

ALSAL<sup>SA</sup>



Volume n° 1  
2016

INTERNATIONAL JOURNAL OF

# EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

---

**Utilità di un nuovo multicomponente  
a base di bromelina, curcumina  
e leucina per il trattamento  
delle rinosinusiti batteriche**

*M. De Benedetto*



EDIZIONE ITALIANA

**Editor in Chief**

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

**Editorial Board**

J. Almeda (Portugal)  
A. Arun (Ireland)  
M. Basaronoglu (Turkey)  
P. Bucher (Switzerland)  
F. Cardia Salman (Brazil)  
A. Ceriello (Spain)  
J. Freire de Carvalho (Brazil)  
J.C. Kasky (Uk)  
M. Kubal (India)  
J. Reyes Llorena (Cuba)  
M. Miravittles (Spain)  
R. Mendez (Puerto Rico)  
D. Mona (Switzerland)  
G. Popovic (Serbia)  
F. Polverino (Usa)  
M. Scarpellini (Italia)  
T. Sapundzhieva (Bulgaria)  
P. Tonino (Usa)  
E. Volpi (Brazil)

**Editorial Office**

Alberto Salini (Production Manager)  
Stefano Salini (Peer Review Manager)

**Editore**

Aisal SA (Ch)

**Norme redazionali per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza. Il manoscritto dovrebbe essere così composto:

**Titolo**

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

**Introduzione**

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

**Parola Chiave**

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

**Corpo dell'articolo**

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

**Bibliografia**

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:  
IJE&CR c/o AISAL SA  
Via Pian Scairolo 11  
6915 Pambio Noranco  
Lugano (Switzerland)

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.*



# Utilità di un nuovo multicomponente a base di bromelina, curcumina e leucina per il trattamento delle rinosinusiti batteriche

---

M. DE BENEDETTO

---

## Introduzione

Le cavità nasali e paranasali, così come anche il distretto rinofaringo-tubarico, sono rivestiti da un medesimo strato mucoso, il cui elemento fondamentale è rappresentato da un epitelio cilindrico pseudostratificato ciliato, che realizza una continuità anatomica e funzionale di tutte queste strutture giustificando la loro appartenenza ad un unico apparato morfo-strutturale denominato “unità rino-faringo-tubarica” regolata da meccanismi umorali e neurali propri delle vie aeree superiori. A livello naso-sinusale, il complesso osteo-meatale rappresenta, dal punto di vista anatomico, la zona di transizione tra la cavità nasale e paranasale, e dal punto di vista funzionale costituisce il cardine della fisiologia dell'intero distretto rinosinusale, in quanto regola le funzioni di ventilazione, drenaggio e difesa aspecifica peculiari dei seni paranasali. Di conseguenza, la stretta correlazione eziopatogenetica, anatomo-patologica e clinica alla base delle patologie nasali e paranasali ha consentito di utilizzare il termine più corretto di “rinosinusite” per indicare tutti quei processi flogistici-infettivi, a genesi multifattoriale, che coinvolgono contemporaneamente la mucosa di rivestimento delle cavità nasali e paranasali, abbandonando definitivamente la dizione ormai desueta di “sinusite”, basata sulle vecchie conoscenze secondo le quali le fosse nasali ed i seni paranasali rappre-

Primario Emerito ORL, Ospedale V. Fazzi, Lecce

Corresponding Author

Michele De Benedetto  
Piazza Filippo Muratore 73100, Lecce  
micheledebenedetto@hotmail.it

**Key words:** edema, infiammazione, rinosinusiti, bromelina, curcumina, leucina

sentavano due unità anatomiche separate e distinte. È ancora appropriato parlare di sinusite limitatamente a quelle forme di flogosi dei seni paranasali secondarie a patologia odontogena con interessamento esclusivo del seno mascellare, per le forme post-traumatiche nelle quali l'episodio infettivo è circoscritto alla sola area traumatizzata e per le forme infettive secondarie a patologia neoplastica di un seno paranasale.<sup>(1)</sup> Indipendentemente dal fattore etiologico la rinosinusite si manifesta, all'inizio, sempre con i segni dell'infiammazione e dell'edema delle mucose; nelle forme acute la patogenesi più frequente è quella virale, che successivamente tra la sesta e l'ottava giornata, solo in una ridotta percentuale di casi (intorno al 2/4%) si complica per il sovrapporsi di una infezione di origine batterica. Clinicamente questo evolversi della rinosinusite, si manifesta con congestione nasale, rinnorrea sie-

