano 1961.
18. **Minervino A, Giannetti F.** Il Gruppo Balint, in "Pregiudizio e terapie", a cura di A. Minervino, Alpes ed, Roma 2012.
19. Documento del Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT) regionale sul ruolo del Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) nell'ambito delle attività del Dipartimento di salute Mentale, del trattamento dell'acuzie e dell'emergenza urgenza psichiatrica, in *Documenti della Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia*, 2011
20. **Rocca P, Villari V, Bogetto F.** Managing the aggressive and violent patient in the psychiatric emergency. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006; 30:586-598.

21. **Giradi P, Minervino A, et al.** *Ansia comprendere per curare*. Fioriti ed, Roma 2003.
22. **Brugnoli R, Girardi P.** *Manuale di farmacoterapia psichiatrica*, ed Pacini, Roma 2011
23. **Millet B, Gourevitch R, Levoyer D, et al.** Study on how schizophrenic patients perceive treatment with injections in the deltoid muscle. *Encephale* 2012; 38: 97-103.
24. **Mancini F.** Visual Distortion of Body Size Modulates Pain Perception. *Psychological Science* 2011; 22:325-330.

Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE

Summary

Due to its multiple mechanism of actions, Erdosteine can be considered one of the most interesting thiol in the long term treatment of COPD and its exacerbations. New findings confirm the potential of this molecule to exceed the PEACE study results, as expected after the RESTORE study conclusion, and they open an additional space for clinical research to treat patients with resistant infections or comorbidity associated to COPD.

Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends Med* 2012; 12(3):133-142.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
erdosteine
PEACE
COPD
RESTORE

The growth of mortality related to COPD is being well confirmed by the World Health Organization in its most recent studies. The table below shows the evolution of the importance of COPD and its relative importance among the other major causes of mortality. Ageing population and increasing pollution are among the major factors for the COPD evolution (Table 1).

The research of more and more effective therapeutic approaches

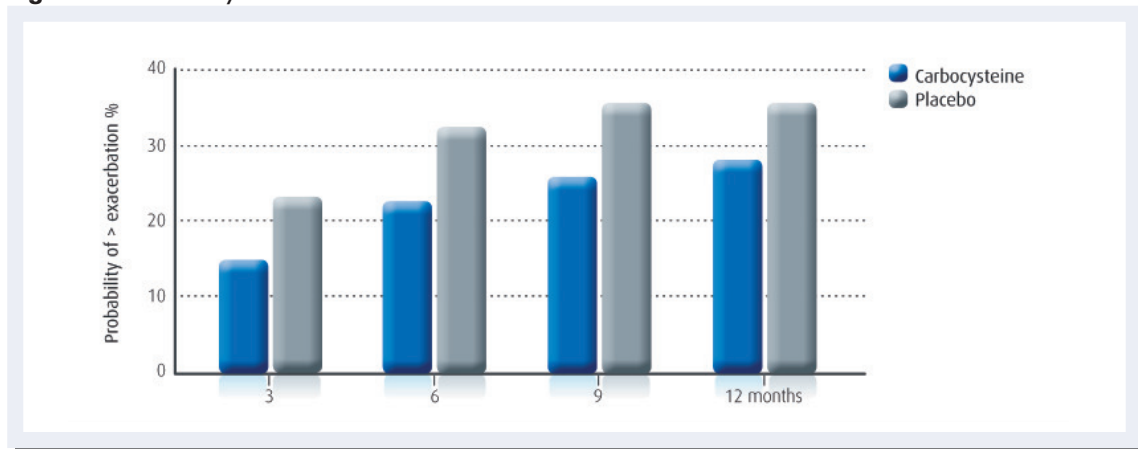
is therefore an ongoing commitment for the scientific community. It has been following two major paths: the discovering of new drugs and the best administration of already known drugs. For years the major efforts have been focused on the first path but, given the very few new drugs developed in the last years, the importance of the second path is growing.

The pneumologist community had always considered mucolytics necessary for the treatment

Table 1. Change in rank order of deaths for the 10 leading causes worldwide².

| 2002 | 2030 |
|---|---|
| 1. Ischaemic heart disease | 1. Ischaemic heart disease |
| 2. Cerebrovascular disease | 2. Cerebrovascular disease |
| 3. Lower respiratory infections | 3. HIV/AIDS |
| 4. HIV/AIDS | 4. Chronic obstructive pulmonary disease |
| 5. Chronic obstructive pulmonary disease | 5. Lower respiratory infections |
| 6. Perinatal conditions | 6. Diabetes mellitus |
| 7. Diarrhoeal disease | 7. Trachea, bronchus, lung cancer |
| 8. Tuberculosis | 8. Road traffic accidents |
| 9. Trachea, bronchus, lung cancer | 9. Tuberculosis |
| 10. Road traffic accidents | 10. Perinatal conditions |

✉ **Roberto Cogo**
 Riab. Respiratory
 Hospital A. Zappatoni
 Cassano d'Adda (MI), Italy

Figure 1. Probability of exacerbation¹.

of COPD, but the “evidence based medicine” had rightly asked for clear results on life expectancy and quality of life.

In this scenario three large international studies have been planned and developed with similar objectives on the most known thiols with a solid clinical experience on the mucus rheological changes, the N-Acetylcysteine (NAC) (BRONCUS study¹), the Carboxy-methylcysteine (PEACE study²), and the Erdosteine (RESTORE study). Besides to their clinical experience, the choice of these substances is based on their metabolic role rather than their actions on mucus. Indeed, in order to achieve significant results in the prevention of relapses and reducing the progression of COPD is necessary to rely on effective antioxidant activity, bacteria anti-adhesion and anti-inflammatory effect. The additional organ protection is a very desirable therapeutic target. The BRONCUS and the PEACE study have been completed and published^{1,2}.

The BRONCUS, perhaps because of an inadequate therapeutic dose of NAC has not met the expected results and its conclusions are that the NAC dose

of 600 mg a day associated with topical steroid therapy is “ineffective” in slowing the progression of the disease¹.

The PEACE study, gave significant results which allowed Carbocysteine to be included in the recent update of the GOLD guidelines among the treatment options for COPD². Carbocysteine demonstrated a significant effect on exacerbations and improvement in health-related quality of life (Figure 1).

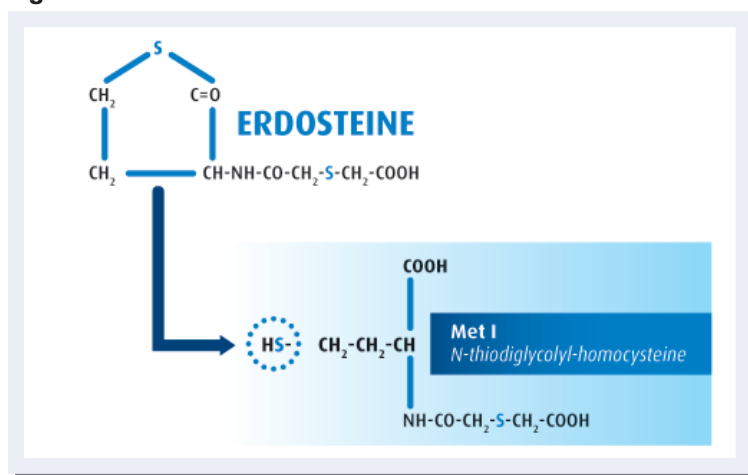
Despite this promising results, that confirm the role that thiols could play in the treatment of COPD, due to the severity and

the related mortality of this pathology we need a step further. The RESTORE study is still on going in 10 countries, with results expected in 2014. After the PEACE study and waiting for the RESTORE conclusion it is important to reconsider and re-evaluate the old and the new scientific data on Erdosteine.

Erdosteine, N-(carboxymethylthioacetyl) homocysteine thio-lactone, is the most recent drug developed in its class.

The molecule of Erdosteine is characterized by the presence of a carboxylic acid group and of two sulphur atoms (Figure 2).

Erdosteine is quickly absorbed

Figure 2. Chemical structure of erdosteine.

after oral administration and rapidly transformed through a first-pass metabolism to a biologically active metabolite – N-thiodiglycolyl-homocysteine (Met I). The chemical structure of Erdosteine results in a compound with a unique multi-factorial mechanism: Muco-modulatory, Anti-oxidant activity, Bronchial anti-inflammatory and Bacterial anti-adhesion (Figure 2).

Muco-modulatory activity

The muco-modulatory activity of Erdosteine improves the mucus rheological characteristics in terms of viscosity, elasticity and biochemical composition: this is due to the active metabolite I that contains the SH group that cleaves the disulphide bonds in mucin glycoproteins.

