

Attualità su un nuovo farmaco topico a base di lidocaina 5% nel trattamento dei disturbi emorroidari

Dr. Umberto Favetta

Responsabile Unità di Chirurgia Pelvica e Proctologica, Istituto di Cura Città di Pavia, Via Parco Vecchio 27, Pavia



La malattia emorroidaria rappresenta indubbiamente un problema di salute pubblica molto diffuso nella popolazione generale, dal momento che almeno il 50% della popolazione adulta (1 italiano su 2) lamenta dei sintomi correlati alla patologia – quali prurito, dolore e bruciore anale – almeno una volta nella vita ¹.

I cuscinetti emorroidari rappresentano delle strutture fisiologiche del corpo umano costituite da un insieme di tessuti vascolari, muscolatura liscia e tessuto connettivo: la loro funzione è quella di permettere, in associazione agli sfinteri anali ed al muscolo puborettale, sia la continenza che la fisiologica funzione di “rilasciamento-spinta” durante l’evacuazione (Fig. 1) ².

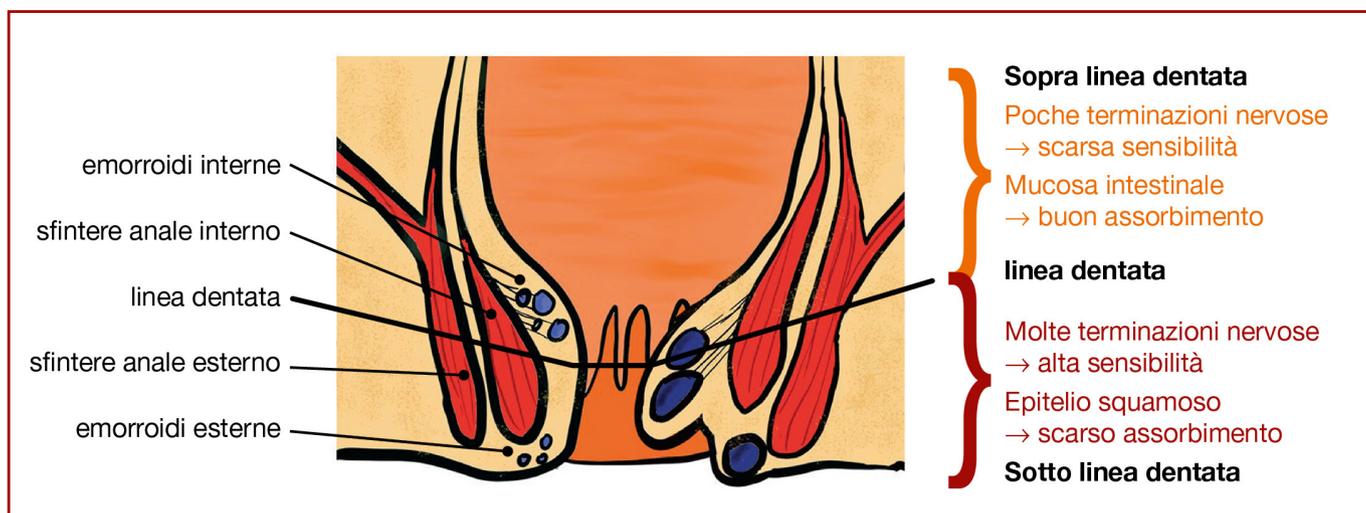


Figura 1.

Anatomia del canale anale con emorroidi interne ed esterne. A destra si osserva il potenziale meccanismo eziopatogenetico della malattia emorroidaria: ingorgo, prolasso e trombosi (per gentile concessione di AGEB²).

È quindi plausibile che, con il tempo, soprattutto se presenti fattori causali quali la consistenza alternante della massa fecale o la dissinergia muscolare durante la fase di rilasciamento-spinta all'evacuazione o la presenza di un prolasso mucoso-emorroidario, possa realizzarsi una flogosi cronica dei cuscinetti emorroidari, con conseguente scivolamento degli stessi all'esterno del canale anale, deterioramento del tessuto connettivo di sostegno, riduzione del ritorno venoso e conseguente formazione di trombosi nei plessi dilatati e distorti ².

La relativa congestione, trombosi e il prolasso dei cuscinetti emorroidari danno origine ai sintomi che in genere conducono il paziente alla visita specialistica, quali sanguinamento anale, dolore e bruciore associato a prurito con eczema micoide perianale (sindrome dell'ano umido, principale sintomo nei pazienti di sesso maschile) ^{1,2}.

