

EUROPEAN BULLETIN DRUG RESEARCH
VOLUME 18, 2010

VALUTAZIONE CLINICA DI UN PRODOTTO TRICOLOGICO DI ORIGINE FITOESTRATTIVA NELL'ALOPECIA ANDROGENETICA

Gilberto Gori¹, Maria Teresa Lucheroni², Alessandro Bestetti³, Carlo Candiani⁴

¹Medico, Professore presso l'Università di Medicina Cinese di Pechino, Bologna; ²Medico Dermatologo, Clinica Olistica Salus, Milano; ³Dottorato di Ricerca - Specialista in Analisi Statistica, Milano; ⁴Medico – Specialista in Affari Medici e Regolatori, Milano (Italia)

Parole Chiave: alopecia androgenetica, calvizie maschili a chiazze, calvizie femminili a chiazze, fitoestratto, Ricapil[®].

RIASSUNTO

L'alopecia androgenetica (AAG: calvizie maschili o femminili a chiazze) è la forma più comune di alopecia. Colpisce uomini e donne di tutte le età anche nel loro benessere psicologico. Il minoxidil e la finasteride sono farmaci che hanno mostrato qualche, anche se discusso, effetto benefico nel trattamento dell'AAG ma la loro potente azione farmacologica sistemica e la lunga durata del trattamento influenzano il loro rapporto rischi/benefici.

Abbiamo giudicato interessante valutare dal punto di vista clinico un prodotto per applicazione su cuoio capelluto, con una composizione particolare che si basa su estratti di 9 piante officinali (Ricapil[®]). Queste sostanze agiscono aumentando l'afflusso capillare nutrizionale del sangue a livello epidermico, dove sono posizionati i follicoli dei capelli.

Lo studio è stato condotto in due centri diversi con lo stesso protocollo e i risultati in 46 soggetti con AAG (40 uomini, 6 donne) trattati per almeno

3 mesi, sono stati resi disponibili per l'analisi statistica. I parametri valutati sono stati: esame obiettivo e microscopico dei capelli, stadio di AAG classificato secondo la scala di Hamilton e Ludwig, su base di rilevamento, ogni mese e alla fine del trattamento.

Di 46 soggetti che hanno completato lo studio, 25 (54%) hanno mostrato segni di riattivazione dei follicoli dei capelli (fase anagen), con una ricrescita iniziale o apprezzabile dei capelli terminali (test χ^2 : 0,007). Anche la tollerabilità locale, le sue caratteristiche cosmetiche e la facilità nell'uso di Ricapil[®] sono risultate ottime.

INTRODUZIONE

L'alopecia (perdita di capelli) ha molte cause ma l'alopecia androgenetica (AAG) è la forma più frequente. Sinonimi di AAG sono la comune calvizie, l'alopecia maschile a chiazze, e l'alopecia femminile a chiazze. Quella umana non è l'unica specie di primati in cui la calvizie è un fenomeno

naturale collegato alla maturità sessuale. L'orangutango e lo scimpanzè mostrano entrambi vari gradi di calvizie quando raggiungono la maturità.

Studi effettuati su questi animali hanno chiaramente dimostrato che la comune calvizie è un processo fisiologico che avviene negli individui geneticamente predisposti siano essi scimmie o umani. I follicoli terminali si trasformano progressivamente in follicoli "vellus" che sono un processo di "miniaturizzazione". L'AAG è pertanto un assottigliamento ereditario dei capelli indotto da ormoni androgeni in uomini e donne geneticamente sensibili. Col tempo, la fase di crescita del ciclo dei capelli diventa più breve e i follicoli dei capelli diventano più piccoli, producendo capelli più corti e sottili che coprono il cuoio capelluto in maniera insufficiente.

L'alopecia a chiazze maschile o la calvizie comporta un arretramento della linea dei capelli nella regione frontale del cuoio capelluto o la perdita dei capelli al vertice. Essa è di solito collegata all'aumento dell'età negli uomini. L'alopecia può anche essere collegata a disturbi sistemici, stress emotivo e fisico severo, disturbi cutanei o deficit nutritivi.

