

Mosca 2014

"Efficacia dell'assunzione del preparato Fermencol con il metodo della farmaforesi elettrodica per mezzo del dispositivo FarmaT.E.B. nei pazienti con cicatrici cheloidi e ipetrofiche"

ZAO "Clinica per la longevità attiva" Istituto di Bellezza sull'Arbat "

SOCIETÀ PER AZIONI DI TIPO CHIUSO

"Clinica per la longevità attiva "Istituto di bellezza sull'Arbat"

ATTESTAZIONE
Direttore generale
A.I. Truchanov
28 aprile 2014

RELAZIONE SULLO STUDIO CLINICO

"Efficacia dell'assunzione del preparato Fermencol con il metodo della farmaforesi elettrodica per mezzo del dispositivo Farma T.E.B nei pazienti con cicatrici ipetrofiche e cheloidi"

Indice

1. Attualità dello studio	3
2. Obiettivi dello studio	6
3. Dati dello studio clinico	7
4. Tipo di studio	7
5. Criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti	8
6. Caratteristiche cliniche dei pazienti	9

7. Schema di trattamento	9
8. Terapia concomitante	10
9. Descrizione dei criteri di valutazione dell'efficacia clinica, della tollerabilità e della sicurezza	10
10. Descrizione dei metodi di elaborazione statistica dei risultati	12
11. Risultati	13
12. Conclusioni	19

1. Attualità dello studio

Il problema del trattamento delle cicatrici ipertrofiche e cheloidi in cosmetologia è tuttora di attualità. Ciò è dovuto a un insieme di fattori. Innanzitutto, i cheloidi tendono a essere localizzati nelle parti esposte del corpo, in particolare viso e collo, pertanto i pazienti si rivolgono spesso proprio alle cliniche estetiche. In secondo luogo, il numero di operazioni di chirurgia plastica è attualmente aumentato allo scopo di eliminare le imperfezioni estetiche, così come le rughe, le cicatrici e le neoplasie. Tuttavia, non sempre viene presa in considerazione la possibilità che le ferite post-operatorie possano cicatrizzare sotto forma di cheloidi, il che non consente di prevedere la formazione del cheloide stesso. Di conseguenza, dopo un intervento di chirurgia estetica, possono formarsi cicatrici ipertrofiche o cheloidi che causano un difetto estetico più o meno evidente. In terzo luogo, manca ancora una strategia unica di trattamento delle cicatrici cheloidi e la maggior parte dei metodi utilizzati (asportazione chirurgica, terapia ormonale, radioterapia) non sempre consente di evitare le recidive e di ottenere un risultato estetico soddisfacente, oltre alle complicazioni che possono sorgere (Chytilova M., Kulhanek B., Horn B., 1960; Craig R.D.P. 1971). L'analisi dei risultati relativi al trattamento riportati in letteratura mostra che le recidive si manifestano nel 40-50% dei casi sia a seguito dell'utilizzo di un singolo metodo, sia in caso di applicazione di trattamenti complessi (Charitonova E.A. 1997).

La scelta del metodo di cura deve basarsi sulla conoscenza degli aspetti fondamentali della patogenesi dei cheloidi che, al momento attuale, sono sufficientemente studiati (Kolokol'čikova E.G., 1980; Mazkevičius Z.K, 1987; Melikjanz A.G., Kut'kova O.N., 1992; Omeljanenko N.P., Žerebzov L.D., Michajlov I.N., 1977).

Molti autori indicano che l'efficacia della correzione dei cheloidi dipende in larga misura dall'adozione di misure curative e preventive precoci (Sibileva K.F., 1964; Bolxovitinova L.A., Pavlova M.N., 1977; Konoval'skaja S.B., 2003; Kelly A.P., 1988; Nuovo J., Sweha A., 1994; Nielsen H.L., Von-Buchwald C., Rosborg J., 1994; Urioste S.S.,

Arndt K.A., Dover J.S., 1999 et al.). Non vi sono pertanto dubbi circa l'importanza della tempestività del trattamento per questa varietà di cicatrici patologiche.

