

Ricerche ed esperienze con il Piridinolcarbamato per uso topico nel trattamento delle alopecie androgenetiche e nel defluvium telogenico.

Dr. Giorgio Nenna

PIRIDINOLCARBAMATO:

Meccanismo di azione e confronti con altre sostanze

Le azioni del piridinolcarbamato possono essere riassunte in 3 parti fondamentali:

- 1 - azione microvascolocinetica
- 2- azione antibradichinina
- 3- azione inibente la glucosil-transferasi

I - Azione microvascolocinetica:

Le alterazioni della microcircolazione superficiale e gli stati infiammatori peribulbari e subpapillari, cui fa seguito una fibrosi più o meno estesa del derma, costituiscono l'alterazione istologica comune alle varie situazioni che sono alla base della caduta precoce del capello o delle alterazioni nel ritmo di crescita. Il telaio vascolare ed in particolare i distretti precapillari ed arteriolarari sono praticamente avvolti dalla matrice connettivale amorfa costituita dalla sostanza fondamentale, quindi fenomeni come la depolimerizzazione dei GAG interstiziali o la sclerosi dei fasci connettivali andrebbero interpretati alla stregua di momenti determinanti di alterazioni del trofismo e della motilità del vaso. Ammettendo che determinate condizioni o processi patologici possano alterare il biochimismo della sostanza fondamentale del connettivo, ne risulta che anche la motilità vascolare sarà soggetta a variazioni secondarie a quelle della sostanza fondamentale amorfa. Si può quindi ritenere che non solo la permeabilità dei piccoli vasi, ma gli atteggiamenti reattivi parietali siano condizionati dall'integrità molecolare dei complessi GAG-proteine nell'interstizio perivascolare. Il rapido miglioramento della microcircolazione ottenuto dal trattamento con piridinolcarbamato indicherebbe come possibile meccanismo d'azione il miglioramento del trofismo della parete vascolare con minore sintesi di alfa-2-glicoproteine anomale e/o con diminuzione dei processi di depolimerizzazione del collagene. L'ulteriore miglioramento microcircolatorio è inoltre imputabile al marcato incremento della sfigmicità arterio-arteriolare. Il piridinolcarbarnato non ha effetti "vasodilatatori" e quindi paralizzanti il tono e l'attività sfigmica della media muscolare delle arterie di medio e grosso calibro, ma possiede invece un'attività microvascolocinetica ed incrementante la sfigmicità della muscolatura liscia della media delle piccole arterie ed arteriole precapillari, ha quindi come immediata conseguenza emodinamica l'aumento del volume e della velocità del flusso sanguigno a livello delle reti capillari: aumenta pertanto l'ossigenazione dei tessuti e vengono incrementati gli scambi trofici. Il miglioramento circolatorio è solo la conseguenza di modificazioni sostanziali dell'emodinamica microcircolatoria, a differenza di altre sostanze ad azione vasodilatatoria o iperermizzante, che possono rallentare la volemia microcircolatoria distrettuale. A titolo sperimentale si è determinata l'attività sfigmica delle piccole arterie ed arteriole del plesso subpapillare cutaneo del polpastrello di differenti dita di uno stesso soggetto mediante fotoplethysmografia all'infrarosso. La stessa misurazione viene ripetuta dopo 30 minuti dall'applicazione percutanea di una lozione contenente piridinolcarbamato al 2% e su un differente dito di una lozione contenente minoxidil al 2%. (FIG. 5) Come si può desurre dai tracciati si nota che nel caso AI-BI (piridinolcarbamato) si ottiene un significativo incremento della sfigmicità' arterio-arteriolare valutabile dalla riduzione del tempo di cresta (CT). Al contrario nel caso A2-B2 (minoxidil) si ottiene un rallentamento della volemia microcircolatoria distrettuale, evidenziata da un aumento del tempo di cresta (CT).

