

## Ruolo dei sali d'ammonio quaternari nel trattamento delle vaginosi batteriche

L. Costabile<sup>a</sup>, R. Lunghi<sup>b</sup>, C. Manna<sup>b</sup>, F. Donadio<sup>c</sup>, R. Agostini<sup>c</sup>, V. Unfer<sup>c</sup>

<sup>a</sup> "GENESIS" (Center for Reproductive Medicine and Infertility Therapy) - Rome

<sup>b</sup> Centro "Centro Educazione Matrimoniale e Prematrimoniale", Milano

<sup>c</sup>Università di Roma "La Sapienza"

Policlinico "Umberto I"

I Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica

Le Vaginosi Batteriche (VB) costituiscono un eterogeneo gruppo di patologie flogistiche del tratto genitale inferiore ad eziologia polimicrobica batterica caratterizzate da alterazioni dell'ecosistema vaginale con sostituzione della normale flora lattobacillare da parte di microorganismi patogeni (De Palo, 1993).

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'efficacia terapeutica di una nuova lavanda vaginale contenente trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato (Sterilene; AMSA, Italia). Il Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato è una sostanza appartenente al gruppo dei *composti dell'ammonio quaternario*, avente quindi azione e usi tipici dei *surfattanti cationici*, utilizzato come antisettico (Martindale, 1999). In pratica, il Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato ha proprietà sia detergenti, sia disinfettanti. Queste due azioni sono presenti insieme solo nel gruppo di composti di cui fa parte il Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato, ovvero i detergenti cationici, e non negli altri detergenti di uso comune (detergenti anionici, quali i comuni saponi, e i detergenti non-ionici).

Il gruppo dei detergenti cationici è costituito dai cosiddetti *composti ammonici quaternari* caratterizzati dalla presenza di un atomo di azoto (N) capace di legare quattro catene o *radicali* di atomi di carbonio (C), detti anche *gruppi alchilici*. Il composto finale è più attivo se presenta tre alchili corti, ad esempio tre gruppi metilici (-CH<sub>3</sub>) ed uno molto lungo, che rappresenta la catena lipofila. L'azoto, poiché impegnato in quattro differenti legami *covalenti*, è carico positivamente (N<sup>+</sup> o *ione ammonio*), e si lega con legame *ionico* ad uno ione o gruppo carico negativamente a formare un sale. Da qui il nome dato a questi composti, ovvero *composti dell'ammonio quaternario* o anche *sali ammonici quaternari*. In acqua il composto si comporta come, appunto, un sale e si dissocia nelle due componenti anionica e cationica. E' quest'ultima a possedere le caratteristiche tipiche di questa classe di composti, ovvero le caratteristiche surfattanti, dovute alla anfifilicità del catione, e quindi detergenti e disinfettanti. L'anione ha il solo ruolo di determinare la forza del legame ionico e quindi la solubilità del sale ammonico quaternario: in generale potremmo dire che ioni o piccoli gruppi carichi negativamente (ad esempio lo ione Cl<sup>-</sup> del benzalconio cloruro) stabilizzano maggiormente il legame ionico rispetto a gruppi più grandi, e quindi rendono il composto un po' meno solubile. Invece il paratoluensolfonato, anione del Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato, avendo la carica negativa distribuita su tre atomi di ossigeno (carica *dispersa*), rende la solubilità del sale migliore.

L'*azione detergente* del Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato è dovuta al fatto che si tratta di una sostanza anfifilica, e quindi avente caratteristiche *tensioattive*. Queste due caratteristiche, l'anfifilicità e la conseguente proprietà tensioattiva, sono le stesse possedute dai *saponi*, o detergenti anionici, e dai *detergenti non ionici*.

Analizziamo ora entrambe le caratteristiche. Una molecola si dice anfifilica quando presenta una parte polare, e quindi *idrofila*, e una parte apolare o *lipofila*. Questo fa sì che queste molecole, a contatto con l'acqua, si dispongano in un modo caratteristico, e cioè sulla superficie con la testa polare (idrofila) immersa nell'acqua stessa e la parte apolare (o lipofila - e quindi *idrofoba*) a contatto con l'aria. Questa particolare disposizione attuata dalle molecole anfifiliche ha l'effetto di abbassare la tensione superficiale dell'acqua (azione tensioattiva), il che da origine al fenomeno della formazione delle bolle, o schiumeggiamento, caratteristico dei detergenti sia cationici che anionici e non ionici, ed è alla base della loro azione detergente. Come si esplica questa azione detergente? Le molecole di detergente si comportano nei confronti dello sporco, in genere composto da sostanze grasse, o lipofile, nello stesso modo già visto per l'acqua: immergono la parte apolare tra le molecole che formano lo sporco e ad esso si ancorano. Al passaggio dell'acqua, la testa polare idrofila del detergente fa sì che venga trascinata via la molecola con quanto ad essa è attaccato.