rosa, senso di pienezza, per i primi 5-7 giorni, successivamente si avrà il perdurare della congestione e del senso di pienezza nasale con comparsa di una rinorrea muco-purulenta di colorito giallastro, o francamente purulenta di colorito grigio-verdastro, dolore, talvolta febbre. La rinosinusite batterica si definisce acuta, quando la sintomatologia ha una durata pari alle 6-8 settimane o con meno di 4 episodi l'anno ognuno dei quali presenta una sintomatologia della durata massima di 10 giorni ed è suscettibile di completa risoluzione con un adeguato trattamento medico senza evidenti modificazioni iperplastiche della mucosa ad una indagine TC. La rinosinusite si definisce cronica se l'infezione sinusale persiste per più di 8 settimane ovvero è caratterizzata da più di 4 episodi l'anno la cui sintomatologia ha una durata di almeno 10 giorni non suscettibile di completa risoluzione con trattamento medico ed accompagnata da iperplasia della mucosa sinusale evidenziabile all'esame TC dopo 4 settimane di trattamento. Inoltre le rinosinusiti acute o croniche si possono presentare anche come forme ricorrenti o recidivanti. La rinosinusite ricorrente è caratterizzata da una ricorrenza degli episodi superiori a 4 volte l'anno, comunque responsivi al trattamento medico, i cui agenti eziologici responsabili sono diversi tra un episodio e l'altro. La rinosinusite recidivante ha le stesse caratteristiche della forma ricorrente, fatta eccezione per l'agente eziologico in causa che resta sempre il medesimo.<sup>(2)</sup> Studi epidemiologici condotti in tutti i paesi occidentali, compresa l'Italia, hanno dimostrato che la patologia rinosinusale presenta un'incidenza, nella popolazione generale, variabile tra l'8% ed il 16%. In ragione dell'elevata incidenza e soprattutto del rischio, sempre più frequente, di temibili complicanze, la rinosinusite è una patologia spesso insidiosa che richiede un inquadramento diagnostico e terapeutico preciso e razionale che deriva esclusivamente dalla conoscenza approfondita dei meccanismi fisiopatologici alla base di questa affezione. I batteri più frequentemente responsabili della rinosinusite acuta o di una riacutizzazione della forma cronica sono rappresentati dal cosiddetto "Infernal Trio" costituito dallo *Streptococcus pneumoniae* nel 33% dei casi, dall'*Haemophilus influenzae* nel 32% e dalla *Moraxella catarrhalis* nell'11% dei casi. Nelle rinosinusiti croniche più frequentemente si riscontra una flora mista composta da aerobi ed anaerobi: tra i primi prevalgono gli Streptococchi e

gli Stafilococchi, lo *Pseudomonas* ed il *Proteus*, mentre tra gli anaerobi soprattutto i *Bacteroides* ed il *Fusobacterium*.<sup>(3)</sup> Per quanto concerne la diagnosi della patologia rinosinusale, essa è in prima istanza clinica, ossia basata sull'identificazione, attraverso la raccolta dei dati anamnestici dal paziente ed un accurato esame obiettivo completo di rinoscopia con fibre ottiche flessibili o rigide, del tipico corteo sintomatologico dell'affezione. Inoltre, l'anamnesi fornita dal paziente sarà utile per individuare la modalità d'insorgenza, la persistenza, l'eventuale stagionalità, la localizzazione della sintomatologia algica e dei sintomi peculiari dell'interessamento rinosinusale, l'eventuale presenza di fattori predisponenti o di patologie concomitanti che possano aver innescato il problema rinosinusale.

La sintomatologia della rinosinusite acuta è caratterizzata da sintomi maggiori e minori: i primi sono costituiti dalla congestione nasale, dalla rinorrea muco-purulenta anteriore e/o posteriore e dal dolore o pressione facciale. Questo ultimo viene riferito dal paziente o come un dolore sordo, gravativo in corrispondenza del seno paranasale interessato o come dolore riferito a zone tipiche di proiezione a livello del cranio. I sintomi minori sono rappresentati da tosse, alitosi, ipo/anosmia, faringodinia, febbre ed ovattamento auricolare. La diagnosi clinica di rinosinusite acuta è confermata dalla presenza contemporanea di due sintomi maggiori oppure di un sintomo maggiore associato a due minori. Nella rinosinusite cronica, ostruzione nasale persistente, rinorrea muco-purulenta ed alitosi costituiscono la triade sintomatologica più frequente, mentre la febbre ed il dolore facciale sono più rari. Inoltre, segni e sintomi della forma cronica, così come il suo decorso clinico, sono più sfumati e variabili per intensità.<sup>(4)</sup>