Fig. 5

A1: tracciato pletismografico del polpastrello dei pollice dx

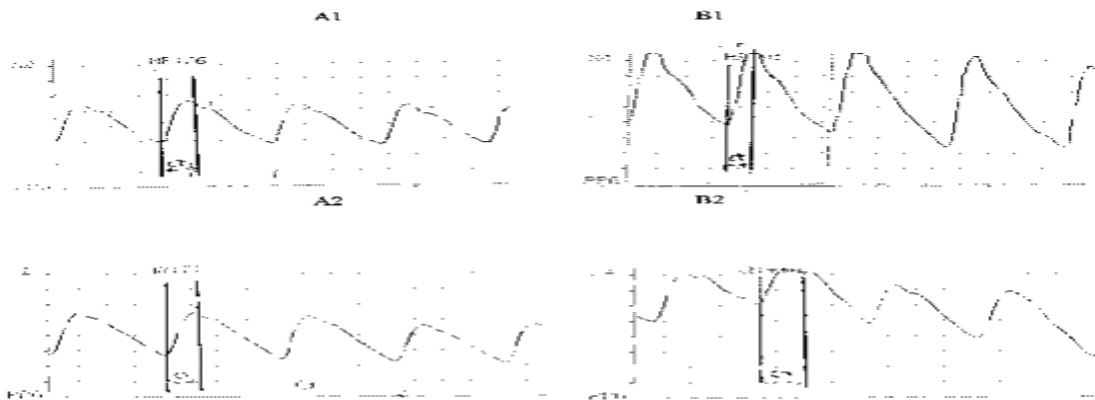
A2: tracciato pletismografico del polpastrello del pollice sx del medesimo soggetto.

B 1: tracciato del polpastrello dx 3 0' dopo applicazione di una lozione contenente piridinolcarbarnato al 2%.

Si nota una netta riduzione del tempo di cresta (CT)

B2: tracciato del polpastrello sx 30' dopo applicazione di una lozione contenente minoxidil al 2%.

In questo caso si ha un rallentamento della volemia microcircolatoria evidenziato dall'aumento del tempo di cresta (CT).



In una ulteriore prova è stato valutato l'effetto su tre differenti zone della fronte di un medesimo soggetto a condizioni basali e 15 minuti dopo l'applicazione rispettivamente di una lozione contenente un rubefacente il turfyl nicotinato, di una lozione contenente minoxidil al 2% e di una lozione contenente piridinolcarbarnato alla concentrazione del 2,5%. Considerando i tracciati di Fig. 6 è possibile osservare come l'azione rubefacente e quella vasodilatatoria rallentino la volemia microcircolatoria distrettuale, valutabile anche dall'aumento del tempo di cresta (CT). Nel terzo caso, al contrario, si nota un incremento non solo della sfigmicità, ma anche dell'ampiezza delle singole onde. In pratica ciò che conta maggiormente nell'interpretazione dei tracciati pletismografici è la valutazione della riduzione del tempo di cresta (CT), il quale indica un incremento della sfigmicità arterio-arteriolare. In definitiva si può affermare che non ha importanza la quantità di sangue che giunge in un determinato distretto, ma la "qualità" della sua distribuzione in esso. L'aumento della sfigmicità e quindi dell'effetto "pompa" dei capillari comporta una migliore distribuzione nei tessuti e quindi un aumento degli scambi trofici. Nei tracciati di Fig. 7 riferiti per il gruppo A a soggetti in trattamento con piridinolcarbarnato e per il gruppo B a soggetti in trattamento con minoxidil, e tutti dopo 30 giorni dalla prima applicazione, si può notare come la riduzione del tempo di cresta (CT) sia maggiormente evidenziabile nel gruppo A.

Fig. 6

A1: tracciato pletismografico, zona fronto-parietale dx a condizioni basali.

B1: tracciato pletismografico zona fronto-parietale dx del medesimo soggetto 15' dopo applicazione di una lozione contenente turfyl nicotinato.

A2: tracciato pletismografico zona frontale a condizioni basali.

B2: tracciato pletismografico zona frontale del medesimo soggetto 15' dopo applicazione di una lozione contenente minoxidil al 2%.

A3: tracciato pletismografico zona fronto-parietale sx a condizioni basali.

B3: tracciato pletismografico zona fronto-parietale sx del medesimo soggetto 15' dopo applicazione di una lozione contenente piridinolcarbamato al 2,5%.