Oltre ai diversi metodi terapeutici per la cura delle cicatrici patologiche, grande importanza viene attribuita ai metodi di trattamento fisioterapici che si basano sulla risposta dell'organismo all'azione fisioterapica attraverso canali neuro-riflessivi e neuro-umoral, così come all'effetto locale sul processo di cicatrizzazione (Guller, A.E., Šechter A.B., 2006; Illarionov B.E., 2003; D.D. Goldberg, 2010; Clayton J.L., Edkins R., Cairns B.A., Hultman C.S., 2013). Nella maggior parte dei casi, il trattamento e la profilassi delle lesioni cicatriziali prevedono l'impiego dell'ultrasonoforesi e dell'elettroforesi in concomitanza con preparati medicinali ad azione fibrinolitica (Kruglova L.S., 2007).

La farmaforesi è un tipo innovativo di elettroforesi a scopo terapeutico. Questo metodo esplica sull'organismo l'azione combinata della corrente elettrica con impulsi a bassa tensione a struttura complessa e della sostanza medicamentosa somministrata come coadiuvante al trattamento (Misefari M., A. D'africa, F. Morabito, 2001). Nel meccanismo di azione della farmaforesi elettrodica, la corrente elettrica, lo stimolante biologico attivo e il farmaco rivestono la stessa importanza. Quest'ultimo viene introdotto a 10-12 cm nello spessore del tessuto senza lasciare residui a seguito del movimento elettrogenico [(89%), 3% a carico dell'elettrosmosi e 8% a carico della diffusione]. In questo caso, il preparato medicamentoso penetra nell'organismo attraverso la pelle, le membrane mucose oppure la superficie della lesione (Martin V.S., Albanesi J.P., 2002, Prausnitz M.R., Langer R., 2008).

Uno dei nuovi preparati farmaceutici è fermencol. Fermencol si presenta come un complesso naturale unico di isofermenti di collagenasi con peso molecolare variabile tra 23 e 36 kDa, in grado di scindere la molecola a 3 spirali del collagene. Questo complesso esplica non solo un'azione collagenolitica, ma anche proteolitica generale. Ciò significa che l'azione del complesso di fermenti non si limita soltanto all'idrolisi della triplice spirale del collagene nativo, ma la distruzione dei frammenti di

collagene avviene fino al livello dei singoli aminoacidi. La riduzione della cicatrice avviene in seguito all'idrolisi del collagene grazie alla distruzione dell'acido ialuronico.

A differenza di altri metodi farmacoterapici, la farmaforesi elettrodica presenta caratteristiche proprie:

1) il farmaco viene somministrato nella quantità minima necessaria di milligrammi o di una porzione di essi, sufficiente a ottenere un effetto terapeutico soddisfacente. L'aumento dell'attività farmacologica della sostanza medicamentosa si spiega con l'effetto della speciale corrente che crea una condizione favorevole all'azione del farmaco, nonché con l'immissione della parte più attiva delle combinazioni terapeutiche e con la presenza in queste ultime della carica elettrica (ione, mol-ione) che consente loro di entrare in relazione non solo chimicamente, ma anche elettronicamente con le cellule;

2) non si osservano effetti collaterali propri delle sostanze medicinali dovuti alla loro somministrazione con altri mezzi, poiché nell'organismo ne entrano piccole quantità e viene ridotto il flusso di sangue;

3) il preparato farmacologico raggiunge immediatamente il centro della lesione;

4) a differenza della tradizionale elettroforesi curativa, in cui dell'enorme numero di preparati farmacologici solo circa 200 denominazioni hanno proprietà elettroforetiche, con la farmaforesi elettrodica è possibile somministrare qualsiasi sostanza attiva senza dover utilizzare tamponi e solventi speciali che vengono sostituiti da un gel conduttivo specifico.

La farmaforesi riunisce tutti questi metodi di somministrazione e occupa una posizione di rilievo tra i restanti metodi moderni di somministrazione transdermica di sostanze medicamentose.