Premesso che la diagnosi di rinosinusite è essenzialmente clinica, tuttavia esistono una serie di indagini strumentali, utili allo specialista otorinolaringoiatra, non tanto per confermare il sospetto diagnostico, quanto per individuare fattori predisponenti o concomitanti che potrebbero aver giocato un ruolo di primaria importanza nel determinare la patologia flogistico-infettiva rinosinusale acuta o cronica.

Tra le indagini ematochimiche, per quanto aspecifiche, la positività degli indici aspecifici di flogosi può orientare verso l'eziologia infettiva. Qualora si ipotizzi una allergia, può essere utile eseguire le prove allergologiche cutanee (PRICK test) associate al dosaggio delle IgE totali e specifiche (PRIST

e RAST). Per valutare il grado di compromissione della funzionalità respiratoria nasale è estremamente importante l'esecuzione della Rinomanometria Anteriore Attiva, con e senza il test di decongestione nasale, associata alla Rinometria Acustica ed al tempo di trasporto mucociliare (tTMC). Tra le metodiche di imaging, l'esame radiografico standard dei seni paranasali è stato definitivamente abbandonato, a causa della scarsità di informazioni fornita, ed è stato sostituito dalla TC che ad oggi, è giustamente considerato l'esame di elezione per lo studio della rinosinusite. Per quanto concerne la RMN, pur non fornendo delle immagini migliori della TC, deve essere sempre eseguita, nelle forme monolaterali o nel sospetto di una patologia degenerativa tumorale a partenza dalle cavità paranasali, o qualora si ipotizzi una genesi fungina.<sup>(5,6)</sup>

Per quanto concerne le complicanze della patologia rinosinusale, esse si possono dividere in intracraniche ed extracraniche (orbitarie ed ossee). Le complicanze ossee interessano prevalentemente la parete anteriore del seno frontale con un processo infettivo che si propaga per continuità dando luogo ad una osteomielite migrante. Se tale infezione non viene prontamente arrestata esiste il rischio concreto di propagazione al parenchima cerebrale, con la conseguente formazione di raccolte asessuali a livello sottoperiosteale.

La sintomatologia classica dell'osteomielite del frontale è rappresentata da febbre elevata, cefalea gravativa ed edema delle parti molli, in particolare a carico delle palpebre superiori. Le complicanze oculo-orbitarie sono appannaggio quasi esclusivo delle rinosinusiti etmoidali e frontali.

Secondo Chandler le complicanze orbitarie si classificano in cellulite orbitaria e/o periorbitaria, ascesso subperiosteale, flemmone ed ascesso orbitario e trombosi del seno cavernoso. Fra tutte le complicanze orbitarie qui di seguito elencate, la cellulite periorbitaria è sicuramente quella più frequente e più tipica dell'età infantile; dal punto di vista sintomatologico si presenta con dolore orbitario, edema palpebrale e febbre elevata. Le complicanze intracraniche sono rappresentate da meningiti, ascessi epidurali, subdurali, intracranici e tromboflebiti del seno durale. Le rinosinusiti frontali ed etmoidali sono quelle che più frequentemente possono dar luogo a questo tipo di complicanza attraverso una propagazione diretta del processo infettivo al parenchima cerebrale tramite la parete ossea delle cavità paranasali, o attraverso una propaga-

zione per via ematogena con conseguente tromboflebite.

L'ascesso intracranico è la complicanza più frequente e si realizza soprattutto a carico del lobo frontale<sup>(2)</sup>.