Hamilton e Norwood hanno fornito la classificazione poi adottata di AAG, descrivendo diversi sottotipi. Dalla naturale struttura prepuberale del cuoio capelluto (tipo I), la progressione della perdita dei capelli va verso il tipo II nel 96% degli uomini e il 79% delle donne dopo la pubertà. I tipi di struttura che vanno dal V all'VIII hanno luogo nel 58% degli uomini sopra i 50 anni mentre l'estensione della calvizie tende ad aumentare fino all'età di 70 anni. Circa il 25% delle donne sviluppa un cuoio capelluto di tipo IV all'età di 50 anni dopodichè non c'è un ulteriore aumento della calvizie. Approssimativamente il 30% degli uomini bianchi sono colpiti all'età di 30 anni, almeno (?%) sono colpiti a 50 anni, e l'80% sono colpiti a 70 anni. Gli effetti negativi della perdita di capelli compromettono l'auto percezione dell'immagine corporea e possono influenzare la percezione che

gli altri hanno degli individui calvi col risultato di influenzare profondamente in molti soggetti la loro qualità di vita.

Sono state studiate diverse opzioni di trattamento farmacologico: potenti corticosteroidi topici, il dithranol e il minoxidil topici, sebbene la loro efficacia sia discutibile. E' stato dimostrato che l'inibitore della 5 α -reductasi, finasteride, è valido negli uomini con alopecia maschile a chiazze, ma il suo uso è limitato solo agli uomini. Inoltre il minoxidil e la finasteride devono essere usati continuamente perché i benefici si perdono quando si interrompe il trattamento, esponendo i soggetti anche a eventi avversi a causa della loro potente azione farmacologica.

Lo sviluppo della formulazione di Ricapil® è frutto delle ricerche di uno stimato dermatologo cinese, Zhao Zhang Guang ed è un esempio dell'approccio olistico della medicina tradizionale cinese. La malattia – le condizioni dei pazienti – l'uso delle piante naturali cinesi sono strettamente collegati. Questo prodotto è indicato per applicazione su cuoio capelluto e contiene sostanze estratte da 9 piante officinali: *Carthamus Tinctorius*, *Prunus Persica*, *Zingiber Officinale*, *Panax Ginseng*, *Salvia Officinale*, *Cuscuta Epithimum*, *Carum Petroselinum*, *Angelica Archangelica*, *Capsicum Annuum*. Lo scopo di questi componenti è quello di opporsi alla caduta dei capelli e quindi di aumentare la produzione dei capelli terminali fornendo, attraverso una microcircolazione locale migliore, i nutrienti essenziali per l'attività dei follicoli dei capelli e per uscire dalla fase di riposo.

Questi risultati sono sostenuti dalla migliorata disponibilità locale di nutrienti e di ossigeno a livello epidermico, supportati da una migliore microcircolazione nel cuoio capelluto. Il prodotto esercita anche un'influenza regolatoria della funzione delle ghiandole sebacee. La rilevanza epidemiologica dell'AAG con i suoi contraccolpi sulla qualità di vita degli individui richiede la disponibilità di un efficace e sicuro approccio per il trattamento. Pertanto, data la nostra specializzazione professionale nella medicina tradizionale e dermatologia

psicosomatica cinese, abbiamo trovato interessante condurre un'esperienza clinica diretta con questa particolare associazione naturale.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha inteso determinare se questa formulazione peculiare è capace di produrre un effetto verificabile non solo contro la perdita dei capelli ma anche a favore della riattivazione dei follicoli dei capelli (fase anagen) e la produzione di capelli terminali. L'analisi statistica della risposta al trattamento è stata eseguita con il test chi quadrato.

Lo studio è stato condotto in aperto in due diversi centri, Bologna e Milano, secondo lo stesso protocollo. La formulazione è stata applicata una volta al giorno sul cuoio capelluto, massaggiando delicatamente. La dose era uguale ad una noce e la quantità totale delle dosi usate al giorno (1/2 per un massimo di 3 / 4) era in rapporto all'estensione delle aree colpite da alopecia da trattare in ogni individuo.

Nei nostri casi il periodo minimo di trattamento è stato di tre mesi, il più lungo di 12 mesi. I soggetti sono stati valutati dagli investigatori prima e dopo il trattamento, con controlli ogni mese. Le valutazioni cliniche consistevano in esami macroscopici e microscopici dei capelli, classificazione dello stadio AAG secondo la scala di Hamilton (uomini) e Ludwig (donne). È stata anche effettuata una valutazione della tollerabilità del prodotto e delle sue proprietà cosmetiche e di praticità.