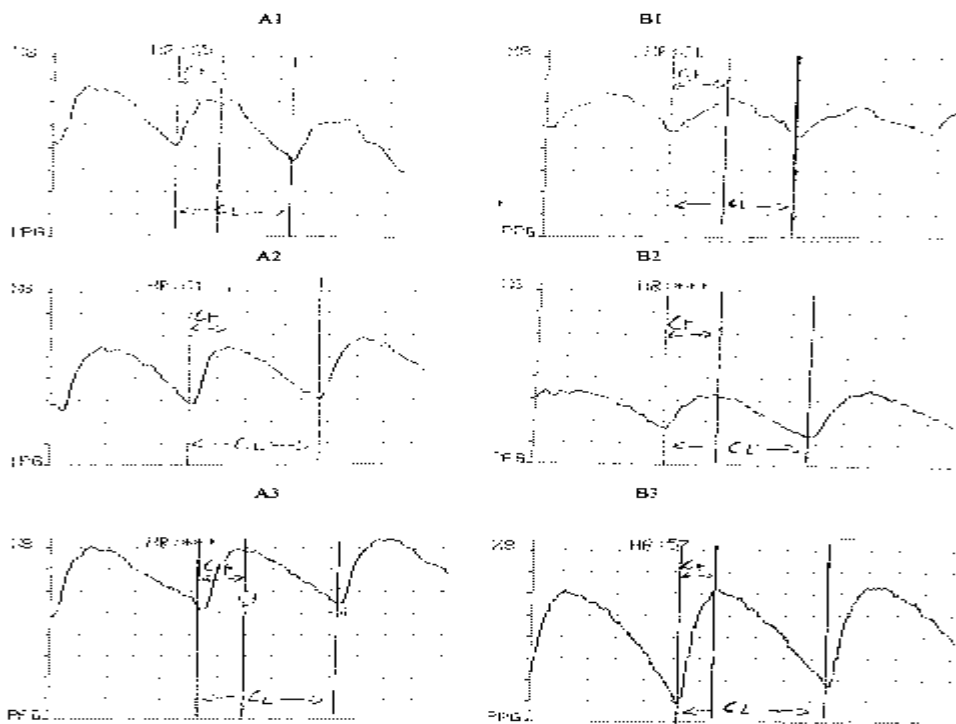
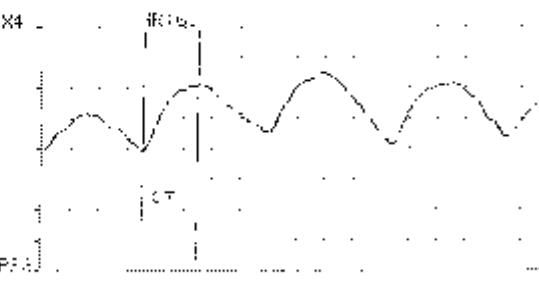
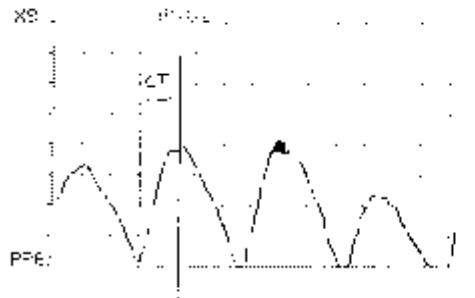
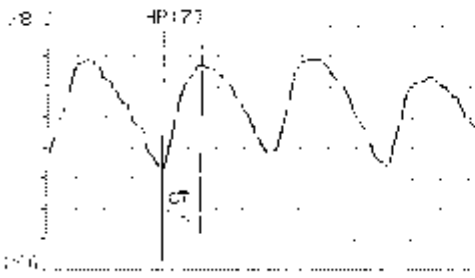
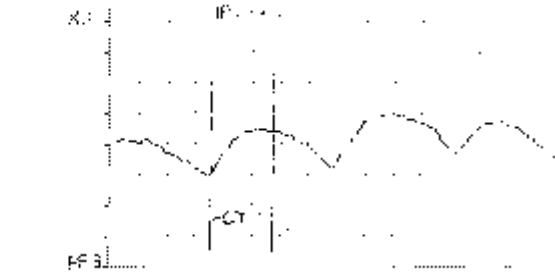
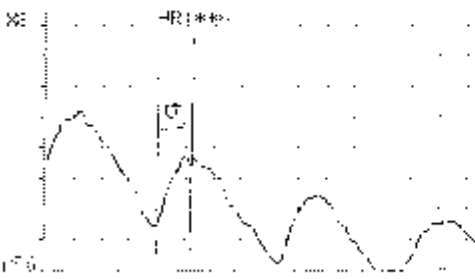
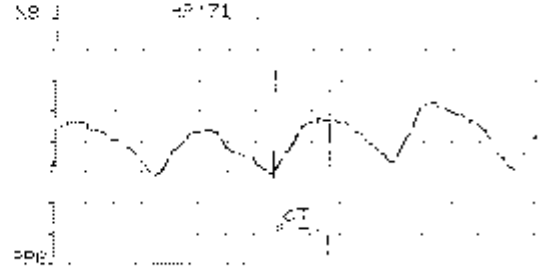
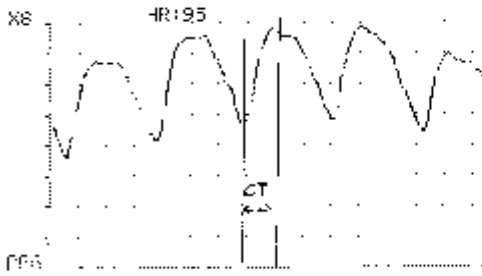