In uno studio recentissimo<sup>(7)</sup> si dimostra che nelle rinosinusiti acute, con complicanze orbitarie o intracraniche, il batterio più frequentemente presente è lo *Streptococcus anginosus*, isolato nel 61% dei casi nel pus dei seni paranasali, nell'83% delle infezioni orbitarie e nel 77,8% delle infezioni intracraniche. Tutti i ceppi di *S. anginosus* isolati risultavano sensibili alla penicillina e nessun ceppo si è dimostrato penicillino-resistente. Alla luce delle conoscenze fisiopatologiche che determinano ed alimentano l'infezione rinosinusale, il razionale terapeutico per il suo trattamento e per la prevenzione delle sue complicanze, ruota intorno al ruolo svolto dalle strutture anatomiche che concorrono alla formazione del complesso osteo-meatale con lo scopo di ripristinare con la sola terapia medica, o qualora non sia più possibile, anche con la terapia chirurgica, la sua pervietà, cardine fondamentale per una corretta ventilazione e drenaggio delle cavità paranasali, presupposto imprescindibile per il loro benessere.<sup>(8)</sup> Di conseguenza, la terapia medica si avvarrà da una parte di farmaci antibiotici in grado di eradicare l'invasione batterica, e dall'altra di terapie di supporto che, riducendo lo stato di edema della mucosa del complesso osteo-meatale, faciliteranno il drenaggio delle secrezioni verso le fosse nasali ripristinando una buona fisiologia naso-sinusale. Queste terapie di sostegno sono rappresentate da lavaggi nasali con soluzione isotonica o ipertonica che, con la loro azione detergente meccanica, sono in grado di rimuovere le secrezioni nasali e quindi gli agenti patogeni e/o gli allergeni in esse intrappolati. Intervenire con l'obiettivo di ridurre l'edema delle mucose consente di ottenere un più rapido miglioramento della sintomatologia e rendere più efficace l'azione dell'antibiotico.<sup>(9)</sup>

Futurase BF<sup>™</sup>, un nuovo nutraceutico a base di Bromelina, Curcumina ad elevata biodisponibilità e Leucina, presenta i presupposti farmacodinamici per un utilizzo efficace in tutte quelle forme caratterizzate da edema e infiammazione, senza gli effetti collaterali tipici dei FANS.

Le peculiarità del nuovo prodotto sono costituite dall'associazione tra bromelina a dosaggio potenziato (70 mg) e curcumina ad elevata biodisponibilità (500 mg), che permettono di rinforzare l'azione antiedemigena e antinfiammatoria dimostrata dai singoli componenti. L'aggiunta di leucina (700

mg), aminoacido ramificato che aumenta la sintesi proteica nelle cellule muscolari migliorando la resistenza anabolica, svolge un ruolo primario nel contrastare il catabolismo proteico presente in tutti gli stati infiammatori.

## Caratteristiche dei singoli componenti

### Bromelina

La bromelina è un enzima proteolitico con proprietà anti-edemigene e antinfiammatorie, efficace nelle patologie bronco-alveolari, perché interferisce con diversi mediatori infiammatori del tratto respiratorio, quali istamina, leucotrieni, LTC4 ed LTD4. Sono passati diversi anni da quando sono stati condotti i primi studi clinici su pazienti affetti da tracheiti, bronchiti, polmoniti in trattamento con bromelina, da sola e in associazione ad antibiotici<sup>(10-12)</sup> che hanno evidenziato che la bromelina è efficace nella riduzione dell'infiammazione e dell'edema e facilita la penetrazione degli agenti antibatterici nei focolai infettivi. Dal punto di vista biologico, è stato dimostrato che l'esposizione *in vitro* alla bromelina è in grado di ridurre notevolmente la migrazione dei neutrofili nel sito di infiammazione. Questo processo anti-infiammatorio è dovuto alla capacità della bromelina di inibire i recettori sulla superficie cellulare indispensabili per il traffico leucocitario, tra cui il recettore per le chemochine CD128.<sup>(13)</sup>

Dal punto di vista clinico, uno studio condotto in doppio cieco su pazienti affetti da sinusite acuta (n=50), ha dimostrato che il trattamento con bromelina (4 x 40 mg/die) ha determinato una risoluzione completa dell'infiammazione della mucosa nasale, dell'ipersecrezione e delle difficoltà respiratorie nell'85% dei pazienti contro il 40% osservato nel gruppo trattato con terapia standard (antistaminici + antibiotici).<sup>(14)</sup> In un altro studio, la bromelina (4 x 40 mg/die) si è dimostrata efficace nella riduzione dell'edema e dell'ecchimosi postoperatoria in pazienti sottoposti ad interventi di rinoplastica e nell'accelerare la scomparsa dei sintomi infiammatori della mucosa nasale nel trattamento delle sinusiti (n=41).<sup>(15)</sup> Un recente studio condotto in *Good Epidemiological Practice*, su una casistica pediatrica di 116 bambini (età da 1 a 11 anni, di entrambi i sessi) affetti da sinusite acuta, ha dimostrato che la bromelina consente un più rapido sollievo dei sintomi rispetto al gruppo di controllo