Il modulo elettronico del dispositivo Farma T.E.B. funge da generatore di corrente. Esso è costituito da un raddrizzatore elettronico, da filtri che livellano le pulsazioni, da un potenziometro di regolazione in uscita e da un modulo di misurazione di auto-diagnosi che misura, ogni 20 millisecondi, l'elettroconduttività specifica e la permeabilità dielettrica dei tessuti. L'unità operativa, costituita da tre

processori ad alta velocità, regola tutte le funzioni del polo elettrico. In base ai parametri del programma di trattamento (complessivamente 17 programmi), della grandezza del segnale elettrico erogabile e dell'auto-diagnosi, l'unità operativa calcola e crea l'impulso che consente di somministrare la sostanza farmacologica attiva a una data profondità, fino a 12 cm, per effetto di tutte le aree di dispersione della permittività elettrica (alfa $-10/2$ HZ, beta $-10/4-10/8$ Hz e gamma $-10/9-10/10$ Hz) (Misefari M., A. D'africa, F. Morabito, 2001).

Poiché, all'interno di questo campo elettrico, la tensione è più di mille volte inferiore alla tensione delle membrane cellulari interne e la membrana biologica funge da schermo per l'ambiente intracellulare proteggendolo dai campi elettrici esterni continui e caratterizzati da frequenze estremamente basse, non si verificano danni alle cellule (Marting T., Pliquett U.F., 2002; Matarasso A., Matarasso S.L., 2001; Misefari M., A. D'africa, F. Morabito, 2001).

Le indicazioni terapeutiche della farmaforesi elettrodica sono estremamente vaste e vengono stabilite in base alle proprietà farmacologiche del preparato da somministrare e alla corrente pulsata.

Le controindicazioni includono le malattie sistemiche del sangue, le malattie croniche del sistema cardiocircolatorio in fase di scompenso, l'ampia distruzione dell'integrità del rivestimento epiteliale e i disturbi della sensibilità della pelle, la gravidanza, la cachessia e gli stati tossici.

2. Obiettivi dello studio

Obiettivo: valutare l'efficacia e la sicurezza del metodo di introduzione del preparato Fermencol (complesso di fermenti collagenolitici) mediante il dispositivo per la somministrazione transdermica Farma T.E.B. - Trans Epidermal Barrier Physio (Farma T.E.B. Medical, Russia, certificato di registrazione n. $\Phi C32012/12945$ del 25.09.2012) nei pazienti con cicatrici cheloidi e ipertrofiche di origine post-operatoria e post-traumatica presenti da non più di tre anni. Valutare gli effetti della terapia con Fermencol sugli indicatori clinici nei pazienti che presentano modifiche di tipo cicatriziale della pelle.

Compiti dello studio:

1. Elaborazione delle prescrizioni di somministrazione del preparato Fermencol per mezzo di farmaforesi elettrodica in presenza di cicatrici cheloidi e ipertrofiche di origine post-traumatica e post-operatoria presenti da non più di tre anni.
2. Analisi dell'efficacia e della sicurezza dell'assunzione del preparato Fermencol mediante farmaforesi elettrodica nei pazienti affetti da variazioni di tipo cicatriziale della pelle.

3. Dati dello studio clinico

Inizio dello studio: dicembre 2013.

Completamento dello studio: aprile 2014.

4. Tipo di studio

È stato condotto uno studio di tipo aperto con la partecipazione di:

10 pazienti con cicatrici cheloidi e ipertrofiche di origine post-traumatica e post-operatoria.

La farmaforesi elettrodica è stata eseguita con il preparato Fermencol (OAO NPK "Vysokje Technologij", Russia).

5. Criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti

Criteri di inclusione nello studio:

- pazienti di età compresa tra 10 e 54 anni con diagnosi comprovata di cicatrici cheloidi e ipertrofiche in fase di formazione,
- assenza di controindicazioni all'esecuzione della fisioterapia (elettroterapia),
- sottoscrizione del consenso informato,
- compliance elevata del paziente.