The effect of Erdosteine on rheological characteristics of the mucus was evaluated in patients with an exacerbation of chronic obstructive bronchitis³. Comparison with each study group, revealed that patients receiving Erdosteine experienced a significant reduction in spu-

tum viscosity at day 3 (-15.8%; $p < 0.001$) and at the end of treatment (-39.6%; $p < 0.001$) (Figure 3)³.

A second placebo-controlled study in patients with stable chronic obstructive bronchitis (COB) concluded that Erdosteine provides a statistically significant decrease in the glycoprotein content of mucus (reduction in the macromolecular dry weight of mucus)⁴.

Erdosteine improves the mucociliary clearance indirectly through its effect on mucus rheological properties, and by directly acting on ciliary movement.

The effect of Erdosteine on mucociliary transport has been specifically demonstrated in a double blind, placebo-controlled study. Patients were treated for eight days with either placebo or Erdosteine and the mucociliary transport (MCT) assessed using a modified broncho-fiberoptic technique⁵. Erdosteine induced a statistically significant mean MCT change of +60.4% versus -3.0% reported for placebo-treated patients ($p < 0.01$). Moreover, mucus transport progression rea-

This active metabolite of Erdosteine - Met I - is formed by the opening of the thiolactone ring with formation of a free thiol (SH) group.

ched a rate comparable to that of healthy non-smokers in 37.5% of patients in the Erdosteine group⁵ (Figure 4).

Anti-oxidant activity

The direct free-radical scavenging activity of Erdosteine, Met I, NAC, S-carboxymethylcysteine (S-CMC), and Ambroxol has been examined in vitro by determining their effects on the luminol-dependent chemiluminescence (LDCL)^{6,7}. (Figure 5). The LDCL of human neutrophils was statistically significantly inhibited by Met I, from a concentration of 100 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.05$). This value was found to be similar to that obtained by reduced glutathione (GSH) under the same test conditions. All other tested molecules were found to be inactive at this concentration.

Erdosteine confirmed to affect

Figure 3. Mean sputum viscosity before and after treatment with Erdosteine or placebo ($p < 0.001$ vs baseline)³.

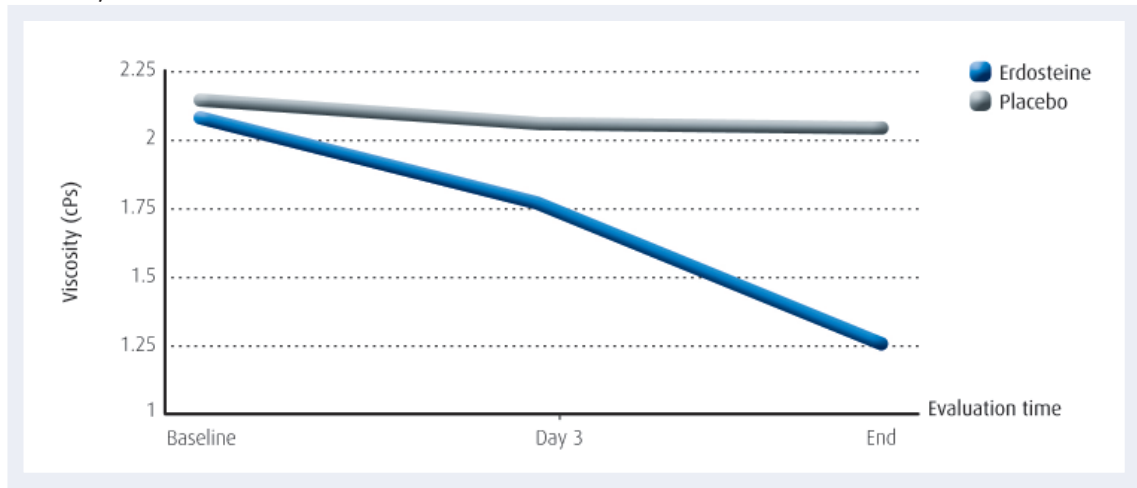
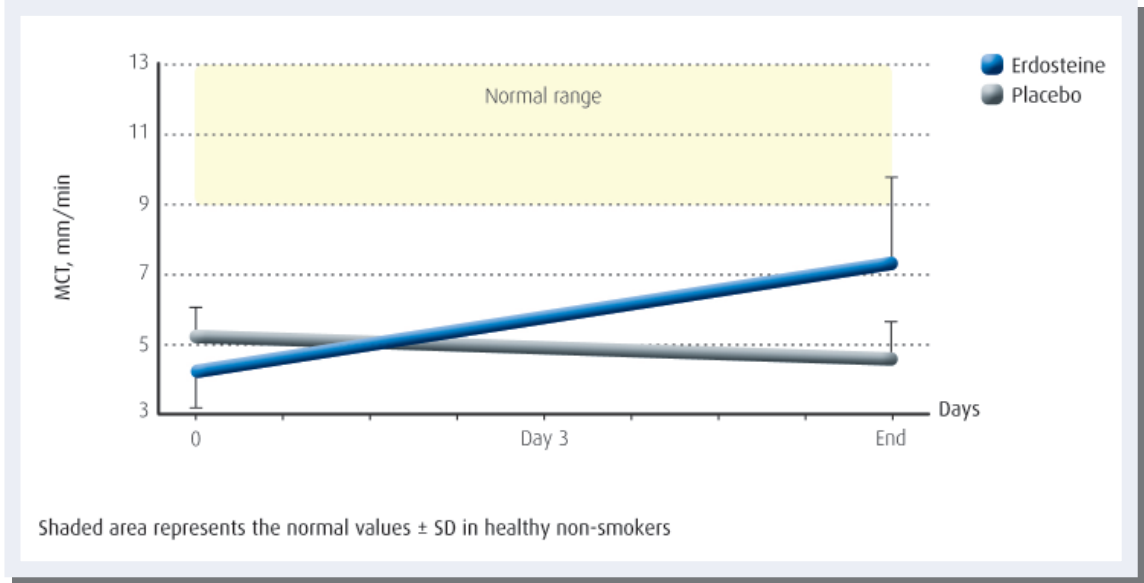


Figure 4. Mean values (\pm SD) of mucociliary transport (MCT) before and after treatment with Erdosteine or placebo ($p < 0.01$)⁵.



substantially ROS in peripheral blood: the effect confirmed rapid in onset and proved of maximal extent following a 4-day treatment, while the effect of placebo was absolutely negligible at any time⁷.

Furthermore, the reduction in ROS levels observed in the Erdosteine-treated patients is significantly higher at the end of the study (Figure 5)⁷.

Polymorphonuclear neutrophils (PMNs) can generate superoxide anions and nitric oxide (NO), which reacting can produce peroxy-nitrite anions (ONOO⁻), a potent and potentially toxic oxidant. Also in this case, Met I showed a marked inhibition of the ROS peroxy-nitrite anions⁸.

A study investigated the possible synergistic effect of Bude-

sonide and Met I on the production of harmful oxidants such as peroxy-nitrites. Chemiluminescence generation during stimulated respiratory bursts of human neutrophils was measured as a marker of ROS production⁹. When the two drugs were combined, there was a greater significant decrease in luminol-amplified chemiluminescence (LACL), indicating a synergistic

Figure 5. Free radical scavenging measured in vitro and vivo^{6,7}. Mean integral of luminal-dependent chemiluminescence (LDCL \pm SD) of human neutrophils, induced by PMA, associated with Met 1 ($*p < 0.05$ vs control) (A). ROS changes measured in Erdosteine and the placebo group of subjects at the different experimental times ($*p < 0.01$ vs placebo) (B).