(p=0,005). In particolare, il gruppo di pazienti trattati con bromelina ha avuto una risoluzione della sintomatologia in media in 6,66 giorni, mentre il gruppo trattato con terapia standard in 7,95 giorni.<sup>(16)</sup> Inoltre la bromelina aumenta l'assorbimento degli antibiotici: la bromelina somministrata per via orale, aumenta l'assorbimento e migliora la diffusione tissutale di penicilline e tetracicline. Questo effetto è documentato dai maggiori livelli sierici e tissutali raggiunti dall'antibiotico.<sup>(17-19)</sup> Pazienti ospedalizzati affetti da polmoniti, bronchiti e infezioni da Stafilococco, sono stati trattati con antibiotici (n=23) o antibiotici + bromelina (n=22). L'associazione ha ridotto significativamente la morbilità rispetto ai soli antibiotici.<sup>(10)</sup>

### Curcuma

La curcumina è un composto polifenolico appartenente alla *Curcuma longa*, conosciuto per la sua attività di prevenzione di alcune malattie neurodegenerative, dell'obesità e del cancro. Numerosi studi *in vivo* hanno dimostrato l'efficacia della curcumina nell'inibire i principali markers coinvolti nell'infiammazione<sup>(20,21)</sup>, nonché nel fungere da anti-ossidante e da agente anti-lipidico. È stata recentemente riportata la capacità del polifenolo di agire anche come modulatore della via epigenetica attraverso l'inibizione delle DNA metil-transferasi (DNMTs), la regolazione delle istone acetil-transferasi (HATs) e istone deacetilasi (HDACs) nonché la modulazione del pattern di espressione dei micro-RNA (miRNA).<sup>(22)</sup>

La curcumina agisce down-regolando l'attività di enzimi quali le cicloossigenasi-2 (COX-2), le lipossigenasi, l'NO sintasi inducibile (iNOS) e inibendo la produzione di citochine infiammatorie come TNF- $\alpha$ , IL-1, -2, -6, -8, e -12, e MCP (*Monocyte Chemoattractant Protein*). L'inibizione di COX-2 e iNOS sembra essere dovuta alla soppressione da parte della curcumina di NF-kB, coinvolto nella regolazione dell'infiammazione.<sup>(23)</sup> Sebbene non siano stati condotti studi clinici, numerosi studi preclinici hanno dimostrato che anche la curcumina, grazie alla sua azione antinfiammatoria, è in grado di inibire il TNF- $\alpha$ , di ridurre l'iperresponsività dell'epitelio alveolare agli allergeni, di regolare la sintesi di NO, di inibire NF-kB a livello polmonare e di ridurre la produzione di IgE.<sup>(24)</sup> L'azione antinfiammatoria della curcumina è associata a un'azione anti-edemigena dimostrata su modello animale.<sup>(25)</sup> L'azione della curcumina, a dosi elevate (fino a 2500 mg/die) e per un periodo protratto

(1200 mg per 3 anni), è stata valutata in diversi studi clinici da cui è emersa l'assenza di evidenti effetti collaterali.<sup>(26,27)</sup> La curcumina in natura è scarsamente biodisponibile quindi, per cercare di migliorare questo aspetto, in Futurase BF™ è stata formulata in un complesso con gammaciclodestrina che ha dimostrato una biodisponibilità 47 volte superiore rispetto agli estratti standard a base di curcuma.

### Leucina

La leucina è un aminoacido apolare ramificato (BCAA, *branched-chain amino acids*), come isoleucina e valina, e assieme a loro forma 1/3 delle proteine muscolari. Tra i BCAA, la leucina è l'aminoacido più studiato perché, oltre a stimolare la sintesi proteica, rispetto agli altri interviene nel metabolismo gluconeogenico<sup>(28)</sup> ed è in grado di ridurre la degradazione delle proteine a livello del muscolo scheletrico.<sup>(29)</sup> Negli stati influenzali legati a patologie delle vie aeree superiori (riniti, sinusiti, tonsilliti, faringiti, tracheiti), si ha un aumentato catabolismo proteico legato alla possibile riduzione dell'attività fisica e dell'apporto alimentare. Negli stati infiammatori è stato dimostrato che vi è una aumentata sintesi di proteine flogogene chiamate *Acute Phase Protein\** (= APP; Proteine di fase acuta). Di conseguenza gli aminoacidi (compresa la leucina) vengono utilizzati per produrre APP. La sintesi di APP è talmente marcata da avere un deficit di leucina.<sup>(30)</sup>