Il primo approccio verso il paziente affetto da sindrome emorroidaria deve essere basato sulla correzione dello stile di vita e dei fattori causali. Tra i più frequenti vi sono: 1) l'errato regime alimentare, spesso causa di sindromi infiammatorie intestinali come il colon irritabile che, a propria volta, sono causa di irregolarità dell'alvo (rallentato transito e modificazione della consistenza fecale); 2) l'impiego terapeutico di farmaci che interferiscono con la cinetica intestinale o con l'idratazione, dovuto alla presenza di co-morbilità che necessitano di tali terapie.

Se, nonostante ciò, la sintomatologia emorroidaria non recede, si può passare alla terapia farmacologica topica (anestetici locali e/o antinfiammatori) e sistemica (flebotonici).

All'interno del panorama della terapia farmacologica topica è stato recentemente commercializzato in Italia un unguento a base di lidocaina 5% (OCTOSEDAN®), un anestetico locale di tipo amidico tra i più noti e i più studiati al mondo e già leader del mercato farmaceutico tedesco per il trattamento locale dei disturbi emorroidari (Fig. 2).

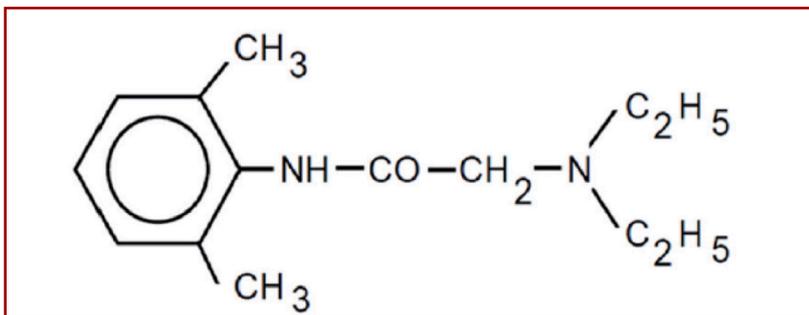


Figura 2.

Struttura chimica della lidocaina.

In seguito all'applicazione sulla cute o sulla mucosa, la lidocaina viene rapidamente assorbita e si lega alle terminazioni nervose grazie alla sua elevata solubilità lipidica e alla contemporanea elevata affinità con le strutture fosfolipidiche di membrane: ciò porta alla rapida insorgenza della sua azione – entro pochi minuti – e alla lunga durata d'azione.

La formulazione in unguento (preparazione ricca di lipidi e con pochissima acqua) e l'alta concentrazione di lidocaina (5%) del nuovo farmaco OCTOSEDAN® permettono quindi un rapido e duraturo sollievo della sintomatologia dolorosa ano-rettale nel paziente con emorroidi, che determina un indubbio miglioramento della sua qualità di vita.

Oltre al ben noto meccanismo d'azione anestetico (blocco reversibile dei canali del sodio, con iperpolarizzazione della membrana neuronale e relativa inibizione dell'eccitabilità delle terminazioni nervose responsabili della conduzione del dolore)³, la lidocaina ha recentemente dimostrato di possedere anche delle importanti proprietà antinfiammatorie, comparabili a quelle dei corticosteroidi e dei FANS⁴⁻¹³.

La lidocaina ha infatti dimostrato di essere in grado di modulare e di controllare, in vari modelli sperimentali, le HMGB-1 (*High Mobility Group Box 1*), i TLR4 (*Toll Like Receptors 4*), il NFK-Beta (*Nuclear Factor Kappa Beta*) e il TNF-alfa (*Tumor Necross Factor alfa*) nei macrofagi e nei monociti, con la conseguente inibizione della liberazione di citochine pro-flogogene⁴⁻¹³.

Pertanto, l'utilizzo del nuovo farmaco a base di lidocaina 5% per un uso topico perianale rappresenta un approccio innovativo sinergico (anestetico ed antinfiammatorio) in un farmaco monocomponente, che permette al paziente, oltre ad un rapido controllo sul dolore/bruciore/prurito, anche un rapido controllo sui fattori della flogosi, garantendo non solo un approccio sintomatico ma anche un approccio terapeutico¹⁻¹³.

L'assenza di corticosteroidi nell'OCTOSEDAN® rappresenta un indubbio vantaggio per il paziente, perché permette di evitare la nota collateralità locale di questa categoria di farmaci, garantendo un'ottimale attività terapeutica antinfiammatoria ascrivibile alla sola lidocaina 5%.