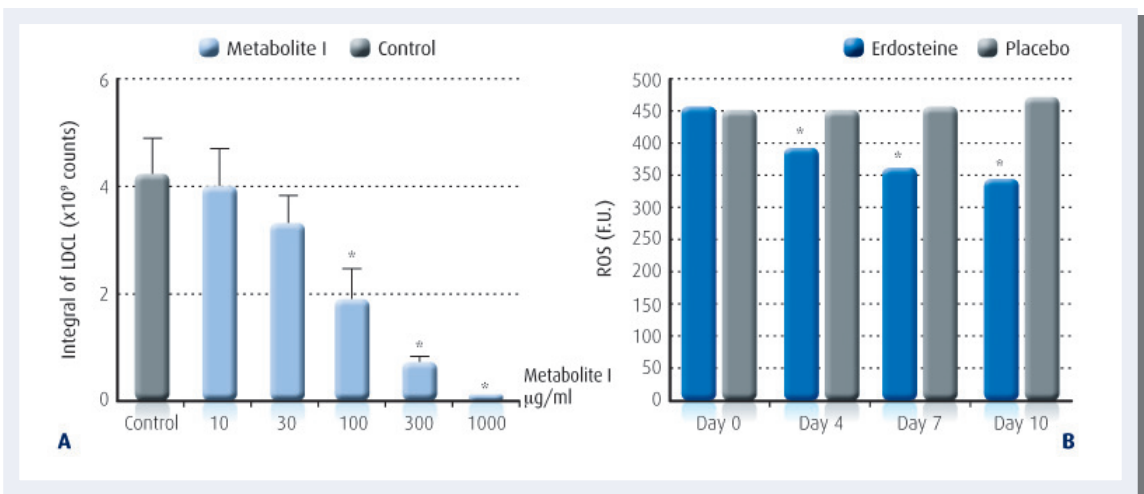
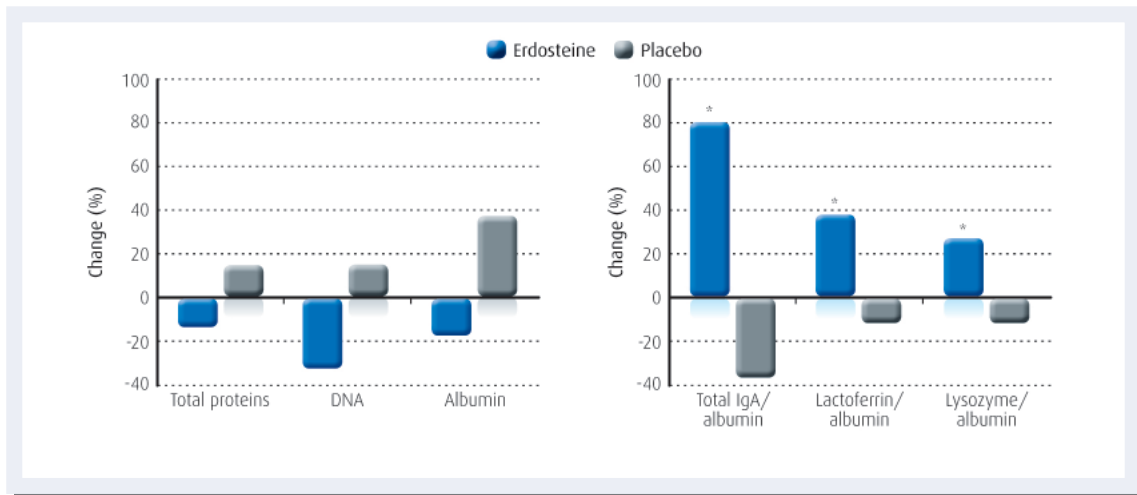


Figure 6. Change in various biochemical properties of sputum after treatment with Erdosteine and placebo ($p \leq 0.05$)⁴.



anti-oxidant effect of the two combined drugs, this is of interest for counteracting the airways phlogosis involved in many respiratory diseases.

Erdosteine increases the levels of GSH in plasma and in Broncho-Alveolar Lavage (BAL) fluid. A pilot study in 10 chronic bronchitis patients, showed that levels of GSH increase in the plasma after Erdosteine administration, and are still higher than at baseline after 12 hours, thus maintaining long-term GSH values and related antioxidant activity¹⁰.

In a study with NAC and Erdosteine in chronic bronchitis patients comparing their effect on plasma levels and BAL Fluid levels of GSH¹¹ the results were in favor of Erdosteine, showing a higher increase in plasma and BAL fluid levels of GSH compared with NAC.

Bronchial anti-inflammatory activity

A placebo-controlled study in patients with clinically stable CB/COPD has shown the effects of Erdosteine on bron-

chial inflammatory markers⁴.

A subsequent double-blind, placebo-controlled, study conducted in 20 current smokers with mild COPD, showed a significant reduction compared to placebo for ROS and Interleukin 8 (IL-8)⁷ (Figure 6,7).

The EQUALIFE study, a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study, was designed to assess the effectiveness of long-term treatment with Erdosteine in patients with moderate COPD. In the study 155 patients received oral Erdoste-

Figure 7. IL-8 and e-NO change measured in the Erdosteine and the placebo group of subject at the different experimental times ($*p < 0.01$)⁷.

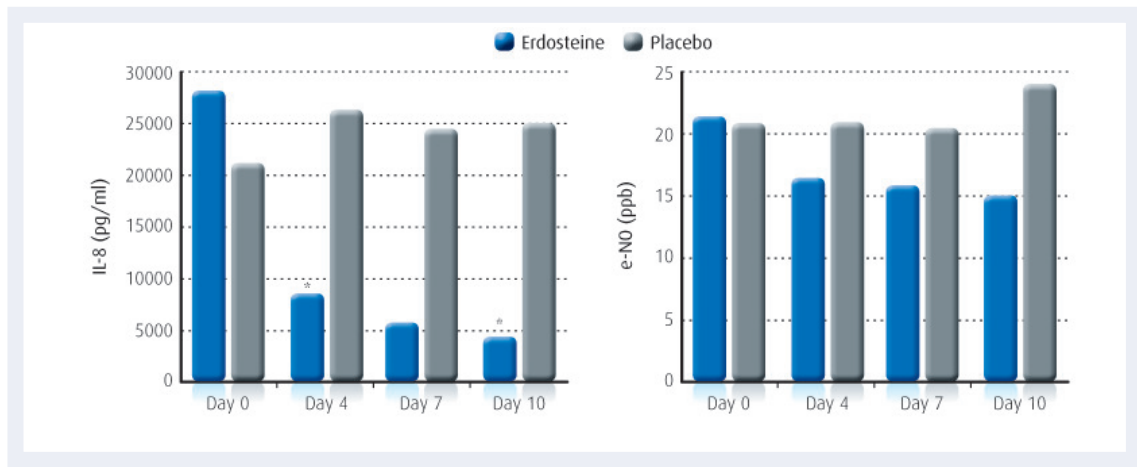
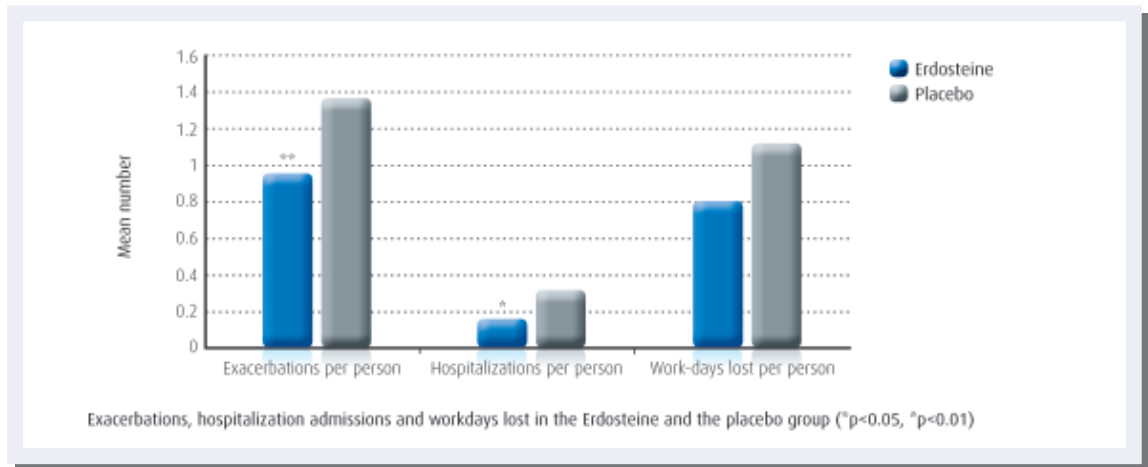


Figure 8. Effects of Erdosteine on patients with COPD¹³.

ne, 300 mg bid, or placebo for 8 months during the winter season to evaluate the effect of treatments on exacerbation rates, hospitalization, lung function and quality of life, assessed using the Short Form 36 and the St. George's Respiratory Questionnaire.

A pharmaco-economic analysis was also conducted to compare the two treatments. 124 patients completed the study with Erdosteine (n=63) or placebo (n=61).

The group of COPD patients who received 8 months of continuous treatment with Erdosteine had significantly fewer exacerbations and spent fewer days in hospital than patients receiving

placebo. Patients in the Erdosteine group also showed a significant improvement in health-related quality of life. At the end of the treatment period, there was a better performance in the 6-Minute Walk Test (6MWT) and a better lung function (FEV1) in patients treated with Erdosteine. The mean total COPD-related disease costs (direct medical, direct non-medical, and workdays lost) per patient were lower (-30%) in the Erdosteine group than in the placebo group over the study period. The results indicate that 8 months of treatment with Erdosteine is effective in reducing exacerbations and hospitalization rates and in improving health status^{12,13} (Figure 8).