Come abbiamo detto, i detergenti cationici in aggiunta a queste proprietà emulsionanti e detergenti hanno anche una azione disinfettante, proprio a causa della carica positiva della loro porzione polare. L'azione disinfettante di questi composti, a livello molecolare, è dovuta al fatto che le membrane cellulari, e quindi anche le membrane dei microrganismi patogeni, sono composte da sostanze prevalentemente cariche negativamente. Grazie alla carica positiva della loro porzione polare i detergenti cationici possono *legarsi alla membrana cellulare* dei microrganismi patogeni e, infilando la parte apolare lipofila all'interno del doppio strato lipidico che costituisce la membrana, riescono a *destabilizzarla* e a *lisare* (uccidere) la cellula infettante.

Il Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato è efficace prevalentemente sugli organismi Gram-positivi e, ad elevate concentrazioni, anche sui alcuni batteri Gram-negativi. E' assai poco efficace su funghi, alcuni virus, batteri acido resistenti; moderata, ma ben documentata, è l'attività verso la *Candida albicans* (Ahlstrom et al., 1997). Le spore batteriche resistono a lungo ai detergenti cationici e quindi anche al Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato.

I disinfettanti agiscono anche da *deodoranti*, eliminando la produzione di aldeidi ed altri composti maleodoranti di origine microbica, sia indirettamente, lisando (uccidendo) i microrganismi produttori, sia, alcuni, anche direttamente, ossidando i prodotti del metabolismo microbico (Paroli, 1997).

In ultimo aggiungiamo che composti dell'ammonio quaternario sono più efficaci in soluzione neutra o leggermente alcalina e la loro attività battericida risulta apprezzabilmente ridotta in un medium acido; la loro attività è invece esaltata dagli alcoli, che però hanno la caratteristica di provocare una sensazione di bruciore e non sono quindi utilizzabili in soluzione che debbano venire a contatto con ferite o, peggio ancora, mucose.

Come altri composti ammoniaci quaternari, quali il benzalconio cloruro, il Trimetilcetilammonio-paratoluensolfonato è stato utilizzato per la disinfezione della pelle, di ferite ed ustioni. Per questi scopi viene generalmente utilizzato in concentrazioni dallo 0,1 allo 1,0% in soluzione acquosa, o come crema allo 0,5%.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato effettuato su 32 donne di età compresa tra i 18 e 40 anni che lamentavano pruriti, bruciori vagino-perineali e leucorrea. Le pazienti sono state sottoposte a tampone vaginale, suddivise in due gruppi randomizzati e sottoposte alla seguente terapia:

|           |             |   |
|-----------|-------------|---|
| I Gruppo  | 16 pazienti | clindamicina crema vag.                           |
| II Gruppo | 16 pazienti | trimetilcelammonio-parato-luensolfonato lav. vag. |

Dopo la terapia nuova visita ginecologica e tampone vaginale, valutazione effetti collaterali e compliance.

| SINTOMATOLOGIA          | GRUPPO I | GRUPPO II |
|-------------------------|----------|-----------|
| <i>Pre- trattamento</i> |          |           |
| prurito                 | 12       | 10        |
| bruciore                | 7        | 8         |
| leucorrea               | 10       | 2         |
| <i>Post trattamento</i> |          |           |
| prurito                 | 0        | 1         |
| bruciore                | 2        | 0         |
| leucorrea               | 1        | 0         |
| <i>Esame colturale</i>  |          |           |
| candida                 | 5        | 6         |
| gardenella              | 6        | 5         |
| mycoplasma              | 1        | 1         |
| aspecifico              | 4        | 4         |
| <i>Dopo trattamento</i> |          |           |
| candida                 | 1        | 1         |
| gardnerella             | 0        | 1         |
| mycoplasma              | 0        | 0         |
| aspecifico              | 1        | 1         |

## RISULTATI

Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi al momento dell'ingresso allo studio per quanto riguarda i parametri presi in considerazione.

Analogamente non si sono riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'efficacia dei due prodotti

## CONCLUSIONI

Entrambi i prodotti si sono dimostrati ugualmente efficaci. Gradimento maggiore si è riscontrato tra le pazienti per la lavanda. Compliance ottima per la lavanda, discreta per la crema.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) AHLSTROM B, CHELMINSKA-BERTILSSON M, THOMPSON RA, EDEBO L *Submicellular complexes may initiate the fungicidal effects of cationic amphiphilic compound on Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:544-50
- 2) DE PALO G "Manuale di colposcopia e patologia del tratto genitale inferiore", 1993, 2a edizione, Masson editrice, Milano.
- 3) MARTINDALE, *The Complete Drug Reference*, 32nd ed., 1999, Pharmaceutical Press.
- 4) PAROLI E *Farmacologia generale, speciale e clinica. Tossicologia. Società Editrice Universo, 1997, 1a edizione.*