



Prof. Ryszard Matusiewicz*, Varsavia

EFFICACIA DI ENGYSTOL IN CASI DI ASMA BRONCHIALE SOTTO TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI

Durante uno studio clinico che verteva sulla ricerca di nuovi metodi terapeutici dell'asma bronchiale attualmente curata con corticosteroidi, è stato effettuato anche uno studio a doppio cieco controllato contro placebo su 40 pazienti affetti da asma. Il 50% di questi pazienti è stato sottoposto a iniezioni sottocutanee (1 fiala di Engystol ogni 5-7 giorni) per un periodo di tempo di 6 mesi. L'altro 50% ha assunto un placebo.

I parametri controllati sono stati: il volume espiratorio massimo (VEM), la capacità vitale forzata (CVF), il volume espiratorio massimo forzato in 1 secondo (VEMS) e altri parametri di laboratorio; inoltre sono stati effettuati diversi tests per controllare il funzionamento dei granulociti. La valutazione dei risultati ha rivelato che con Engystol i valori di questi parametri risultano migliorati ed è stata quindi possibile una riduzione delle dosi di corticosteroidi. Engystol rappresenta perciò un medicinale efficace e privo di effetti collaterali per la terapia dell'asma bronchiale.

Nonostante i grandi progressi raggiunti nella terapia dell'asma bronchiale, per alcuni pazienti è tuttora indispensabile l'assunzione di corticosteroidi, che, soprattutto se somministrati ad alto dosaggio per un lungo periodo di tempo, procurano una serie di pericolose complicazioni (1). Per questo motivo gli studiosi sono sempre alla ricerca di metodi terapeutici meno a rischio.

Nella terapia dell'asma bronchiale, che richiede oggi l'uso di corticosteroidi, avevamo finora impiegato farmaci immunosoppressori (Ciclosporina A) e farmaci immunomodulatori (Levamisol, estratti timici) (2,3,4).

La somministrazione prolungata di Ciclosporina A ha permesso una notevole diminuzione delle dosi di corticosteroidi, tuttavia ulteriori studi hanno dimostrato che questa terapia procura danni renali (5). Attraverso i farmaci immunomodulatori invece è stato possibile solamente ridurre la frequenza di recidive nelle infezioni batteriche e virali, ma non è stato possibile diminuire le dosi di corticosteroidi.

Allo scopo di trovare metodi terapeutici a minor rischio per la cura dell'asma bronchiale, ci è sembrato utile effettuare uno studio clinico su un farmaco omotossicologico composto come Engystol e allo stesso tempo verificare la sua efficacia sulla base di ben determinati parametri immunologici.

* Ospedale universitario Grochow, Dipartimento di Medicina interna, Varsavia.

Questo lavoro ha vinto il Premio Reckeweg 1995.

SCelta DEI PAZIENTI E METODO

Allo studio hanno partecipato 40 pazienti affetti da asma, di età compresa tra 24 e 48 anni (età media 39 anni), che venivano curati con corticosteroidi.

Il 50% dei pazienti era composto da donne di età compresa tra 29 e 37 anni (media 32 anni).

La ricerca si è protratta da giugno a dicembre 1993. La diagnosi di asma si è basata su dati laboratoristici e anamnestici con necessità di una terapia con corticosteroidi protratta e su analisi spirometriche (VEM, CVF e VEMS).

Tutti i pazienti assumevano quotidianamente 4-8 mg di Triamcinolone (Polcortolon, Polfa) da almeno 5 anni e, a causa di questa terapia presentavano molteplici complicazioni: atrofia muscolare, predisposizione agli ematomi, debilitazione, osteoporosi.

In questo studio sono stati inclusi solo i pazienti il cui VEMS (volume di espirazione forzata in un secondo) superava del 50% la normalità e il cui VEM (volume espiratorio massimo) era inferiore all'80% rispetto alla norma.