Three new scientific evidence have recently proved the pronounced anti-inflammatory activity of Erdosteine.

The first evidence is related to a multicenter pilot post-authorization study performed in the Czech Republic that was presented first at the 24th Congress of the European Rhinologic Society in Toulouse, France, in June 2012.

This study shows that Erdosteine (600 mg/die) either alone or

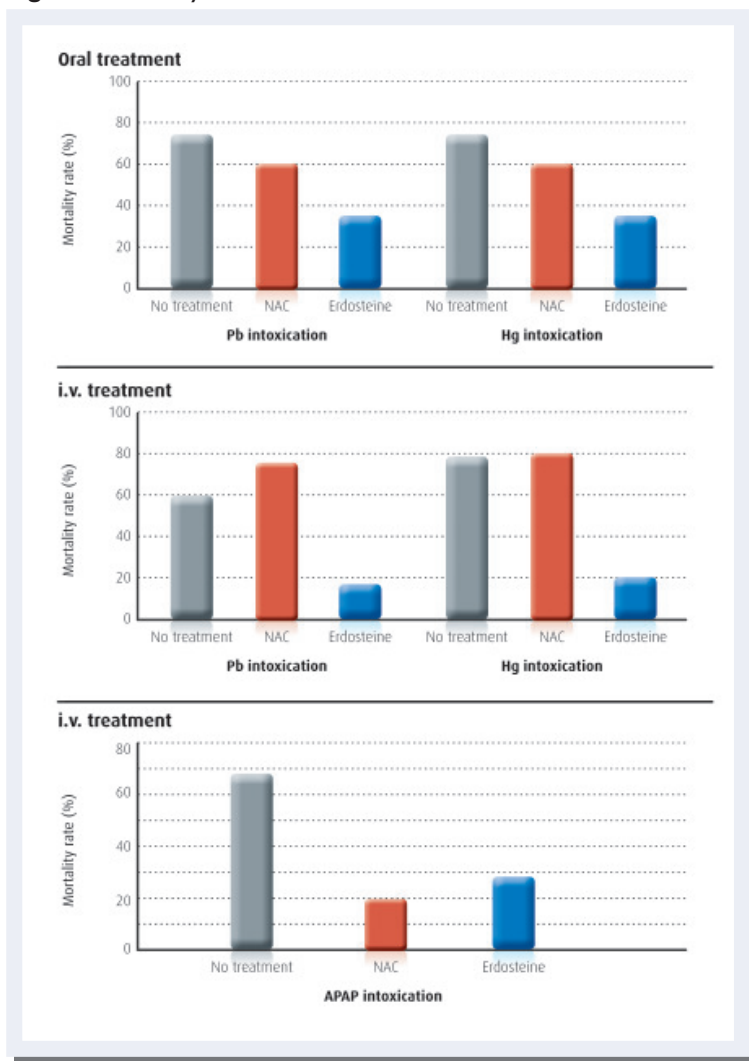
in combination with topical steroids significantly shrinks the size of nasal polyps as well as reduces subjective complaints of the patients with chronic rhinosinusitis after 3 months of treatment¹⁸.

Surprisingly, Erdosteine alone shows an activity comparable to the steroids. This result has a great potential and should be confirmed by further in vitro and in vivo studies.

A second evidence comes from a recent international patent granted to Erdosteine where this drug has shown in animal pharmacology a superior efficacy compared to NAC in the prevention of mortality in acute lead or mercury intoxication and the activity of NAC in paracetamol intoxication¹⁹ (Figure 9).

These models have proven an important organ protection from toxicity that could be highly beneficial in COPD level 4 patients in which are present high levels of ROS and often concomitant other pathologies. The third evidence indirectly confirms this organ protection effect of Erdosteine in COPD patients. Indeed in 2011 has been published a study showing a cells membrane protection

Erdosteine induced a reduction of the exacerbation frequency and hospitalisation days. COPD patients treated with Erdosteine experienced a significant improvement in quality of life. Erdosteine is likely to provide an important contribution to the therapy of patients with symptomatic COPD.

Figure 9. Efficacy of Erdosteine vs NAC¹⁹.

from inflammation performed by Erdosteine in moderate COPD patients²⁰.

All these recent findings confirm that Erdosteine can play an important role as antiinflammatory agent.

Synergism with antibiotics

An international, controlled study (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study) was conducted on 237 patients with exacerbations of COPD with the aim of showing the synergistic effect of

Erdosteine with the antibiotic (group 1 = Erdosteine + Amoxicillin 500 mg tid; group 2 = placebo + Amoxicillin 500 mg tid)⁹.

Overall, the clinical response as defined by the GCA (Global Clinical Assessment, comprising sputum appearance and viscosity, expectoration difficulty, catarrh, cough, dyspnoea intensity) was reported to be more favorable and earlier in onset for the Erdosteine group with respect to the placebo group. Statistically significant improvements vs Amoxicillin monotherapy in GCA parameters occur-

red after 3-4 days (reduction of 31% vs 22%, respectively) and at treatment end (reduction of 60% vs 40%, respectively at day 7) in the Erdosteine group. Each of the individual components of the CGA also showed a significantly higher improvement. The overall physician and patient judgment of efficacy was in favor of the combination.

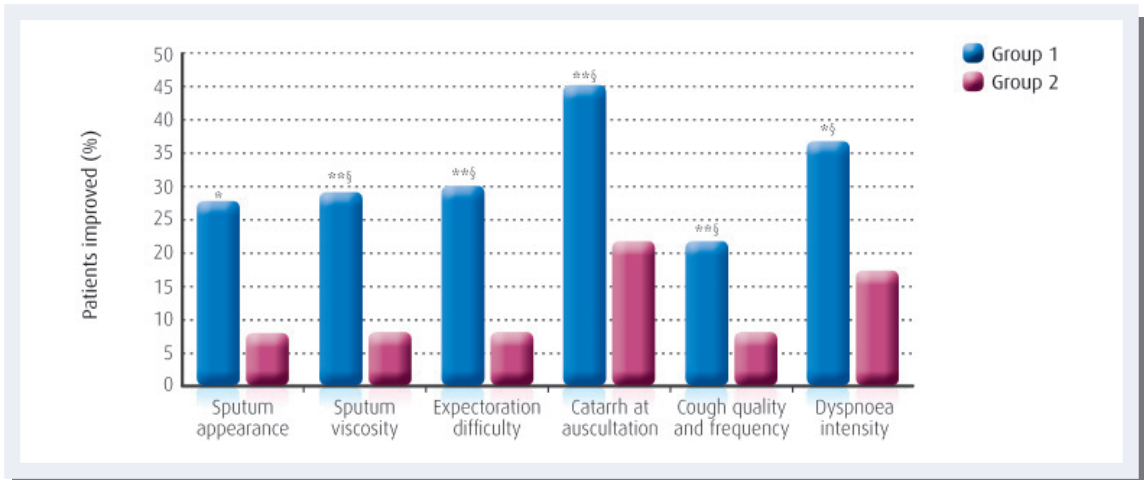
The safety profile of Amoxicillin + Erdosteine was comparable to that of Amoxicillin alone. This study clearly indicates that the clinical picture of infective exacerbations in COPD is modified earlier and to a greater degree by the synergistic activity of Erdosteine and the antibiotic without increasing side effects⁹ (Figure 10).

A multicenter, randomized, double-blind clinical study versus placebo was conducted in 200 patients with acute exacerbations of chronic bronchitis¹⁴. All patients received Ciprofloxacin 500 mg bid and were randomized to Erdosteine or placebo for 7 days. The primary efficacy assessment was a Global Efficacy Index (GEI) consisting of the scores of six parameters (sputum viscosity and appearance, difficulty in expectoration, abnormalities at auscultation, cough and dyspnoea).

The Erdosteine group experienced a significantly greater reduction of the GEI at days 3 and 7 compared with the group treated with Ciprofloxacin and placebo. Erdosteine also significantly reduced the 24-hour sputum volume.

Erdosteine improves the efficacy of antibiotic therapy in the treatment of infective exacerbation of COPD.

Figure 10. Improvement of various clinical parameters after treatment with Amoxycillin plus Erdosteine (group 1) or Amoxicillin plus placebo (group 2)⁹ (*p<0.02 at days 2-3; **p<0.01 at days 3-4; §p<0.01 at days 8-11).