Studi clinici randomizzati, controllati verso placebo ed effettuati su un campione numeroso di pazienti (circa 400), hanno dimostrato un'ottimale e significativo controllo del sintomo prurito anale già dal primo giorno di trattamento in pazienti affetti da malattia emorroidaria di grado 1 e 2¹, un miglioramento dei sintomi dolore/prurito e cicatrizzazione in pazienti affetti da fissurazioni/ragadi anali¹⁴ ed un miglioramento statisticamente significativo del sintomo dolore alla palpazione del canale anale già

dopo 30 minuti dall'applicazione dell'unguento in pazienti affetti da ragadi/fissurazioni anali, con un miglioramento della *compliance* del paziente verso le manovre meccaniche ¹⁵.

Il significativo miglioramento della cicatrizzazione delle ragadi/fissurazioni anali già dopo 7 giorni di terapia topica con lidocaina 5% unguento sembra evidenziare, in maniera incontrovertibile, l'efficacia dell'OCTOSEDAN® non solo come sintomatico ma anche come farmaco curativo durante le prime fasi della terapia (Fig. 3) ¹⁴.

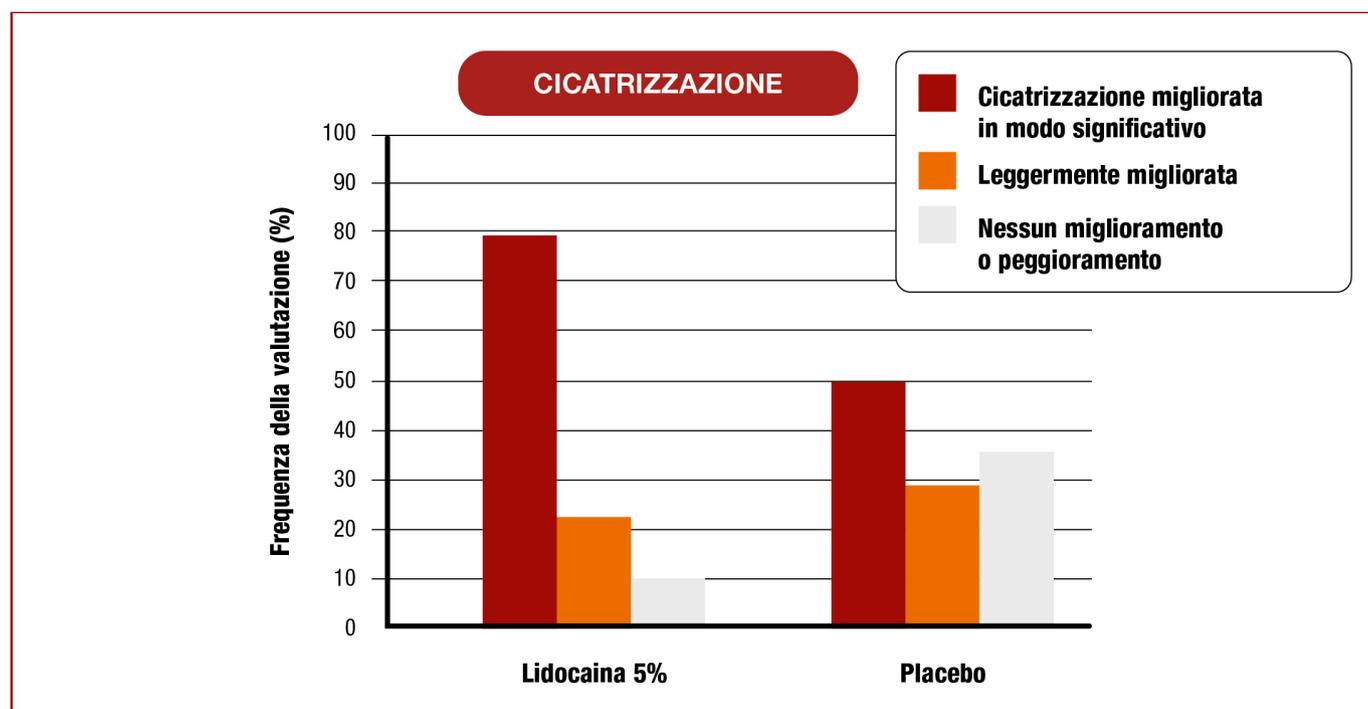


Figura 3.

Valutazione della cicatrizzazione (Heusinger JH et al., 1996, mod.¹⁴).