### Disegno e criteri di inclusione

Nello studio sono stati inclusi 62 soggetti (28 uomini e 34 donne) di età compresa tra 25 e 57 anni, che dal racconto anamnestico presentavano i sintomi di rinosinusite (congestione nasale, rinorrea, dolore faccia e/o febbre) confermata da endoscopia della fosse nasali con evidenza di essudato purulento a provenienza dalla vie di drenaggio dei seni paranasali. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che avevano assunto nel mese precedente farmaci per via orale o trattamenti a base di corticosteroidi, quelli allergici in trattamento con antistaminici, e quelli con presenza di polipi nasali e deviazioni nasali. Nel corso dello studio, della durata di 10 giorni, i pazienti sono stati

suddivisi in due gruppi di trattamento: il Gruppo A ha assunto un trattamento di antibioticoteraapia a base di amoxicillina/acido clavulanico, mentre il gruppo B al medesimo trattamento associava un nuovo integratore a base di bromelina, curcumina ad elevata biodisponibilità e leucina. A tutti i pazienti di entrambi i gruppi è stato consigliato l'utilizzo di soluzioni saline ipertoniche per il lavaggio giornaliero delle mucose nasali. Nel dettaglio i pazienti sono stati così suddivisi:

**Gruppo A (29 pazienti):** amoxicillina/acido clavulanico 1 g 3 volte al giorno per 10 gg

**Gruppo B (33 pazienti):** amoxicillina/acido clavulanico 1 g 3 volte al giorno per 10 gg + Futurase BF™ 2 bustine al giorno per i primi 3 giorni, 1 bustina al giorno per i successivi 7 gg

### Obiettivi ed end point dello studio

Scopo dello studio è stato valutare l'attività antinfiammatoria e antiedemigena del nuovo multicomponente in associazione al trattamento standard a base di antibioticoteraapia e in confronto alla sola terapia antibiotica. Sono state effettuate tre valutazioni cliniche: una al basale (T0) all'inizio del trattamento, una dopo 3 giorni (T3), e una alla fine del periodo di osservazione (T10). Il trattamento è stato valutato tramite un diario del paziente consistente in un questionario di valutazione soggettiva dei principali sintomi della rinosinusite (congestione nasale, dolore facciale/cefalea, rinorrea). L'intensità dei sintomi è stata classificata con una scala quantitativa da 0 a 4 (0: assenza dei sintomi, 1: sintomatologia scarsa, 2: sintomatologia lieve, 3: sintomatologia moderata, 4: sintomatologia grave). L'end point dello studio è stato la riduzione dei sintomi dei soggetti al termine del trattamento.

### Risultati

Dei 62 pazienti in trattamento 59 hanno portato a termine lo studio. Sono stati esclusi dalla valutazione finale 3 pazienti: 2

<sup>(\*)</sup> Le *Acute Phase Protein* (= APP), vengono sintetizzate in risposta a stimoli infiammatori e contribuiscono alla difesa dell'ospite: possono neutralizzare direttamente gli agenti infiammatori, aiutano a minimizzare l'estensione del danno tissutale, partecipano alla riparazione e rigenerazione del tessuto.

appartenenti al gruppo A (solo antibioticotераpia), di cui 1 non si è presentato al controllo al T3; 1 del gruppo B (antibiotico + multicomponente) per lo stesso motivo. L'altro paziente del gruppo A che non ha terminato lo studio, alla visita al terzo giorno mostrava ancora sintomi di febbre elevata e nessun miglioramento rispetto al basale, riscontro che ha fatto sospettare la mancata efficacia dell'antibioticoterapia. Per questo motivo il paziente è stato escluso dallo studio e sottoposto ad altro tipo di trattamento antibiotico. Tutti gli altri pazienti hanno portato a termine lo studio e non hanno mostrato effetti collaterali imputabili ai trattamenti in corso. I risultati hanno evidenziato un'ottima efficacia, sia nella riduzione della sintomatologia rinotica, che nel tasso di guarigione in entrambi i gruppi al termine del periodo di osservazione. Da evidenziare che il gruppo che ha associato all'antibioticoterapia il multicomponente antiedemigeno-antinfiammatorio a base di bromelina, curcumina ad elevata biodisponibilità e leucina, ha ottenuto risultati più rapidi già visibili alla prima osservazione su tutti e tre i parametri valutati: congestione nasale, dolore facciale/cefalea, rinorrea (Figure 1, 2, 3). Anche il tasso di guarigione al termine dello studio è stato differente tra i due gruppi:

• Gruppo A: 87%

• Gruppo B: 95%

## Conclusioni

I risultati dello studio confermano i dati presenti in letteratura sull'utilità di un trattamento antiedemigeno-antinfiammatorio in associazione all'antibioticoterapia standard nella cura delle rinosinusiti acute di origine batterica. L'attività antiedemigena della bromelina è nota da diversi anni, così come la sua capacità di facilitare la penetrazione dell'antibiotico nei focolai infettivi. Più recenti sono le evidenze sulla curcumina che si è dimostrata un potente antinfiammatorio naturale in grado di inibire i principali markers coinvolti nel meccanismo dell'infiammazione. Le proprietà antinfiammatorie e antiedemigene del nuovo multicomponente dimostrate nel presente studio sono da imputarsi alla sinergia dei suoi componenti. Futurase BF™ per la sua formulazione innovativa è da considerarsi utile in tutti i casi di in cui si manifesta rinosinusite acuta con tipici sintomi di congestione nasale, rinorrea e cefalea.

Figura 1 – Media dei punteggi relativi alla congestione nasale

	T0	T3	T10
Gruppo A	3,8	3	1,6 (**)
Gruppo B	3,7	2,6 (*)	0,7 (**)(#)

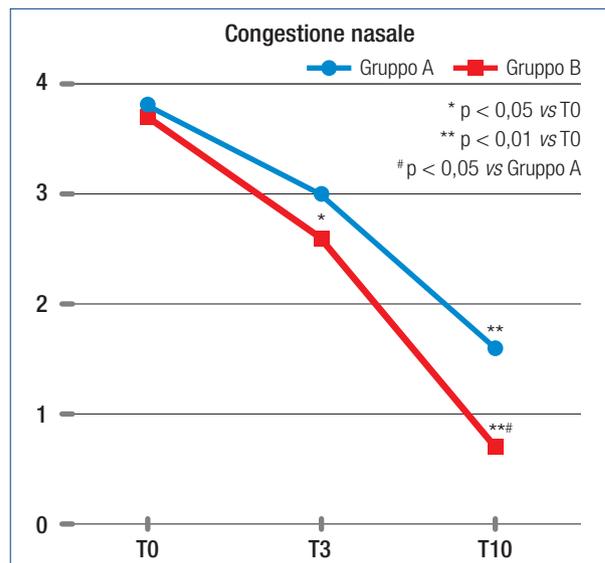


Figura 2 – Media dei punteggi relativi al dolore facciale/cefalea

	T0	T3	T10
Gruppo A	3,8	2,8	1,2 (**)
Gruppo B	3,8	2,1 (*)	0,4 (**)(#)

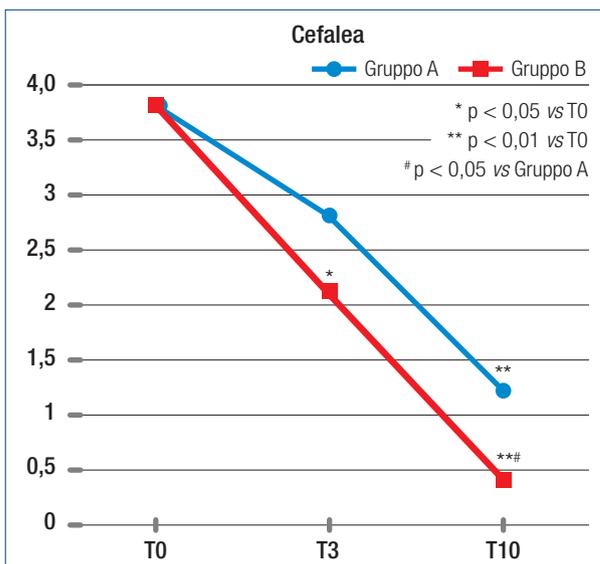
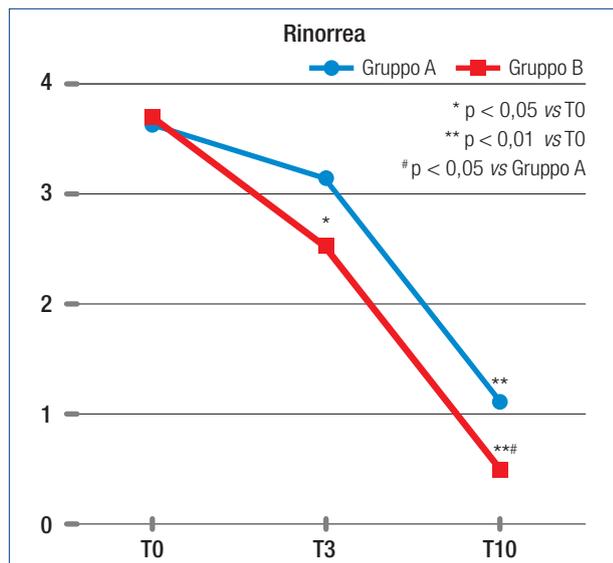