The synergism with antibiotics has been also confirmed in gastroenterological application. In a prospective, double blind, randomized, placebo controlled study made on 196 patients for the eradication of helicobacter pylori, Erdosteine was added to the standard therapy based on pantoprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin. The conclusion was that “Erdosteine significantly increased the success rate of *H. Pylori* eradication treatment consequently

we conclude that this agent is an efficient adjuvant therapy that could be used in the first line triple *H. Pylori* eradication regimen”¹⁵ (Figure 11).

Tolerability

Erdosteine is characterized by a placebo like safety profile. More than 2,000 patients have been treated with Erdosteine in clinical studies at doses ranging from 600 to 1,200 mg for a treatment duration from 7

days to 8 months. There were no differences between Erdosteine and placebo in any of the side effect categories: GI, CV, cutaneous and general reactions. The rate of GI side effects of Erdosteine was 3 times lower than that found in patients treated with other mucolytics¹⁶.

A study performed in patients undergoing gastroscopy for pre-existing gastric complaints showed that Erdosteine did not cause any worsening of symptoms, no occurrence of new symptoms or new biological findings¹⁷. The favorable tolerability profile of Erdosteine is likely to be explained by the presence of blocked sulphhydryl groups released only after metabolism of Erdosteine to Met I. This process occurs, not in the stomach, but when passing into the bowel or after absorption. Specific trials of Erdosteine in geriatric subjects and in patients with mild renal or hepatic failure did not show an impact on adverse reaction rates (Figure 12).

In conclusion due to its multiple mechanism of actions,

Figure 11. Eradication rates of the treatment groups according the PP analysis¹⁵.

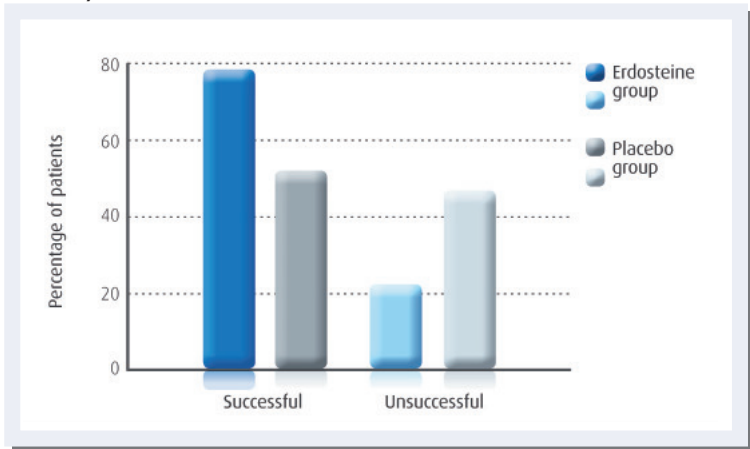
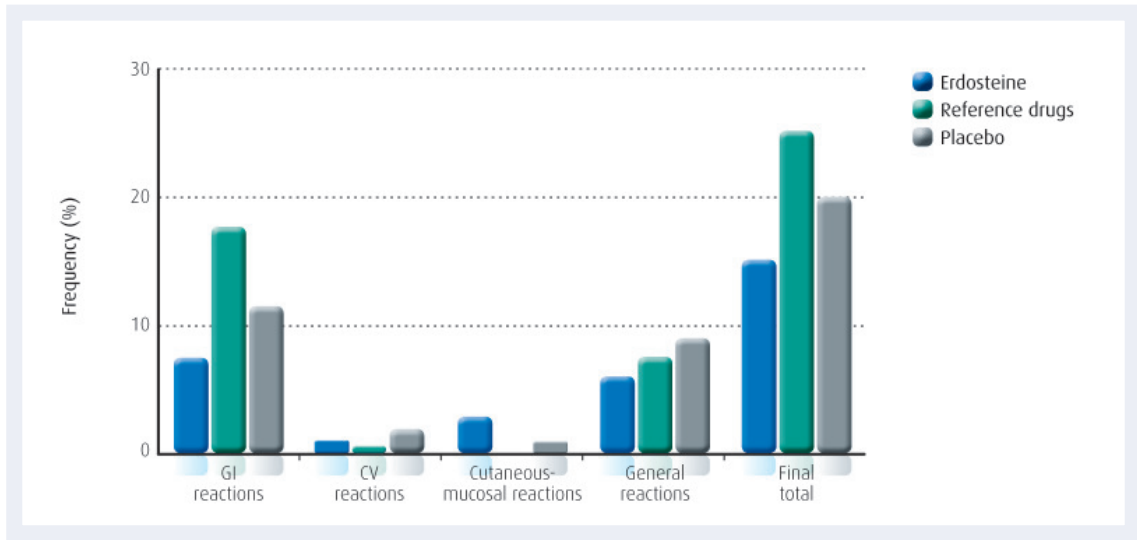


Figure 12. Frequency of adverse reactions with Erdosteine, reference drugs and placebo¹⁶. (CV=cardiovascular; GI=gastrointestinal).



Erdosteine can be considered one of the most interesting thiol in long term treatment of COPD and its exacerbations.

The new findings confirm the potential of this molecule to exceed the PEACE study results and they open an additio-

nal space for clinical research to treat patients with resistant infections or comorbidity associated to COPD. **TJM**

References

1. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9470):1552-1560.
2. Zheng J-P, Kang J, Huang S-G, *et al.* Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371:2013-2018.
3. Busin S, Clerici R, Nitti F. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. *Medical Praxis* 1991; 12:197-205.
4. Marchioni CF, Moretti M, Muratori M, *et al.* Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung* 1990; 168:285-293.
5. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A, *et al.* Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58:91-94.
6. Miyake K, Kaise T, Hosoe H, *et al.* The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res* 1999; 48:205-209.
7. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, *et al.* Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21:304-308.
8. Dal Sasso M, Culici M, Bianchi T, *et al.* Inhibitory effects of metabolite 1 of erdosteine on the generation of nitric oxide and peroxynitride chemiluminescence by human neutrophils. *Pharmacology* 2004; 71:120-127.
9. Dal Sasso M, Culici M, Guffanti EE, *et al.* A combination of budesonide and the SH-metabolite I of erdosteine acts synergistically in reducing chemiluminescence during human neutrophil respiratory burst. *Pharmacology* 2005; 74:127-134.
10. Mancini C, *et al.* Pilot study on erdosteine activity on reduced glutathione (GSH) plasmatic levels in correlation with levels of the mother compound and main metabolite (N-thiodiglycolylhomocysteine). 4th Eur Congress of Pharmaceutical Sciences. 1998; Milano (Italy): abstract.
11. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy* 2001; 47:208-214.
12. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, *et al.* The effect of long-term treatment with erdosteine on COPD: the EQUALIFE study. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30:143-152.
13. Fioretti M, Bandiera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitis patients with erdosteine. *Medical Praxis*. 1991; 12:219-227.

14. **Mohanty KC, Polu JM, Taytard A, *et al.*** Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbations of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J Clin Res* 2001; 4:35-39.
15. **Abut E, Ya'ar B, Güveli H, *et al.*** Effect of the mucolytic Erdosteine on the success rate of PPI-based first line triple therapy for *Helicobacter Pylori* eradication: a prospective, double blind, randomized, placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:677-683.
16. **Moretti M.** Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med* 2007; 1:307-316.
17. **De Giovanni L, Fregnan GB, Rabitti C, *et al.*** Lack of gastric adverse effects in rats and men. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29:269-273.
18. **Hoza J, *et al.*** Erdosteine has an effect in the treatment of chronic rhinosinusitis: a pilot study. Poster and abstract, 24th Congress of the European Rhinologic Society, Toulouse, June 17-21, 2012.
19. **Peretto M, Voicu V.** Rafifirm S.rL. International Patent.
20. **Dal Negro RW, Visconti M, Tognella S, *et al.*** Erdosteine effects eicosanoid production in COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49:41-45.

Multicentre, open label study to evaluate the efficacy and tolerability of a gel (Elastolabo®) for the reduction of the incidence of perineal traumas during labour and related complications in the postpartum period

Summary

The perineal massage is a particular massage technique, widely documented in literature, that allows to prepare the perineal tissues for delivery, increasing elasticity and reducing resistance during distension. The purpose of this multicentre, open-label study, was to evaluate the efficacy and tolerability of Elastolabo® in the reduction of the incidence of perineal traumas during labour and of related complications in the postpartum period. The ingredients of the formulation have a specific elastic, soothing and lubricating action that allows the improvement of elasticity and the extensibility of the perineal skin and muscles in pregnant women, when combined with a perineal massage, potentially reducing the risk of perineal traumas during delivery and of related complications during the postpartum period. The primary end point was the reduction in the percentage of episiotomies/lacerations during labour, following Elastolabo® application. 118 primiparae (aged 18 to 35 years) were enrolled and, of these, 95 were evaluable for the primary endpoint. Elastolabo® was administered at the dosage of 1 application per day, starting from the 32nd week of pregnancy until delivery. Three examinations were scheduled: day 0, after 28 days, and before delivery. Elastolabo® was able to increase significantly ($p < 0.001$) the perineal tissue extensibility and elasticity and was effective in the prevention of episiotomies, decreasing statistically the episiotomies incidence rate in comparison to epidemiological data recorded in the northern and central Italy ($p < 0.01$). Elastolabo® was judged positively by the investigators and the participating women in terms of efficacy, tolerability and acceptability.