I criteri di inclusione prevedevano la presenza di AAG, un'interruzione di almeno 6 mesi di ogni altra terapia, locale o sistemica. In ogni soggetto è stata condotta un'attenta anamnesi della perdita dei capelli, seguita da un esame microscopico dei capelli per valutare le condizioni sia dei capelli terminali sia dei follicoli. In ogni soggetto sono stati effettuati test ematochimici di routine per escludere qualsiasi interferenza sistemica esercitata dall'applicazione del prodotto sul cuoio capelluto. Sono stati esclusi dallo studio le donne in gravidanza o nel periodo dell'allattamento, soggetti con patologie sistemiche che influenzavano le loro

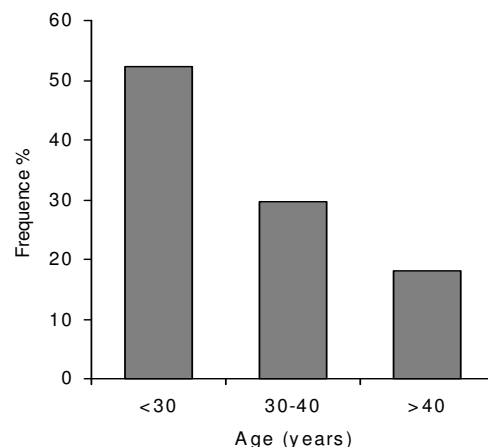
condizioni generali o trattati con farmaci noti per interferire con i capelli, per esempio quelli antineoplastici, e i soggetti non affidabili in termini di uso del prodotto e a rischio di violazione del protocollo.

RISULTATI E DISCUSSIONE

In totale sono stati completati 46 soggetti, 40 uomini e 6 donne, trattati per almeno tre mesi, 30 a Bologna e 16 a Milano. La distribuzione per età è mostrata nella Figura 1.

Figura 1. Distribuzione per età.

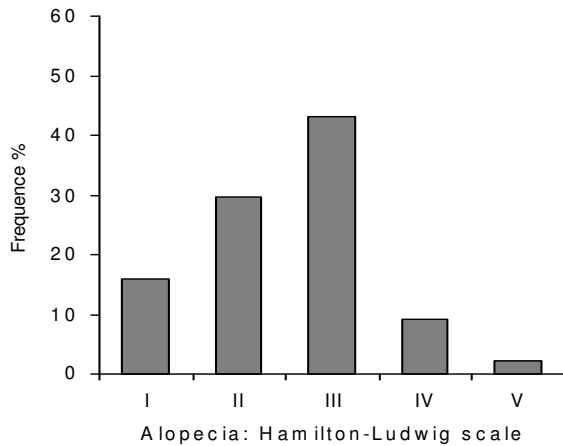
Frequency %: Percentuale di Frequenza
Age (years) : Età (anni)



Gli uomini erano affetti da AAG di grado I-IV secondo la scala di Hamilton, le donne da AAG I-II secondo la scala di Ludwig (Figura 2). Dei 46 soggetti, 7 soffrivano di AAG da 5/12 anni. Dei 46 soggetti, 35 hanno usato trattamenti topici in passato, 6 (17%) con risultati parzialmente soddisfacenti, 29 (83%) con risultati insoddisfacenti. Nello studio attuale, le valutazioni di efficacia sono state i cambiamenti dalle basi di rilevamento vs. le diverse valutazioni mensili di controllo. L'obiettivo scelto e i parametri soggettivi sono stati riassunti, per quanto riguarda gli effetti del trattamento, in una valutazione globale come segue:

Figura 2. Gradi di alopecia.

Frequency %: percentuale di frequenza
 Alopecia: Hamilton-Ludwig scale: scala di Hamilton-Ludwig



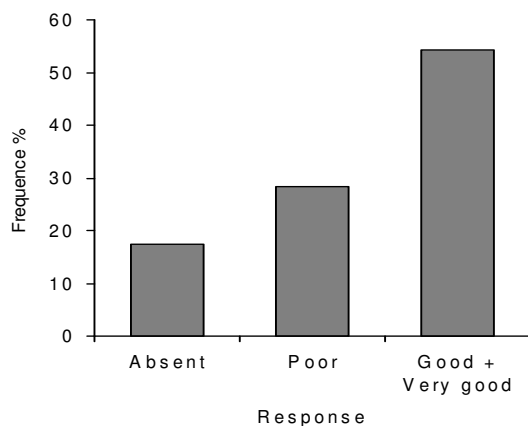
ricrescita dei capelli terminali veramente apprezzabile. (Figura 3).

Figura 3. Risposta al trattamento

- 1) Ricrescita non valutabile (= risultato negativo/assente)
- 2) Comparsa di capelli vellus (= risultato di prima stimolazione sui follicoli inattivi/debole)
- 3) Iniziale ricrescita di capelli terminali (= buono)
- 4) Ricrescita di capelli terminali (= ottimo)

Frequency %: Percentuale di Frequenza
 Absent: Assente
 Poor: Debole
 Good + Very Good: Buono + Ottimo
 Response: Risposta

L'analisi è stata condotta raggruppando le risposte buone e ottime poiché erano entrambe segnali della riattivazione dei follicoli dei capelli oltre ad una



I risultati del test χ^2 sono riportati nella Tavola 1.