Le analisi sulla CVF (capacità vitale forzata) e sul VEMS sono state effettuate mediante uno spirometro Eutest-II e i valori del VEM sono stati rilevati mediante un apparecchio Mini-Wright.

Le misurazioni del VEM dovevano essere effettuate dai pazienti al mattino dopo essersi alzati dal letto e i valori ottenuti dovevano essere trascritti su apposite cartelle cliniche.

Sulle stesse cartelle furono inoltre annotate le dosi giornaliere necessarie di corticosteroidi.

Nell'ambito di queste ricerche fu effettuato anche uno studio a doppio cieco che prevedeva la somministrazione di Engystol. I risultati sono stati analizzati solo dopo la conclusione della terapia.

A 20 pazienti fu iniettata una fiala di Engystol ogni 5-7 giorni. Gli altri 20 pazienti ricevettero un placebo.

In aggiunta ai corticosteroidi ed Engystol o placebo, i pazienti ricevettero anche dei preparati a base di metilxantina allo scopo di rendere più fluido il muco.

Nei casi di esacerbazioni fu somministrata tetraciclina.

Prima dell'inizio e dopo la fine dello studio furono effettuate le seguenti analisi: analisi del sangue, analisi delle urine, creatinina del siero, urea, potassio, sodio, calcio, magnesio, glucosio, GPT, GOT, colesterolo e lipidi.

Inoltre in tutti i pazienti, sia prima che dopo lo studio, per controllare la funzionalità dei granulociti, sono state effettuate le seguenti analisi: test in vitro sulla migrazione dei granulociti sec. Clausen (2), analisi in vivo della migrazione sec. Matusiewicz e Brzezinska (4), capacità dei granulociti di riduzione del colorante blu di tetrazolina sec. Park (10) e analisi quantitativa della produzione dei super-ossidi radicalici O_2 mediante granulociti nel sangue periferico sec. Bellavite et al. (1).

IL TEST DI CLAUSEN

Al mezzo di cultura costituito dalla soluzione di Parker fu aggiunto dell'antibiotico e una soluzione contenente l'1% di $NaHCO_3$, che ha portato il mezzo ad un valore del pH di 7,3.

Il mezzo fu poi mescolato con una soluzione di agarosio in uguale quantità e infine aggiunto con siero di cavallo (proveniente dal laboratorio per sieri e vaccini di Varsavia). Il tutto, tenuto liquido a 48°C, fu versato in piastre di Petri e lasciato 30 minuti in frigorifero a 4°C.

Successivamente, nel mezzo divenuto solido, furono fatti 4 pozzetti del diametro di 2,3 mm e questi furono riempiti con i leucociti del sangue periferico del paziente.

Le piastre furono poi lasciate in un incubatore ad aria e CO_2 . Dopo l'eliminazione dell'agarosio con metanolo e la fissazione con formalina (40%), dopo 18 ore, fu calcolato il valore di migrazione dei granulociti utilizzando la formula r^2 .

ANALISI SEC. MATUSIEWICZ E BRZEZINSKA

L'analisi secondo Matusiewicz e Brzezinska fu effettuata in questo modo: furono presi 2 ml di siero di vitello, 2 ml di concentrato di Parker, 5 ml di acqua distillata e 1 ml di bicarbonato di sodio (1%), il tutto fu messo in un contenitore di vetro e riscaldato in acqua a 50°C.

In un secondo contenitore di vetro furono mescolati 150 mg di agarosio con 10 ml di acqua distillata e riscaldati fino a completa dissoluzione dell'agarosio.

Le soluzioni dei due contenitori di vetro furono poi mescolate, il mezzo fu versato mediante una pipetta in piastre e fu lasciato a consolidare. Le piastre erano di vetro, avevano 1 mm di spessore e un diametro di 3 cm.

Dopo che il mezzo si fu solidificato, fu praticato un buco di 2 mm di diametro nel fondo delle piastre.