Reggiardo G, Fasani R, Mignini F. Multicentre, open label study to evaluate the efficacy and tolerability of a gel (Elastolabo®) for the reduction of the incidence of perineal traumas during labour and related complications in the postpartum period. *Trends Med* 2012; 12(3):143-149.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Giorgio Reggiardo, Roberto Fasani, Fiorenzo Mignini

Clinical Research Unit
School of Pharmacy and Health Products
University of Camerino, Italy

Key words:

**perineal
trauma(s)
perineal massage
labour
episiotomy**

 **Fiorenzo Mignini**

School of Pharmacy and Health Products
College of Pharmacology, University of Camerino
Via Gentile III da Varano 9
62032 Camerino (MC)
e-mail: fiorenzo.mignini@unicam.it

Introduction

Episiotomy is a surgical incision of the vulvar ring, carried on with special rounded off and blunted scissors that is performed in order to facilitate the delivery of the baby and to avoid perineal lacerations. The incision includes three to five external stitches on the skin as well as internal ones for the deeper layers: vaginal mucosa and muscles¹. Over the past 20 years, evidence supporting the restrictive use of episiotomy has been discussed. International acceptance of this approach to perineal management can be seen in policy statements and clinical practice recommendations issued by many prominent public health and professional bodies. The World Health Organization recommends that episiotomy be used only for select indications². Perineal traumas are a frequent complication of delivery³. This is a very serious problem affecting millions of women undergoing a regular vaginal delivery all over the world¹.

During pregnancy, there are changes in the genital anatomophysiology that prepare the structures of the delivery canal. Tissues become gradually softer and more elastic. Perineal muscles, on the other hand, are not as “prepared” as other tissues and tend to sustain most of the damage during delivery. Recently, the acquisition of better knowledge in the anatomical, physiological and pathological areas regarding the pelvic floor, has shown that subclinical damages associated with the delivery, can have debilitating consequences. They, in fact, cause long- and short-term maternal morbidity, lacerations, urinal and faecal incontinence, infections, dyspareunia, persistent perineal pain and have a negative impact on the quality of life, self-esteem and sexuality of new mothers^{4,6}. Up to 50% of women that give birth suffer damage to the pelvic support structures, 10-20% of which need medical treatment for the symptoms^{1,7,8}. Episiotomy is performed on a routine basis in up to 40-80% of deliveries, especially if the women are primiparae, with the aim to reduce lacerations¹. Of those women that have perineal tears about 2/3 have second degree tears and 1/3 first degree tears. Third degree tears have been reported in 3-4% of women^{17,18}. The perineal massage is a particular massage technique, widely documented in literature, that allows to prepare the perineal tissues for delivery, increasing elasticity and reducing resistance during distension. The method, being absolutely natural, has no contraindications or side effects. The massage is performed daily, starting usually from the beginning of the eighth month until the moment of delivery⁹⁻¹³. The Authors concluded that perineal massage during pregnancy, is an effective approach to increase the possibilities of a delivery with the perineum intact, with a protective effect against the number of spontaneous lacerations, particularly in women at their first vaginal delivery. A study published in *Lancet* reports that 80% of women in a group sample, would repeat the perineal massage in future pregnancies and 90% stated that they would suggest it to other pregnant women¹⁴. Elastolabo® is a class IIa medical product, composed mainly of Elastocel® (lysine carboxymethyl cysteinate), paraffin, sweet almond-oil. Due to the elastic, soothing and lubricating characteristics of its constituents, Elastolabo® increases the elasticity of muscles and tissues of the pelvic floor during perineal massage and potentially reduces the risk of perineal traumas during delivery and relating complications during the postpartum period.

In addition to the benefits of sweet almond oil and vitamin E as established in standard massage products Elastolabo® also contains carboxymethylcysteine (Elastocel®) which has an effect on both the extensibility phase and on the phase of elastic return of the tissues.

The technical and safety data on file, have shown that the product, under the anticipated conditions of the intended use, presents no risks to the users. It is characterized, in fact, by a very low oral and cutaneous toxicity and, under regular conditions of use; it should not be hazardous to health. The product has also been known to have a capacity for self-preservation thank to its mainly lipidic composition that does not offer an ideal culture medium for proliferation of microorganisms.

Subjects and Methods

One hundred-eighteen (118) primiparae pregnant women, aged 18 to 35 years, with regular pregnancy, were enrolled after providing written informed consent. The study was an open-label, single-arm, multicentre GCP trial, which was aimed at assessing the efficacy and tolerability of Elastolabo® (a vaginal gel containing Elastocel® (lysine carboxymethyl cysteinate), sweet almond-oil, citric acid, ascorbyl palmitate, tocopherol, lecithin, white soft paraffin, hydrogenated castor oil, vaselin, manufactured by Sinerga s.r.l., via Pitagora 11, 20016 – Pero – Milano – Italia).

The perineal massage is a particular massage technique, widely documented in literature, that allows the perineal tissues to prepare for delivery, increasing elasticity and reducing resistance during distension, resulting in the reduction of the number of episiotomies, during labour in women, at their first pregnancy and with a normal course of pregnancy, compared with epidemiological data coming from Istituto Superiore di Sanità^{15,16}. The main exclusion criteria were: genital and/or fetal abnormalities, presence of vulvovaginal infections and any vaginal medications administered 15 days before the enrolment. The application period lasted from the 32nd week (beginning of the 8th month) of pregnancy to labour, for a total of about 8 weeks.

Assessment of efficacy and safety were performed at baseline (day 0), after day 28 (visit 1) and at delivery (visit 2). A diary was filled in daily by the subjects until the end of the application. The follow-up period duration was 4 weeks.

Before any application, using a special ruler, the subjects had to apply, on a thigh, two stripes of

gel 7 cm (seven) in length that were the equivalent of 4g of gel followed by a perineal massage, performed throughout the trial every day for 10 minutes, moistening the area with the product under study, performing circular movements with the thumb on *labia minora* and on *labia majora* and on the perineal area in order to increase blood circulation and perineal sensitivity. The massage was continued by the patient inserting the thumbs or fingers, 2 to 3 cm into the vagina and stretching the vagina down, gently, towards the anus. Massage continued using a “U-shaped” movement around the inside of the patients vagina stretching the tissue upwards and outwards.

The primary end point was the reduction in the percentage of episiotomies/lacerations during labour, following medical product application compared with epidemiological data recorded in northern and central Italy. Episiotomies and the degree of the vaginal tears were judged according to Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (first degree tear: injury to perineal skin only; second degree tear: involvement of the perineal muscles only; third degree tear: injury to the perineum, involving partial or complete disruption of the anal sphincter complex (external [EAS] and internal [IAS]); fourth degree tear: involvement of anal sphincter and rectal mucosa)¹ Secondary efficacy/tolerability criteria were: gynaecological examination, extensibility of perineal

tissues, elasticity of perineal tissues, investigator's judgement of efficacy, investigator's judgement of tolerability, patients' judgement of acceptability and related complications in the postpartum period.

The extensibility of perineal tissues and elastic return of perineal tissues were evaluated by the investigator at baseline, after 28 day and at delivery using a validated Visual Analogue Scale (VAS). The VAS was represented by a notched 10-cm long line. An extremity (0) indicated the complete absence of extensibility of the tissues (or the complete absence of elastic return of the tissues), while the other extremity (10) represented the maximum extensibility of the tissues (or the maximum elastic return of the tissues). The distance measured in millimetres, starting from the extremity that indicated absence (zero) of the clinical parameter, represented the measure of the particular modality to quantify.

The VAS Scale score was tested by the analysis of the variance (ANOVA) for repeated measures. For the other study variables, appropriate parametric and non-parametric tests were used. The statistical significance level was prearranged at 5% ($\alpha=0.05$). All statistical tests were two-tailed.

Results

A total of 118 pregnant women fulfilling the inclusion-exclusion criteria, were included in the trial. The demographic characteristics are summarized in Table 1.