Tavola 1. Test Chi quadrato per la risposta.

Risposta	Osservati N	Previsti N	Residui
Assente	8	15,3	-7,3
Debole	13	15,3	-2,3
Buona+ottima	25	15,3	9,7
Totale	46		
	Risposta		
Chi Quadrato	9,957 ^a		
Df	2		
Significato Asintomatico	0,007		

CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza clinica nell'AAG, di 46 soggetti completati, 25 soggetti oltre i 52 anni (54%) hanno mostrato chiari segni di ricrescita apprezzabile dei follicoli dei capelli nella fase anagen e di capelli terminali dopo 52 settimane. Abbiamo paragonato questi risultati con altri riportati in letteratura. In uno studio randomizzato, placebo controllato in AAG con minoxidil topico al 5%, 2% e placebo, il cambiamento dalla base di rilevamento nel conteggio dei capelli non vellus è stato, dopo 16 settimane: rispettivamente del 37%, 34%, 20%. Dopo i 48 settimane i risultati sono stati rispettivamente del 28%, 22% e 9%. Risultati simili sono riferiti in uno studio placebo controllato con minoxidil in AAG negli uomini. Il valore del placebo allora può essere ragionevolmente posto fra il 9% e il 20% dei soggetti, secondo questi dati. In un altro studio con un nuovo antiandrogeno per uso topico, nel gruppo placebo non c'è stata evidenza di benefici mentre la percentuale dei capelli in fase anagen è cambiata dal 76% al 87% (+ 14,5%) dopo 9 mesi di trattamento con il farmaco. Nel nostro studio abbiamo riscontrato che c'è una significativa differenza fra i soggetti con la riattivazione dei follicoli e la ricrescita dei capelli in confronto sia con i gruppi debolmente reattivi sia con quelli non reattivi.

In conclusione, i nostri risultati osservati con l'applicazione sul cuoio capelluto di Ricapil® (54%) possono essere considerati positivi per quanto riguarda gli effetti sui follicoli dei capelli, in linea con i dati riportati per un farmaco e ben oltre i risultati visti con il placebo. Bisogna sottolineare come i nostri risultati sono anche più positivi di quelli riportati per il minoxidil con una concentrazione del 5%.

Inoltre, 7 soggetti su 25 (28%) hanno riportato risultati positivi entro il 4° mese, 12 su 25 (48%) entro il 5° mese e 20 su 25 (80%) entro l'8° mese

di uso del prodotto. Queste osservazioni, assieme ad un'ottima tollerabilità e alle positive caratteristiche cosmetiche e di praticità, ci portano alla conclusione che questa formulazione con 9 piante officinali col marchio di Ricapil® può essere proposta come opzione interessante e promettente, oltre che naturale, per soggetti con AAG. Sappiamo che a questa formulazione è stata recentemente applicata la "Crackle Technology", capace di aumentare la velocità di interazione fra le sostanze e gli strati epidermici, dove si trovano i follicoli. Questa tecnologia determina anche una microstimolazione meccanica del cuoio capelluto e questo dovrebbe garantire risultati anche più favorevoli di quelli che abbiamo osservato.

RIFERIMENTI

- Rook/Wilkinson/Ebling. Alopecia. Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific publications, 1992; 2571-577
- Price VH. Treatment of hair loss. N Engl J Med 1999; 341:964-73
- Hamilton JB. Patterned long hair in man; types and incidence. Ann NY Acad Sci 1951; 53:708-14
- Norwood O'TT. Male pattern baldness. Classification and incidence. Southern Med J 1975; 68: 1359-70
- Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. Expert Rev Mol Med. 2002; 4: 1-11
- MacDonald Hull SP, et al. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. Br J Dermatol 2003; 149: 692-9
- Hordinsky MK. Medical treatment of noncicatricial alopecia. Semin Cutan Med Surg 2006; 25: 51-5
- Lucky A.W. A randomized, placebo controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol, April 2004, 541-53
- Olsen E A et al. A multicenter, randomized, placebo controlled, double blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil versus placebo in the treatment of AGA. J Acad dermatol 2007 Nov; (5): 767-74
- Sovak M. et al. Fluridil a new antiandrogen for topical use in alopecia. Dermatol Surg 2002; 28, 678-85
- Brazzo F. Studio clinico/strumentale. Valutazione della Crackle Technology sul miglioramento della penetrazione degli ingredienti in una formulazione ad uso cosmetico. Zucari, internal report, 2000.