Le piastre contenenti il mezzo furono poi lasciate in frigorifero per 10 minuti. In seguito fu tolto uno strato di agarosio spesso quanto il fondo della piastra (1 mm), attraverso il buco della piastra stessa, di modo che si ottenne un infossamento che fu riempito con una soluzione salina fisiologica tamponata.

A questo punto la pelle del paziente fu scarificata per una superficie di oltre 0,5 cm² dell'avambraccio, evitando la fuoriuscita di sangue.

Questa superficie fu poi coperta da una delle piastre che fu fissata al braccio con una benda e fu lasciata per 18 ore.

Dopo 18 ore la piastra fu tolta dal braccio e fu coperta con formalina (40%) per 1,5 - 2 ore.

La formalina fu poi versata via e lo strato di agarosio allontanato.

La piastra fu più volte lavata con acqua e lasciata asciugare. Il preparato così ottenuto fu colorato secondo il metodo Papenheim e si poté calcolare il diametro e la superficie del territorio della migrazione cellulare.

IL TEST DI PARKER

Secondo il test di Parker, ai pazienti fu prelevato del sangue dalla vena cubitale anteriore. Ogni ml di sangue fu versato in una vaschetta di plastica e mischiato con 0,1 ml di eparina (50 µg/ml).

Un millilitro di questo sangue eparinizzato fu versato in un'altra vaschetta di plastica e mescolato con una soluzione composta da 0,1 ml di soluzione salina tampinata (pH 7,2) e 0,1 ml di colorante blu di tetrazolina 0,2% (NBT; 2 mg/ml).

Dopo l'essiccamento, il preparato fu incubato per 15 minuti a 37°C e per 15 minuti a temperatura ambiente. Successivamente sui portaoggetti furono fatti degli strisci, che furono asciugati all'aria e colorati secondo il metodo May-Grunwald-Giemsa.

Per ogni paziente furono contati 200 granulociti. Gli indici di riduzione furono calcolati suddividendo il numero di cellule depositate sul formazano per i granulociti presenti nel campione (moltiplicati per 100).

TEST SECONDO BELLAVITE ET AL.

Questo metodo si basa sulla misurazione dell'entità di riduzione del citocromo C da parte di anioni di super-ossidi radicalici che vengono prodotti nei granulociti del sangue periferico. Per ogni campione furono effettuate tre analisi.

La prima provetta di campione servì come controllo; la seconda per calcolare la produzione di anioni di super-ossidi radicalici nei granulociti a riposo; la terza per determinare la produzione di anioni di super-ossidi radicalici dei granulociti attivati attraverso Zymosan opsonizzato.

Una quantità pari a 0,3 ml di citocromo C proveniente dal cuore di bovino (Sigma) fu versata nelle provette.

I primi due campioni furono diluiti con 0,2 ml di una soluzione salina fisiologica tampinata con fosfato a pH 7,2-7,4. Nella terza provetta furono inseriti 0,2 ml di Zymosan opsonizzato.