Only one patient presented an abnormality during vulva inspection at baseline, whereas the others gynaecological parameters were normal. Table 2 reports the baseline VAS scoring refer-

Table 1. Baseline demographic characteristics of the intention to treat population (N = 118).

| Characteristics | |
|--------------------|---------------|
| Age (years) | |
| N | 118 |
| Mean (SD) | 30.0 (3.54) |
| Median | 30.8 |
| Min, Max | 20.1 - 35.4 |
| Height (cm) | |
| N | 118 |
| Mean (SD) | 165.8 (5.84) |
| Median | 166.5 |
| Min, Max | 150.0 - 185.0 |
| Weight (Kg) | |
| N | 118 |
| Mean (SD) | 69.4 (9.84) |
| Median | 67.0 |
| Min, Max | 48.5 - 104.8 |

Table 2. Baseline VAS Scoring.

| Perineal tissue extensibility | |
|-------------------------------|------------|
| N | 118 |
| Mean (SD) | 4.9 (1.13) |
| Median | 5.0 |
| Min, Max | 2.0 - 8.9 |
| Perineal tissue elasticity | |
| N | 118 |
| Mean (SD) | 4.9 (1.09) |
| Median | 5.0 |
| Min, Max | 2.0 - 9.0 |

Table 3. Efficacy analysis: number (%) of episiotomies and vaginal tears.

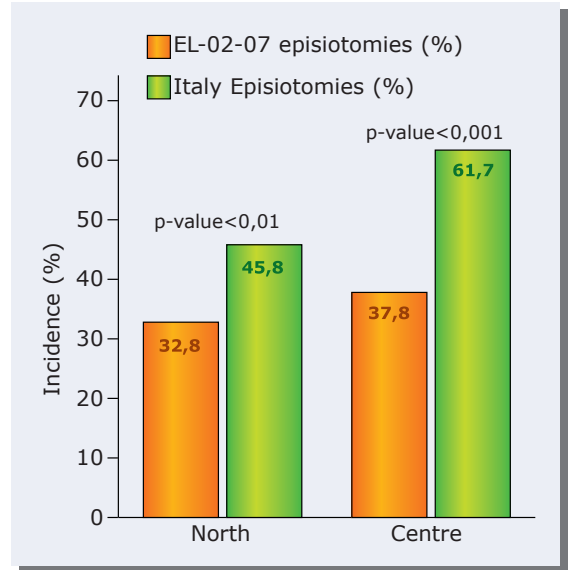
| | n | % |
|---------------------------------|----|------|
| Episiotomies | 33 | 34.7 |
| Absence of vaginal tears | 14 | 14.7 |
| Vaginal tears: | 48 | 50.5 |
| I degree | 32 | 33.7 |
| II degree | 16 | 16.8 |
| III degree | 0 | 0.0 |
| IV degree | 0 | 0.0 |

ring to the extensibility and elasticity of the perineal tissue evaluated by the investigator.

Table 3 summarizes the data of Elastolabo® gel efficacy. Out of 118 women enrolled in the study, 95 (80.5%) were evaluable for the primary endpoint on ITT population, defined as all women, who performed at least one massage and had a vaginal delivery. The calculation was performed on 95 (80.5%) women since 22 (18.6%) underwent cesarean section and one (0.9%) was withdrawn from the study due to lack of compliance. The table shows the number of episiotomies, vaginal tears, grouped by degree.

The incidence of episiotomies in this study population was compared with statistical data on women living in northern and central Italy. Both in northern (32.8% vs. 45.8, $p < 0.01$) and central Italy (37.8% vs. 61.8%, $p < 0.001$), the rate of episiotomies in women, using Elastolabo® gel

Figure 1. Incidence of episiotomies in Elasto-Labo gel study population in comparison with women living in northern and central Italy.



before labour was significantly reduced (Figure 1). Of those women that had a perineal tear the majority (66.7%) had a first-degree tear and only 33.3% had a second-degree tear. No woman had third- or fourth-degree tears.

The Perineal Tissues Extensibility and the Perineal Tissues Elasticity improved throughout the massage period with both measures showing statistically significant improvement ($p < 0.001$) from baseline at delivery after 8 weeks of daily application (Figure 2).

Figure 2. Perineal Tissues Extensibility (VAS scale) (A) and Perineal Tissues Elasticity (VAS scale) (B) by study visit (ITT; N=118).

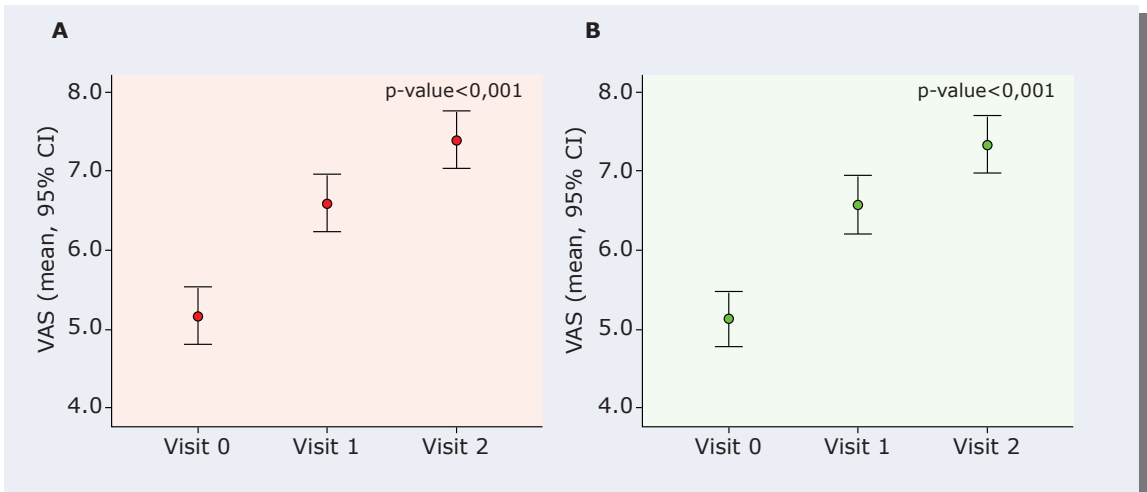
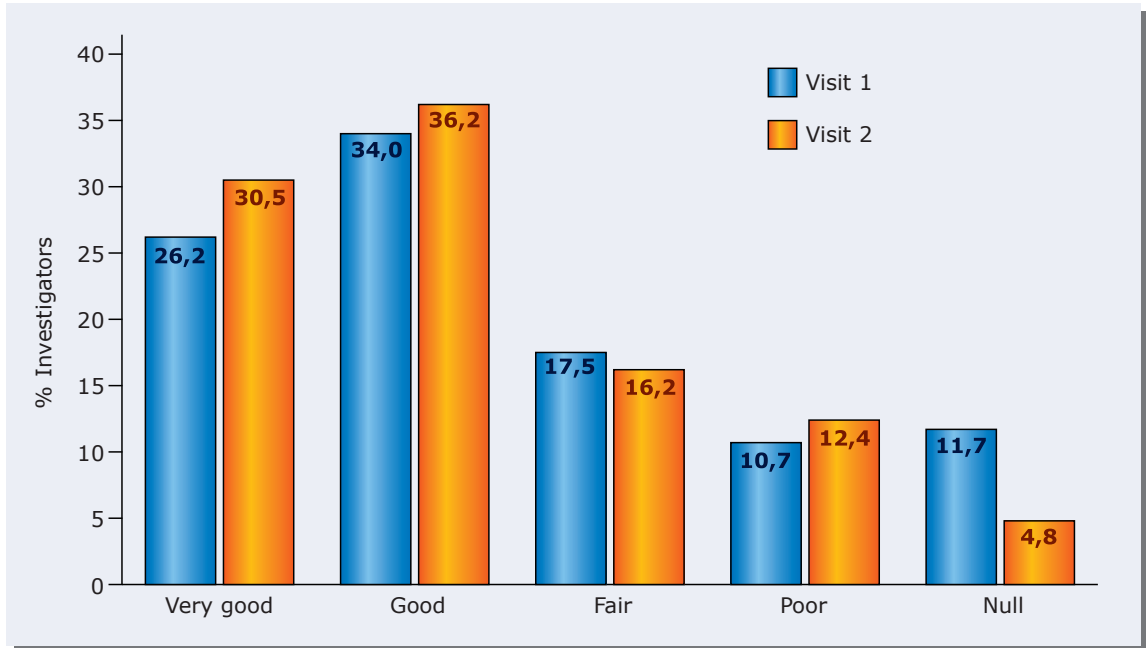