Nei vari studi effettuati non si sono osservati effetti avversi gravi alla terapia con il farmaco e l'incidenza degli stessi effetti avversi non gravi si è dimostrata sovrapponibile a quella verificatasi con la somministrazione del placebo ¹.

La procedura di "well established use" con cui il farmaco è stato registrato in Italia dalla Germania, insieme ad uno specifico studio di farmacocinetica umana condotto con il farmaco su 24 pazienti adulti affetti da dolore acuto anorettale secondario ad emorroidi complicate, talvolta anche da fissurazioni e ascessi anali (studio nel quale l'applicazione del farmaco al dosaggio di 2,5 g T.I.D. per 4 giorni ha comportato il raggiungimento di valori sistemici di lidocaina abbondantemente inferiori rispetto a quelli responsabili di effetti sistemici – anti-aritmico ed anticonvulsivante – ed infinitamente inferiori rispetto a quelli responsabili di effetti tossici sistemici – parestesie, sonnolenza, contrazioni muscolari, convulsioni, etc.) (Fig. 4), confortano sull'elevata sicurezza d'uso del farmaco nelle sue indicazioni terapeutiche in acuto ¹⁶.

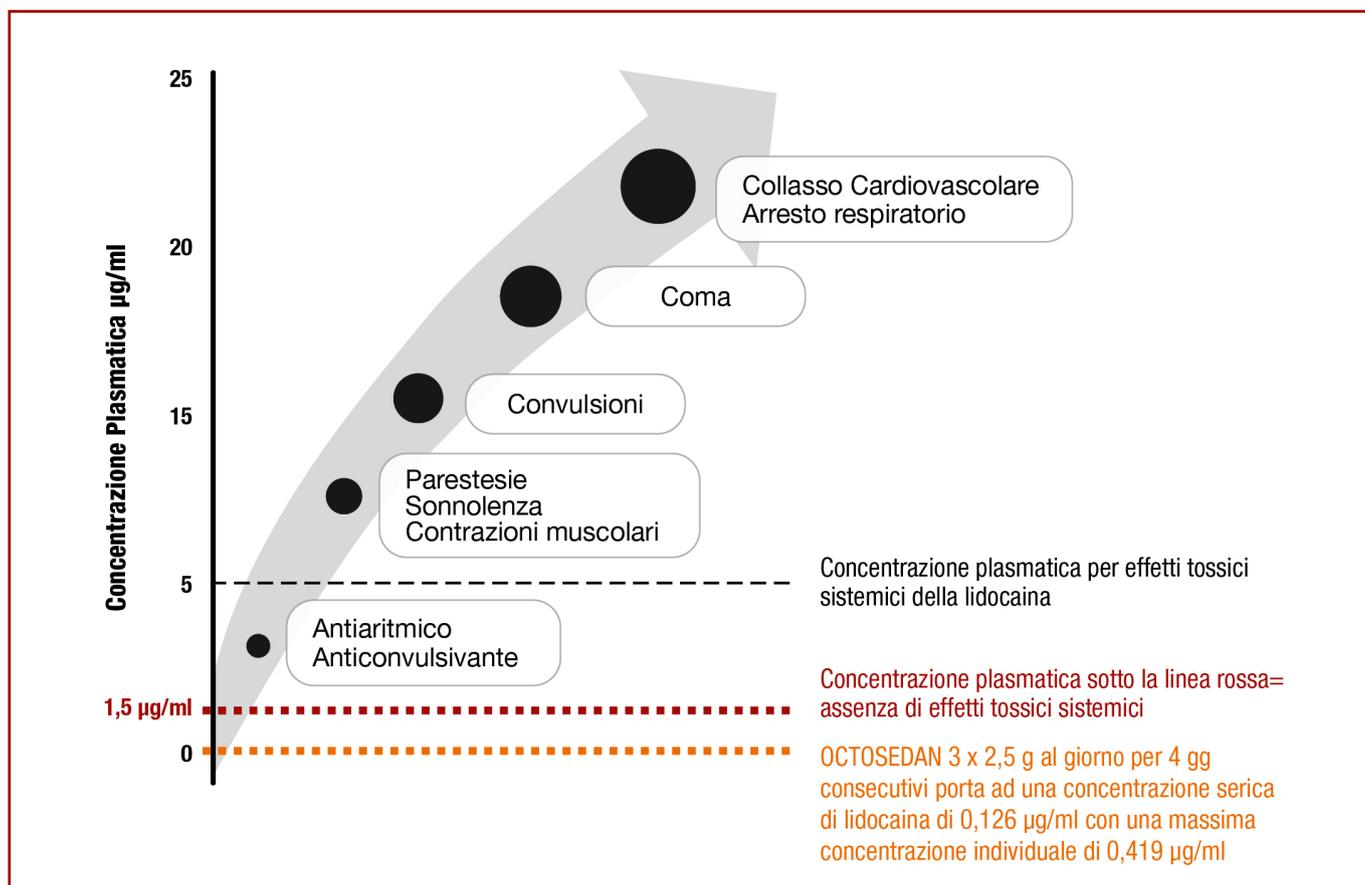


Figura 4.
Concentrazione sistemica di lidocaina ed effetti correlati.

Non bisogna altresì dimenticare che all'interno della confezione del farmaco è contenuto un applicatore ergonomico anale con fori laterali e con chiusura apicale, che permette al principio attivo di diffondersi lateralmente (laddove sono presenti i plessi emorroidari dilatati), evitando il contatto dello stesso con la mucosa rettale (mucosa ad alto potere assorbente).

In conclusione, possiamo affermare che il nuovo farmaco topico contenente lidocaina 5%, con semplice posologia di 2-3 applicazioni die, rappresenta un valido complemento terapeutico nel ventaglio farmacologico a disposizione del medico, permettendo il rapido controllo della sintomatologia acuta emorroidaria e un enorme vantaggio per il paziente in termini di dolore e di sanguinamento.

Bibliografia

1. Rothhaar A, Grünewald E, Enderes C, et al. Placebo-controlled double-blind study of the efficacy and tolerability of lidocaine-containing rectal ointment to treat anorectal itching in patients with haemorrhoids. *Akt Dermatol* 2014;40:412-417.
2. De Shepper H, Coremans G, Denis MA, et al. Belgian consensus guideline on the management of hemorrhoidal disease. *Acta Gastroenterol Belgica* 2021;84:101-120. <https://doi.org/10.51821/84.1.497>
3. OCTOSEDAN 50 mg/g unguento rettale. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
4. Karnina R, Arif SK, Hatta M, et al. Molecular mechanism of lidocaine. *Ann Med Surg* 2021;69:102733. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102733>