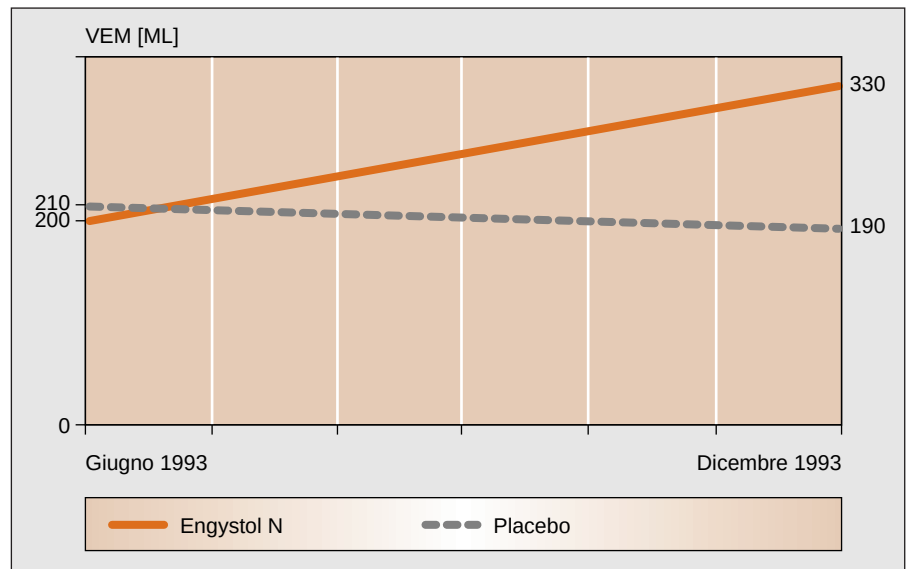


Fig. 1: Rappresentazione del volume espiratorio massimo (VEM) nel gruppo verum (trattato con Engystol) e nel gruppo placebo (valori medi).

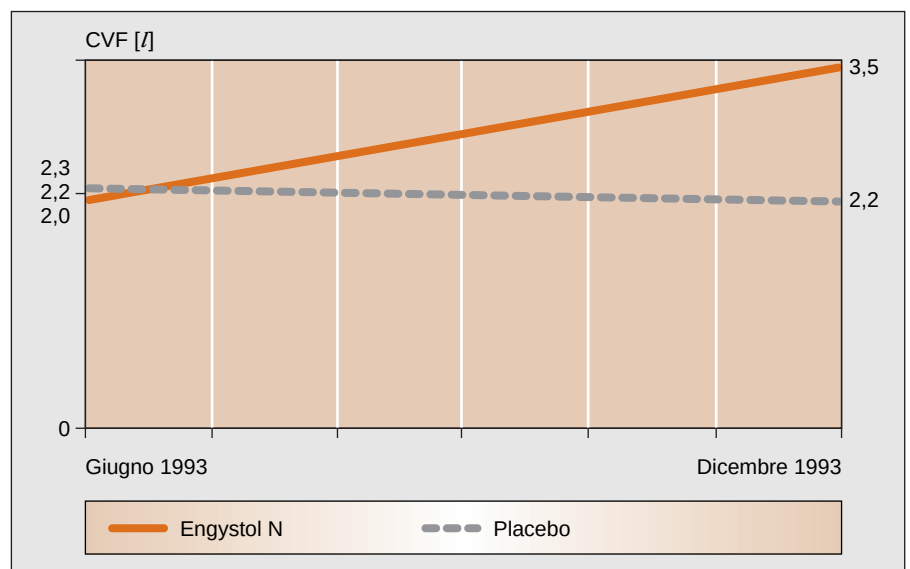


Fig. 2: Rappresentazione della capacità vitale forzata (CVF) nel gruppo verum (trattato con Engystol) e nel gruppo placebo (valori medi).

Dopo 5 minuti di incubazione a 37°C furono versati nella prima provetta 2 ml di emocupreina (SOD-i, Sigma; soluzione a 3000 U/ml) e 0,1 ml del sangue per il test e il tutto venne lasciato ad una temperatura di 4°C. Dopo 10 minuti la seconda e la terza provetta furono addizionate di 2 ml di emocupreina ciascuno (SOD-i; 3000 U/ml). Tutti e tre i campioni furono infine centrifugati a 2000 RpM e a 4°C (Janetzki K-70). La misurazione dell'assorbimento fu effettuata ad una lunghezza d'onda di 550 nm

con uno spettrofotometro Specol-II. I risultati furono indicati sulla base dell'O₂ liberato in mmoli per cellula e al minuto.

I risultati sono stati valutati per mezzo del test T di Student.

RISULTATI

Come si può vedere dalla figura 1 i valori medi di volume espiratorio massimo dei pazienti asmatici curati con Engystol sono risultati superiori a quelli del gruppo di controllo.