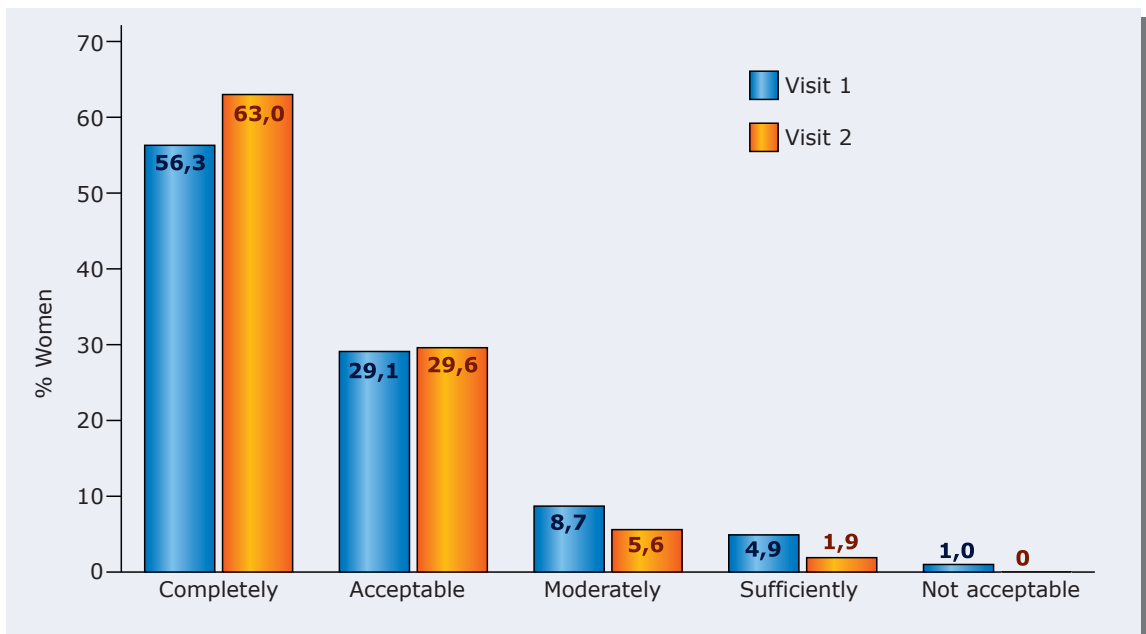
Figure 3. Efficacy according to investigators' judgements (ITT; N=118); Visit 1 vs Visit 2.



Elastolabo® gel was judged positively by the investigators and by patients in terms of efficacy, tolerability and acceptability. According to the investigators' judgements regarding efficacy at Visit 1, the treatment was considered "good" or "very good" in 60.2% of cases. These percentages showed a slight further increase at Visit 2 (66.7%) which did not reach statistical significance (Figure 3).

At visit 1, nearly 50% of patients expressed an opinion of "very good" regarding tolerability, and the remainder, judged the treatment as "good". Finally, the massage with Elastolabo® gel was considered "Completely Acceptable" or "Acceptable" by the patients in 85.4% at visit 1, with a significant increase to 92.6% at delivery ($p < 0.034$ at the Wilcoxon Test) (Figure 4).

Figure 4. Acceptability according to patients' judgements (ITT; N=118); Visit 1 vs Visit 2.



In summary, this study showed that Elastolabo® is a safe, effective and well-tolerated medical product. Statistically significant improvements compared to baseline were seen at delivery for incidence of episiotomy ($p < 0.01$ for Northern Italy, $p < 0.001$ for central Italy), for Perineal Tissues Extensibility ($p < 0.001$) and Perineal Tissues Elasticity ($p < 0.001$).

Only 2 (1.7%) patients reported a probably related Adverse Event to the product under study (irritation and feeling of discomfort, intolerable vulvar itch). One (0.8%) Serious Adverse Event (SAE) considered not related to the product under study, was recorded (haematoma postpartum). The application was interrupted in only 3 (2.5%) patients. 92.6% of patients considered Elastolabo® “Completely Acceptable” or “Acceptable”.

Discussion and Conclusion

Perineal trauma, following vaginal birth, can be associated with significant short-term and long-term morbidity. Although agreement about restricting the use of episiotomy is generally growing, no such consensus has emerged as to what is the optimal mode to reduce the episiotomy rate.

Perineal massage reduces the likelihood of perineal trauma (mainly episiotomies) and the reporting of ongoing perineal pain, and it is generally well accepted by women.

Elastolabo® gel is a class IIa medical product, composed mainly of Elastocell® (lysine carbonylmethyl cysteinate), vitamin E and sweet almond-oil, well-known compounds with elastic, soothing and lubricating properties. The experiment has confirmed that the active ingredients of Elastolabo® gel were able to statistically improve the elasticity and the extensibility of the perineal skin and muscles in pregnant women.

As direct consequence of the aforementioned data, the results of the present study showed that Elastolabo® gel applied to primipara pregnant women, from the beginning of the eighth month until the moment of delivery, by means of perineal massage, is effective in the prevention of episiotomies, statistically decreasing the episiotomy incidence rate.

Statistically significant improvements compared to baseline were seen at delivery for incidence of episiotomy ($p < 0.01$ for northern Italy, $p < 0.001$ for central Italy), for Perineal Tissues Extensibility ($p < 0.001$) and Perineal Tissues Elasticity ($p < 0.001$). Of those patients that had a perineal tear, the majority (66.7%) had a first-degree tear and only 33.3% had a second-degree tear. This suggests an improvement in contrast with the literature that shows that second-degree tears are the most common tear following standard massage. None of the patients using Elastolabo® had third- or fourth-degree tears.

Moreover, Elastolabo® gel application was well tolerated and well accepted by the patients and by the investigators. In conclusion, the capacity to improve the elasticity and the extensibility of the perineal skin and muscles following Elastolabo® gel application makes a reduction in the episiotomy incidence rate possible and decrease the severity of perineal tears in primipara pregnant women.

We are aware that our study has a few limitations. In fact, a control group was not planned on, also due to the lack of a uniformly accepted reference. The professional who attended the woman in labour was the same one who had monitored her for the entire testing period. Lastly, since not all centres had an archive with historic data on the adoption of episiotomy, it was necessary to compare our data with the national and regional data. We naturally planned on performing a more thorough assessment containing a larger number of parameters in a subsequent future step. **TiM**

References

- 1 Medscape 2012 “Episiotomy” www.medscape.com
- 2 **Graham ID.** Episiotomy rates around the world: an update. *Birth* 2005; 32:219-223.
- 3 **Sharon N.** The impact of changing the approach of performing episiotomy on perineal trauma in primiparous: a comparison between two periods with different episiotomy rates. *Harefuah* 2011; 150:824-828, 877.
- 4 **Eason E, Labrecque M, Wells G, et al.** Preventing perineal trauma during childbirth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2000; 95:464-471.
- 5 **Carroli G, Belizan J.** Episiotomy for vaginal birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
- 6 **Leeman LM.** Sex after childbirth: postpartum sexual function. *Obstet Gynecol* 2012; 119:647-655.
- 7 **Beckmann MM, Garrett AJ.** Antenatal perineal massage for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD005123.
- 8 **Aasheim V.** Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD006672.

- 9 **Shipman MK, Boniface DR, Tefft ME, et al.** Antenatal perineal massage and subsequent perineal outcomes: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:787-791.
- 10 **Davidson K, Jacoby S, Brown MS.** Prenatal perineal massage: preventing lacerations during delivery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29:474-479.
- 11 **Meidan E, Walfisch A, Raz I, et al.** Perineal massage during pregnancy: a prospective controlled trial. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:499-502.
- 12 **Bridget M. Kuehn.** Massage during last weeks of pregnancy reduces episiotomies during delivery. *JAMA* 2006; 295:1361-1362.
- 13 **Vendittelli F, Tabaste JL, Janky E.** Antepartum perineal massage: review of randomized trials. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30:565-571.
- 14 **Johanson R.** Perineal massage for prevention of perineal trauma in childbirth. *Lancet* 2000; 355:250-251.
- 15 **ISTISAN.** Indagine conoscitiva sul percorso nascita. aspetti metodologici e risultati nazionali. Michele Grandolfo. Serena Donati e Angela Giusti. Centro Nazionale di Epidemiologia. Sorveglianza e Promozione della Salute. Istituto Superiore di Sanità (2002).
- 16 **ISTISAN.** Valutazione dell'attività di sostegno ed informazione alle partorienti: indagine nazionale. Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 01/05.
- 17 **Williams FL, du V Florey C, Mires GJ, et al.** Episiotomy and perineal tears in low-risk UK primigravidae. *J Public Health Med* 1998; 20:422-427.
- 18 **Stamp G, Kruzins G, Crowther C.** Perineal massage in labour and prevention of perineal trauma: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322:1277-1280.