Figura 3 – Media dei punteggi relativi alla rinorrea

	T0	T3	T10
<b>Gruppo A</b>	3,6	3,1	1,1 (**)
<b>Gruppo B</b>	3,7	2,5 (*)	0,5 (**)(#)



## Bibliografia

- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA, Anon J, Denneny J, Emanuel I, Levine H. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3Suppl):S1-32.
- Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:863-867.
- Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 1998;316:13-20.
- Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:502-507.
- Vaughan WC, Carvalho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:558-568.
- Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2002;81:648-652.
- Miah MS, Nix P, Koukoulis A, Sandoe J. Microbial causes of complicated acute bacterial rhinosinusitis and implications for empirical antimicrobial therapy. *J Laryngol Otol* 2015; 18:1-7.
- Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW Jr, Califf RM, Simel DL; Cefdin and Flonase for Sinusitis (CAFFS) Investigators. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:3097-3105.
- Watelet JB, Dogne JM, Mullier F. Remodeling and Repair in Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15:34.
- Neubauer RA. A plant protease for potentiation of and possible replacement of antibiotics. *Exp Med Surg*. 1961; 19: 143-160.
- Cirelli MG. Treatment of inflammation and edema with bromelain. A plant proteolytic enzyme concentrate. *Del Med J*. 1962; 34: 159-67.
- Rimoldi R, Ginesu F, Giura R. Use of Bromelain in pneumological therapy. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1978; 4: 55-66.
- Fitzhugh DJ, Shan S, Dewhirst MW, Hale LP. Bromelain treatment decreases neutrophil migration to sites of inflammation. *Clin Immunol* 2008; 128:66-74.
- Ryan RE. A double-blind clinical evaluation of bromelain in the treatment of acute sinusitis. *Headache*. 1967; 4:13-17.
- Seltzer AP. A double blind study of bromelains in the treatment of edema and ecchymoses following surgical and non surgical trauma to the face. *The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly* 1964; 43: 54-57.
- Braun JM, Schneider B, Beuth HJ. Therapeutic use, efficiency and safety of the proteolytic pineapple enzyme Bromelain-POS in children with acute sinusitis in Germany. *In Vivo*
- Renzini G, Varenco M. Die Resorption von Tetracyclin in Gegenwart von Bromelain bei oraler Applikation. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 1972; 2: 410-412.. 2005 Mar-Apr; 19(2): 417-21.
- Tinozzi S, Venegoni A. Effect of bromelain on serum and tissue levels of amoxicillin. *Drug Exp. Clin. Res.* 1978; 1: 39-44.
- Friesen A, Schilling A, Hofstetter A, Adam D. Tetracyclin-Konzentration im Prosta-Sekret. *z. antimikrob. antineoplast. Chirurgie* 1987; 2: 61-65.
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "curcumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75: 787-809.
- Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacol Res.* 1999; 39: 41-47.
- Boyanapalli SS, Tony Kong AN. Curcumin the King of Spices: Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Prevention of Cancer, Neurological, and Inflammatory Diseases. *Curr Pharmacol Rep* 2015; 1:129-139.
- Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Park KK, Lee SS. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat Res.* 2001; 480-481: 243-268.
- Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol.* 2013 Aug; 169(8): 1672-92.
- Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25: 447-452.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with highrisk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001; 21: 2895-2900.
- Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003; 9: 161-168.
- Mero A. Leucine supplementation and intensive training. *Sports Med.* 1999 Jun; 27(6): 347-58.
- Buse MG & Reid SS. Leucine: a possible regulator of protein turnover in muscle. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 1250-1261.
- Kurpad AV. The requirements of protein & amino acid during acute & chronic infections. *Indian J Med Res* 124, August 2006, pp 129-148