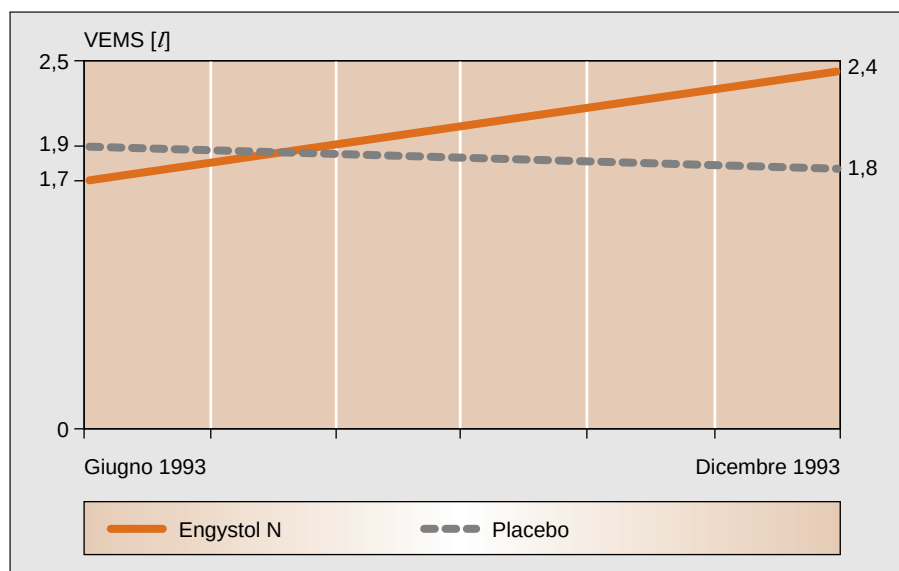


Fig. 3: Rappresentazione del volume di espirazione massimo forzato in 1 secondo (VEMS) nel gruppo verum (trattato con Engystol) e nel gruppo placebo (valori medi).

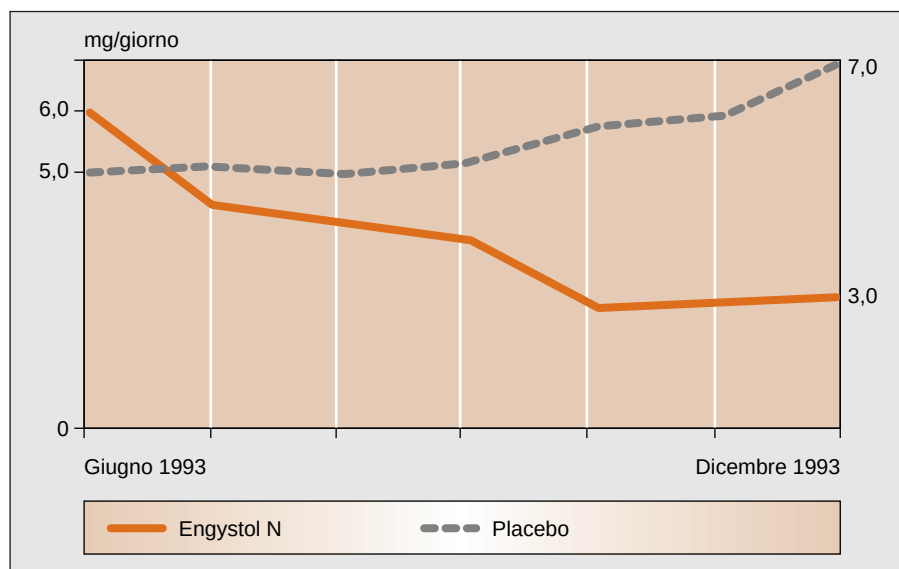


Fig. 4: Rappresentazione delle dosi giornaliere di corticosteroidi nel gruppo verum (trattato con Engystol) e nel gruppo placebo (valori medi).