Criteri di non inclusione dallo studio:

- controindicazioni all'esecuzione della fisioterapia (elettroterapia);
- cicatrici cheloidi o ipertrofiche di durata fino a 1 anno;
- reazioni allergiche ai preparati enzimatici riscontrate nell'anamnesi;

- malattie somatiche concomitanti o instabili (qualsiasi patologia o condizione che, a discrezione del ricercatore, possa complicare l'interpretazione dei risultati del trattamento o impedire l'esecuzione delle procedure durante l'esecuzione dello studio clinico);
- infezione da virus dell'HIV;
- gravidanza e allattamento;
- sospetto di neoplasie maligne;
- sintomatologia produttiva psicologica grave (psicosi, deliri, allucinazioni);
- scarsa compliance del paziente;
- pazienti con anamnesi di dipendenza da droghe o assunzione continua di alcol che possano influire in modo negativo sulla compliance del paziente in relazione all'esecuzione delle procedure dello studio;
- partecipazione a un altro studio clinico nei 30 giorni precedenti all'inizio del presente studio.

Criteri di esclusione dallo studio:

- inclusione errata;
- scostamento grave dal protocollo di studio;
- comparsa nel paziente di criteri di esclusione nel corso dello studio;
- desiderio del paziente di non fare più parte dello studio;
- eventi indesiderati gravi o variazioni significative delle analisi di laboratorio, tali da richiedere la modifica della terapia prevista;
- più di due procedure non eseguite.

6. Caratteristiche cliniche dei pazienti:

Ai fini dell'esecuzione del metodo di somministrazione del preparato Fermencol con l'ausilio della farmaforesi i pazienti sono stati suddivisi come segue:

10 pazienti con cicatrici cheloidi e ipertrofiche di origine post-operatoria o post-traumatica esistenti per un periodo fino a tre anni.

7. Schema di trattamento

I pazienti sono stati sottoposti a somministrazione mediante farmaforesi di un complesso di fermenti collagenolitici per mezzo del dispositivo Farma T.E.B. - Trans Epidermal Barrier Physio (Farma T.E.B. Medical, Russia, certificato di registrazione n. ΦC32012/12945 del 25.09.2012). Il dispositivo utilizza un campo elettrico variabile regolato in base alla frequenza e all'ampiezza e/o a una associazione di entrambe, che aumenta la penetrabilità dello strato corneo, che consente l'apertura dei canali ionici delle cellule tissutali e che permette anche ai preparati con massa molecolare elevata di penetrare in profondità nel tessuto. Ai fini dell'esecuzione della farmaforesi è stato utilizzato il preparato Fermencol, che consiste in un complesso naturale unico di isofermenti collagenici con massa molecolare variabile da 23 a 36 kDa, in grado di scindere la molecola a 3 spirali del collagene. Questo complesso esplica non solo un'azione collagenolitica, ma anche proteolitica generale. Ciò significa che l'azione del complesso di fermenti non si limita soltanto all'idrolisi della triplice spirale del collagene nativo, ma la distruzione dei frammenti di collagene avviene fino al livello dei singoli aminoacidi. La riduzione della cicatrice avviene a seguito all'idrolisi del collagene.

Le procedure sono state eseguite in base al metodo seguente: dopo aver pulito la superficie della lesione cicatriziale con soluzione antisettica, sulla porzione di pelle è stato collocato il preparato Fermencol contenente il complesso di collagenasi e, senza alcun intervallo di tempo, è stata esplicita l'azione. L'elettrodo a manopola è stato posizionato con un angolo di 45 gradi ed è stata esercitata un'azione stabile mediante contatto. Il programma di cura è stato stabilito per ogni singolo paziente in base ai parametri della cicatrice.

La concentrazione consigliata era di 0,5-1,0 mg/ml per la correzione delle cicatrici cheloidi e di 0,1-0,2 mg/ml per le cicatrici ipertrofiche. Il programma di cura è stato stabilito per ogni paziente tenendo conto della profondità e della durata dell'azione (5-15 minuti). Nel corso dello studio sono state eseguite dieci procedure a giorni alterni.

8. Terapia concomitante

Nel corso dello studio clinico nessun paziente è stato sottoposto a terapia concomitante.

9. Descrizione dei criteri di valutazione dell'efficacia clinica, della tollerabilità e della sicurezza

L'efficacia terapeutica di Fermencol è stata determinata in base alla dinamica positiva dei criteri diagnostici di base e tenuto conto degli indici relativi alla qualità della vita dei pazienti, ossia dell'indice dermatologico della qualità della vita (DLQI, Dermatology Quality of Life Index). I parametri clinici sono stati valutati durante ciascuna visita dei pazienti (condizioni generali dei pazienti e condizione a livello locale). L'indice DLQI è stato valutato sia durante che dopo il trattamento.