Fig. 7

A (PDC)

B (S₁MX)



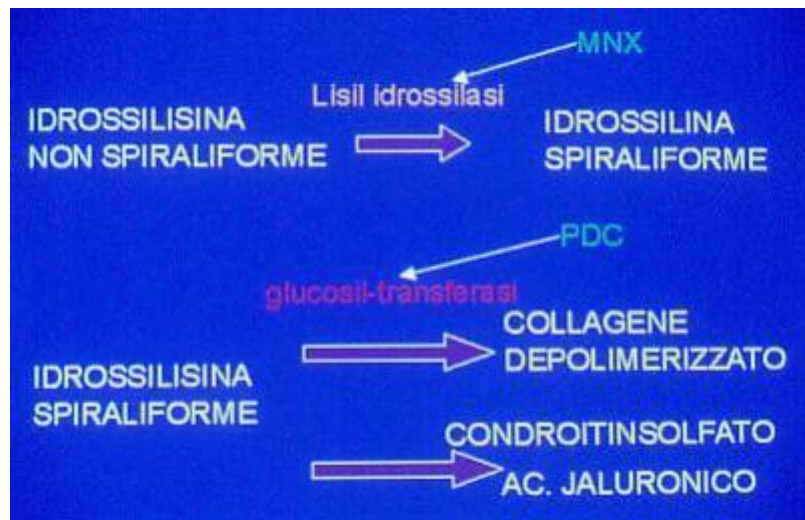
2- Azione antibradichinica:

Nella alopecia androgenetica viene ad instaurarsi una progressiva situazione microangiopatica a livello del cuoio capelluto, costituita fondamentalmente da un ispessimento della membrana basale dei capillari e delle arteriole terminali che in definitiva porta a livello tissutale ad una diminuita disponibilità di substrati e ossigeno. La turba microcircolatoria determina una ipossia tissutale che condiziona il rapido insorgere di un'acidosi metabolica che ha ripercussioni a livello cellulare con rottura delle membrane lisosomiali e liberazione delle idrolasi; in pari tempo per la lisi dei fibroblasti, mastociti e piastrine avviene la liberazione di istamina, epinarina e serotonina. La successiva attivazione delle proteinasi plasmatiche innesca la produzione delle chinine, della fibrinolisi e di processi emocoagulativi che, attraverso la formazione di microtrombi, determinano un'accentuazione di quella turba microcircolatoria causata prima di tutti questi processi. L'aumentata produzione delle chinine determina una condizione locale di flogosi anche per azione indiretta tramite la stimolazione delle prostaglandine. L'azione del piridinolcarbamato si estrinseca in una azione antibradichinica ma anche in una azione regolarizzatrice del metabolismo della parete arteriosa e capillare. Ciò si ottiene attraverso la protezione degli enzimi segnapasso della glicolisi dello shunt dei pentosi e del ciclo di Krebs.

3- Azione inibente la glucosil-transferasi:

Nei processi microangiopatici e fibrotici il piridinolcarbamato favorisce la loro regressione grazie anche alla sua azione inibente la glucosil-transferasi il cui aumento può dare un ispessimento della membrana basale dovuto ad un deposito di glicoproteine. Tale attacco avviene sulle catene polipeptidiche per un aumento della idrossilazione della lisina ad idrossilisina, composto che partecipa alla formazione dei cross-link delle catene del polipeptide del collagene e dell'elastina; se sui residui di idrossilisina si inseriscono i carboidrati viene inibita la formazione dei cross-links, e tale difetto altererebbe lo spessore e la permeabilità della parete vasale. Tale meccanismo avviene tramite il suddetto aumento della glucosil-transferasi, infatti in condizioni fisiologiche ed in particolare negli stadi iniziali dei processi flogistici, uno dei substrati biochimici che condizionano l'aumento della permeabilità vascolare, l'accumulo di liquidi essudativi nell'interstizio e la diffusione del processo, è sostenuto da fenomeni di scissione della parte proteica della molecola dei mucocomplessi e dalla depolimerizzazione dei glucosaminglicani. I GAG interstiziali vengono infatti attaccati da alcuni sistemi enzimatici ed in particolare dalla glucosil-transferasi. Il rallentamento della biosintesi dei mucopolisaccaridi acidi asolforati o comunque il mutato atteggiamento metabolico che conduce alla formazione dei condroitinsolfati piuttosto che dell'acido ialuronico, ha come conseguenza facilmente rilevabile la progressiva modificazione dell'idropessia della sostanza fondamentale del connettivo. Gli effetti associati del piridinolcarbamato offrono inoltre il potenziale per un suo uso come agente antifibrotico.

Nel seguente schema viene evidenziata l'azione inibitoria del Piridinolcarbamato sulla Glucosil-transferasi, azione che riporta la sintesi a valori fisiologici. Nello stesso schema si può valutare anche l'azione antifibrotica legata ad uno dei meccanismi di azione del Minoxidil cioè l'inibizione della Lisil-idrossilasi. In questo caso agendo ad un livello superiore della catena l'effetto antifibrotico è probabilmente inferiore in quanto la Glucosil-transferasi mantenendo inalterata la sua accresciuta attività a causa dei substrati in eccesso continua, anche se in maniera leggermente ridotta, ad inibire la formazione dei cross-links ed a spostare le sintesi verso i mucopolisaccaridi solforati.



In pratica l'impiego del Piridinolcarbamato per uso topico nel trattamento delle alopecie, porta ad una progressiva riduzione degli stati fibrotici del derma dimostrabile sia oggettivamente con l'uso della pletismografia, che soggettivamente con la palpazione del cuoio capelluto. La riduzione della fibrosi comporta inoltre un miglioramento della microcircolazione ed il suo mantenimento dopo la sospensione del trattamento.

Bibliografia

- Tooke JE, Ostegren J, Fagrell B,: *Synchronous assessment of human skin microcirculation by laser doppler flowmetry and dynamic capillaro-scropy*. Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 1983
- Tooke JE,: *A capillary pressure disturbance in young diabetics*. Diabetes 29: 815-819, 1980
- Vittoria G, Del Guercio R, Conti G, Spampinato N,: *Lo studio della microcircolazione nella diagnostica delle vasculopatie periferiche*. Atti 1 Congr. Anaz. It. Microcirc. Napoli, 13 dicembre 1963
- Pupita F, Rotatori P, Frausini G,: *Studi microcircolatori sull'azione dei farmaci*. Rel Simposio Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione, Pesaro, 23-24 giugno 1984
- Pupita F,: *Farmacologia del microcircolo*. Rel. Riunioni Fiorentine di aggiornamento in angiologia, Firenze, 23-23 marzo 1985
- Montagna W, Serri F, Bartoletti CA, Celleno L, Morganti F, Secchi GF, *Hair and Aesthetic Medicine*. Salus editrice internazionale, 1983
- Ebling FJG, *The influence of hormones on hair growth*. Ed. Goldsmith, LA Oxford University Press, 1983
- Binazzi M, Simonetti S, *Non cicatricial alopecias*. Hair and Aesthetic Medicine. Salus editrice, 1983
- Curri SB, *Le Microangiopatie*. Ed. Inverni della Beffa. 1989
- A. Notarbartolo, G. Lodato, MR Avena, G.B. Rini, U. Piovana, G. Montalto. *Modificazioni dei livelli di glicoproteine seriche in soggetti trattati con Piridinidolcarbamato (PDC)*. Atti del Simposio tenuto il 12 Novembre 1977 nel corso dell'International Conference on Atherosclerosis, pag. 137-146
- Lo Dico G, Alongi G,: J. Acta Eur Fert. 20:309-313, 1989
- Motomu T, Hiroki S,: Endocrinology 129: 2289-2297
- Peiris A, Aiman EJ,: J. Clinical End & Metabolismi. 68: 715-720, 1989
- Serio M, Fiorelli G,: Molec. Cellular Endocrinol. 78: 77-81, 1991
- Greenspan FS, Forsham PH,: *Manuale di Endocrinologia Clinica*. Ed. Piccin, 1990: 109-111