La differenza è statisticamente significativa (+ 130 ml contro - 20 ml). Una differenza simile si è dimostrata anche confrontando i due gruppi sulla CVF (gruppo terapeutico + 1,3 l contro gruppo di controllo ± 0 (fig. 2).

La figura 3 presenta un notevole aumento dei valori medi di volume di espirazione massimo forzato nel gruppo trattato (da 1,7 l a 2,4 l) rispetto al gruppo di controllo, nel quale non è stata osservata alcuna modificazione significativa (da 1,9 l a 1,8 l). Sulla base della figura 4 è evidente che nei

pazienti curati con Engystol si è avuta una riduzione delle dosi di corticosteroidi (da 6 a 3 ml al dì), mentre nel gruppo di controllo si è dovuto aumentare la dose di corticosteroidi da 5 a 7 mg al dì.

La capacità dei granulociti di ridurre il colorante blu di tetrazolina è stata notevolmente diminuita grazie alla terapia con Engystol ($19,04 \pm 6,0\%$ contro $9,13 \pm 6,13\%$).

Nel gruppo di controllo la riduzione del colorante risulta leggermente aumentata ($18,05 \pm 8,5\%$ contro $17,04 \pm 8,0\%$).

La capacità dei granulociti periferici di produrre super-ossidi radicalici è risultata notevolmente inferiore nel gruppo trattato rispetto a quella nel gruppo non trattato (gruppo trattato: $9,18 \pm 3,4$ prima della stimolazione e $9,14 \pm 10,04$ dopo la stimolazione; gruppo di controllo $14,03 \pm 7,13$ prima della stimolazione e $23,04 \pm 13,14$ dopo la stimolazione).

La tabella evidenzia che alla fine dello studio, in entrambi i gruppi, si è avuto un aumento della migrazione di granulociti. L'aumento tuttavia è stato notevolmente superiore nel gruppo trattato con Engystol (da $36,04 \pm 13,05 \text{ mm}^2$ a $97,09 \pm 15,06 \text{ mm}^2$ in vivo e da $21,06 \pm 10,0 \text{ mm}^2$ a $40,09 \pm 13,05 \text{ mm}^2$ in vitro).

DISCUSSIONE

Lo studio qui presentato mostra che lo stato clinico dei pazienti curati con Engystol è migliorato notevolmente.

I valori di spirometria citati mostrano un notevole miglioramento.

Sulla base dei miglioramenti clinici, grazie alla terapia aggiuntiva con Engystol, è stato possibile ridurre le dosi di Triamcinolone da 6,0 mg a 3,0 mg.

In seguito a questa riduzione delle dosi di corticosteroidi si è avuta anche una regressione delle complicazioni da essi provocate, p.es. la predisposizione agli ematomi, la debolezza muscolare e la depressione (5 casi).

La situazione clinica dei pazienti non curati con Engystol non si è modificata in modo significativo. I valori spirometrici sono rimasti pressoché uguali. Si è dovuto addirittura aumentare il dosaggio giornaliero di corticosteroidi.

Il notevole miglioramento clinico del gruppo trattato con Engystol può dipendere dall'effetto aspecifico - il controllo dell'infiammazione - del preparato omotossicologico sul sistema respiratorio e può essere collegato con la capacità di influire sulla liberazione di super-ossidi radicalici nei granulociti del sangue periferico.

	Engystol		Placebo		Controllo
	prima	dopo	prima	dopo	(individui sani)
migrazione di granulociti in-vivo	36,04 ± 13,05 mm ²	97,09 ± 15,06 mm ²	38,01 ± 14,03 mm ²	40,03 ± 12,03 mm ²	110 ± 20,0 mm ²
migrazione di granulociti in-vitro	21,06 ± 10,00 mm ²	40,09 ± 13,05 mm ²	26,13 ± 9,12 mm ²	28,10 ± 10,10 mm ²	42,0 ± 13,0 mm ²
	p<0,01		p>0,01		

Tab. 1: Migrazione di granulociti in-vivo e in-vitro nei pazienti con asma dipendente da corticosteroidi trattati con Engystol e con placebo e in persone sane.