Sono stati considerati come indicatori fondamentali del successo della cura i parametri seguenti:

- valutazione dei parametri clinici della lesione cicatriziale;
- sensazioni soggettive a livello locale (prurito, bruciore, dolorabilità);
- dimensioni (volume, altezza);
- disomogeneità della superficie in rilievo;
- intensità del colore;
- densità, rigidità.

Criteri di valutazione dell'efficacia dei metodi terapeutici in presenza di cicatrici patologiche

Tabella n. 1

Parametri clinici	Tipo di modifica, risultato raggiunto	
D sensazioni soggettive a	miglioramento delle condizioni generali (stato psico-	
i livello locale (prurito,	emotivo) del paziente	
n bruciore)		
i dimensioni (volume,	abbassamento, appiattimento	} Miglioramento dell'aspetto esteriore della lesione cicatriziale
n altezza)		
u disomogeneità della	livellamento del contorno della	
z superficie in rilievo	lesione sulla base del suo	
i	abbassamento	
o intensità del colore	eliminazione delle differenze	
n	cromatiche evidenti tra la cicatrice e	
e	l'area circostante	
densità, rigidità	ammorbidimento ed eliminazione	
	delle asperità dei tessuti cicatriziali	
	in corrispondenza di attività mimica	

La valutazione dei risultati del trattamento nei pazienti con variazioni cicatriziali della pelle è stata eseguita in base ai criteri clinici seguenti:

miglioramento significativo - interruzione della crescita della cicatrice, scomparsa delle sensazioni soggettive, appiattimento, ammorbidimento, livellamento del contorno della cicatrice a fronte del suo abbassamento fino ai tessuti circostanti, riduzione delle differenze cromatiche tra i tessuti cicatriziali e quelli circostanti;

miglioramento - sospensione o interruzione della crescita della cicatrice, scomparsa o riduzione significativa delle sensazioni soggettive, appiattimento, ammorbidimento, abbassamento, riduzione dell'intensità del colore della cicatrice;

stabilizzazione del processo – sospensione o interruzione della crescita della cicatrice, riduzione delle sensazioni soggettive, appiattimento, ammorbidimento, abbassamento, riduzione dell'intensità del colore della cicatrice;

peggioramento – mantenimento della dinamica negativa o ulteriore avanzamento del processo.

Il miglioramento e il miglioramento significativo sono stati considerati come indicatori dell'efficacia generale del metodo di cura.

Tra i metodi di laboratorio per la valutazione dell'efficacia è stata utilizzata la scansione UV digitale ad alta frequenza con una frequenza di 22 MHz e una profondità di penetrazione fino a 10 mm (DUB "TPM" GmbH, Germania). La scansione è stata eseguita sia durante che dopo il termine del ciclo fisioterapico.

L'analisi dell'efficacia è stata eseguita con l'ausilio di metodi matematici e di tecnologie informatiche, nonché sulla base delle osservazioni cliniche e dei colloqui con i pazienti.

L'analisi della sicurezza dell'assunzione del preparato è stata eseguita sulla base della valutazione degli effetti collaterali (reazioni allergiche, aumento dell'intossicazione, reazioni infiammatorie e infiltrative nel punto di introduzione del preparato) e dei colloqui con i pazienti.

10. Descrizione dei metodi di elaborazione statistica dei risultati

Sono stati utilizzati metodi di elaborazione statistica di tipo standard comunemente accettati con determinazione dei risultati della media aritmetica (M), dell'errore della media aritmetica (m), dell'attendibilità dello scostamento dei valori medi nei gruppi di pazienti secondo il criterio di Student (t, p).

Le procedure sono state eseguite presso il reparto di cosmetologia della OAO Clinica per la longevità attiva "Istituto di bellezza sull'Arbat".

11. Risultati:

Valutazione clinica dell'efficacia della terapia.