5. Yang X, Wei X, Mu Y, et al. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. *Medicine* 2020;99:e19898. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019898>

6. Elizagaray ML, Mazitelli I, Pontoriero A, et al. Lidocaine reinforces the anti-inflammatory action of dex-amethasone on myeloid and epithelial cells activated by inflammatory cytokines or SARS-CoV-2 infection. *Biomed J* 2023;46:81-92. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.07.008>
7. Maab H, Mustafa F, Arshad Ali S. Anti-inflammatory aspects of Lidocaine: a neglected therapeutic stance for COVID-19. *Heart Lung* 2020;49:877-878. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.09.001>
8. Lahat A, Ben-Horin S, Lang A, et al. Lidocaine down-regulates nuclear factor-kB signalling and inhibits cytokine production and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol* 2008;152:320-327. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03636.x>
9. Chiang N, Schwab JM, Fredman G, et al. Anesthetics impact the resolution of inflammation. *Plos One* 2008;3:e1879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001879>
10. Lin S, Jin P, Shao C, et al. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects against endotoxemia in mice by suppressing HIF1 α -induced glycolysis. *Int Immunopharmacol* 2020;80:106150. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106150>
11. Lang A, Ben Horin S, Picard O, et al. Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor kappa B activation. *Immunobiology* 2010;215:304-313. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.05.006>
12. Chiu KM, Lu CW, Lee MY, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of lidocaine in kainic acid-injected rats. *Neuroreport* 2016;27:501-507. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000570>
13. Feng G, Liu S, Wang GL, et al. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibiting NF-kB activation. *Pharmacology* 2008;81:32-40. <https://doi.org/10.1159/000107792>
14. Heusinger JH, Andreas Kolt. Breaking the vicious circle with an ointment. *Arzt und Wirtshaft* 1996;11.
15. Kolt-Kad 69: Multicentre, placebo-controlled, randomised, double-blind, parallel group study to demonstrate the rapid analgesic efficacy of a 5% lidocaine ointment in patients with fissures and/ or rhagades in the anal region. Data on file. Dr. Kade.
16. Zimmermann J, Schlegelmilch R, Mazur D, et al. Proof of systemic safety of a Lidocaine ointment in the treatment of patients with anorectal pain. *Arzneimittelforschung* 2007;57:12-19. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296580>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>