Sia gli esperimenti di Rebuck (10) che quelli da noi effettuati (11) mostrano che il 50-80% di tutte le cellule interessate da una reazione infiammatoria sono granulociti.

Con la migrazione verso il focolaio infiammatorio, questi granulociti liberano un gran numero di enzimi lisosomici, ad esempio elastasi, collagenasi, fosfatasi, lipasi.

Gli enzimi liberati danneggiano il tessuto circostante e portano ad un aumento del processo infiammatorio.

D'altra parte gli stessi enzimi esercitano una stimolazione dei fibroblasti e favoriscono la riparazione del tessuto danneggiato, cosa che porta, alla fine, ad una modificazione fibrotica dei polmoni.

Il nostro studio, sulla base del confronto *verum/placebo*, ha mostrato che nella terapia con Engystol, si ottiene una chiara diminuzione della liberazione dei superossidi radicalici in funzione delle modificazioni verificatesi nei granulociti.

È stata infatti confermata, grazie a questa terapia, una notevole diminuzione della capacità dei granulociti di ridurre il blu di tetrazolina.

Prima della terapia con Engystol, si rilevava nei pazienti un tasso di recidive all'anno pari a 5 o 6 infezioni delle vie respiratorie superiori. Dopo 7 mesi di terapia con Engystol, la frequenza media di infezioni nello stesso periodo di tempo è diminuita a 1-2 casi.

Questa regressione può essere dovuta all'effetto specifico stimolante di Engystol sulla capacità di migrazione dei granulociti.

Valutando questa terapia per i pazienti asmatici che necessitano di corticosteroidi, si sono osservate notevoli variazioni della capacità di migrazione dei granulociti del sangue periferico (3).

Queste variazioni possono essere giudicate responsabili della frequenza di recidive nei casi di infiammazioni virali o batteriche. Nei pazienti curati con Engystol, la capacità di migrazione dei granulociti è notevolmente aumentata sia in vivo che in vitro.

Gli ottimi risultati nella clinica e nella immunologia in vitro, riscontrati nei casi curati con Engystol, sono evidenti, nonostante questa terapia sia stata effettuata prevalentemente nei mesi estivi, allorché lo stato clinico dei pazienti asmatici migliora spontaneamente.

Teniamo però a far presente che i pazienti curati con Engystol hanno mantenuto i miglioramenti ottenuti nei mesi estivi anche nei due mesi sfavorevoli (novembre-dicembre), mentre i pazienti del gruppo placebo in questi due mesi hanno avuto un chiaro peggioramento del loro stato clinico e perciò sono stati costretti ad aumentare le dosi giornaliere di corticosteroidi da 5 mg a 7 mg.

I pazienti curati con Engystol durante questi mesi hanno invece mantenuto una dose giornaliera media di 3 mg di Triamcinolone, già ridotta nei mesi estivi.

Nel corso della terapia con Engystol non sono state osservate modificazioni morfologiche delle cellule sanguigne, inoltre nelle urine non si sono osservate modificazioni significative.

Non sono stati rilevati disturbi degli elettroliti, né anomalie negli enzimi e nei lipidi. Concludendo, noi siamo convinti che, nella terapia dell'asma bronchiale, Engystol rappresenti un medicinale efficace e privo di rischi con il quale può essere raggiunta una notevole riduzione delle dosi di corticosteroidi. □

Bibliografia

- 1- Bellavite P, The measurement of superoxide anion production by granulocytes in whole blood. A clinical test for the evaluation of phagocyte function and serum opsonic capacity, *Europ J Clin Invest*, 1983, 13, 363.
- 2- Clausen IE, Leucocyte migration agarose technique: some technical details. *Acta allergol*, 1973, 28, 351-364.
- 3- Heering P, Przechera M, Zäuner I, Grupp C et al., Cylosporine A in focal segmental glomerulosclerose, 2nd Congress on Immunointervention in Autoimmune Diseases (Abstract), Paris, Maggio 13-16, 1991.
- 4- Matusiewicz R, Waszewski J, Immunoregulating influence of levamisole on migration of leucocytes in vivo and in vitro in patients treated for a long time by corticosteroids, *Arch Immunol Therap Exp*, 1985, 33, 763.
- 5- Matusiewicz R, Rusiecka-Matusiewicz K, In vivo and in vitro granulocyte migration in patients with extrinsic bronchial asthma, *Ann Allergy*, 1987, 58, 425-428.
- 6- Matusiewicz R, Czajkowski M, Kowalczyk M, Influence of thymus factor (TFX - Polfa) on the ability of granulocytes to absorb neutral

- latex particles and staphylococcus aureus in patients treated for long time with corticosteroids, *Materia Medica Polona*, 1988, 20, 132-134.
- 7- Matusiewicz R, Stempniak M, Lebiedowski K, Czajkowski M, The most frequent complications in long term corticotherapy, *Wiad Lek*, 1989, 42, 273-277.
- 8- Matusiewicz R, Brzezinska B, In vivo migration agarose technique. A new and simple method for measuring the migration of tissue pool leucocytes, *Arch Immunol Ther Exp*, 1991, 39, 301-307.
- 9- Matusiewicz R, Urbanowska B, Effect of Cyclosporine A on clinical state and spirometric parameters with steroid-dependent bronchial asthma, *Pneumo Allergol Pol*, 1992, 60, 53-57.
- 10- Park BH, Fihrieg SB, Smitwick EM, Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils, *Lancet*, 1968, 2, 532-536.
- 11- Rebuck IW, Crowey IH, Part II, Techniques in the study of leucocyte functions. A method of study in leucocyte functions in vivo, *Ann N J Acad Sci*, 1955, 59, 762.

Engystol®

Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate



COMPOSIZIONE

Compresse: 1 compressa cont.: Vincetoxicum hirundinaria D6, Vincetoxicum hirundinaria D10, Vincetoxicum hirundinaria D30 ana 75 mg; Sulfur D4, Sulfur D10 ana 37,5 mg.
1 compressa contiene circa 300 mg di lattosio.

Fiale: 1,1 ml cont.: Vincetoxicum D6, Vincetoxicum D10, Vincetoxicum D30 ana 6,6 µl; Sulfur D4, Sulfur D10 ana 3,3 µl.

POSOLOGIA

Compresse: 1 compressa 3 volte al dì; nei casi acuti, 1 compressa ogni 15 min.

Fiale: 1 fiala da 1 a 3 volte alla settimana i.m., s.c., i.c., e.v.; nei casi acuti, 1 al giorno.

Profilassi anti-influenzale di adulti, bambini ed anziani: 1 compressa al dì per più settimane da effettuare all'inizio dell'autunno (settembre-ottobre) e da ripetere a metà inverno (gennaio-febbraio).

Trattamento prestagionale delle allergie: 1 compressa al dì per 60-90 giorni.

CONFEZIONE

Compresse: Flacone da 50 compresse.

Fiale: - Confezione disponibile per il pubblico da 10 fiale cad.

- Confezione ospedaliera

- ambulatoriale da 50,100, 500 fiale cad.

CAMPI D'APPLICAZIONE

Sindromi allergiche e infezioni virali

noi siamo a
Impatto Zero!

GUNA S.p.A. aderisce al progetto
Impatto Zero! di Legnano.
Compensando le emissioni di CO₂
con la piantumazione di nuovi alberi.



Depositato presso A.I.F.A. il 29.04.2011



Omeopatia d'avanguardia