1. L'efficacia della correzione delle cicatrici patologiche relativamente all'aspetto esteriore della lesione cicatriziale rispetto ai dati iniziali (di base) nei pazienti con cicatrici cheloidi e ipertrofiche è stata valutata in base alla sala di Vancouver. È stata osservata una riduzione della manifestazione dei parametri clinici che caratterizzano l'aspetto esteriore della lesione, ossia le dimensioni della sporgenza (abbassamento, appiattimento) e/o della larghezza (restringimento), la densità (ammorbidente), l'intensità del colore (meno evidente), la definizione dei contorni, la disomogeneità della superficie in rilievo (livellamento), così come l'aumento della mobilità della cicatrice e della malleabilità dei tessuti circostanti. Ad ogni visita di controllo è stato precisato in base a quali parametri specifici è stato raggiunto l'effetto terapeutico, sono state registrate le sensazioni soggettive a livello locale (dolorabilità, prurito, bruciore, perdita della sensibilità, ecc.) e la soddisfazione generale del paziente rispetto al trattamento eseguito. Un indicatore fondamentale del successo del trattamento di una cicatrice non formata o ipertrofica è stato l'interruzione della sua crescita entro i limiti della lesione traumatica iniziale e l'assenza di recidive immediate o a distanza di tempo.

A seguito del trattamento effettuato (n=10; con cicatrici post-traumatiche e post-operatorie sviluppatesi da non più di tre anni), in 7 pazienti è stato possibile ottenere una riduzione significativa (70%), mentre in 3 pazienti è stato osservato un miglioramento delle condizioni (30%). Non sono stati osservati peggioramenti della dinamica del processo di cicatrizzazione.

L'efficacia generale del trattamento complesso dei pazienti con cicatrici ipertrofiche e cheloidi è stata pertanto del 70%.

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati intervistati con l'ausilio di un questionario standard sulla qualità della vita cui hanno risposto in presenza di un medico sia durante che dopo la conclusione del trattamento. I pazienti hanno valutato le proprie condizioni in base a un sistema di tre punti per ogni domanda data. Successivamente è stata effettuata l'elaborazione statistica dei dati ottenuti.

Interpretazione dell'indice: più alto è il valore, maggiore è l'effetto negativo della malattia sulla qualità della vita del paziente.

Prima dell'esecuzione del trattamento riabilitante, tutti gli indici DLQI erano significativamente elevati sia nei pazienti con cicatrici cheloidi che nei pazienti con cicatrici ipertrofiche. Ciò riguardava in particolare l'autovalutazione, le capacità di comunicazione e l'umore. La diminuzione più significativa della qualità della vita si è osservata nei pazienti con cicatrici cheloidi. Anche il processo di cicatrizzazione su parti visibili del corpo in caso di ampie lesioni ha influito a livelli significativamente negativi sullo stato psico-emotivo dei pazienti. Di fatto, questi pazienti si vergognavano del proprio aspetto esteriore a causa dell'aspetto poco piacevole delle cicatrici, si limitavano nella scelta e nell'acquisto dei capi di vestiario ed evitavano le relazioni intime.

Prima del trattamento, nei pazienti con cicatrici ipertrofiche, i valori medi dei singoli parametri DLQI variavano in un intervallo abbastanza ampio compreso tra $1,22 \pm 0,11$ (relazioni) e $2,01 \pm 0,14$ (attività sportive), mentre il valore medio finale dell'indice DLQI era di $16,46 \pm 1,20$ punti. Dopo il trattamento, che includeva la somministrazione mediante farmaforesi elettrodica di fermencol, gli indici di tutti i parametri sono diminuiti in modo significativo e variavano in un intervallo compreso tra $0,31 \pm 0,06$ (pratica di uno sport) e $0,68 \pm 0,05$ (relazioni intime) ($p < 0,05$). L'indice generale è pertanto migliorato del 71,34% con un punteggio di $4,79 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) (v. tabella).

Prima del trattamento, nei pazienti con cicatrici cheloidi, i valori medi dei singoli parametri DLQI variavano in un intervallo abbastanza ampio compreso tra $1,36 \pm 0,11$ (lavoro, studio) e $2,381 \pm 0,20$ (indice delle sensazioni soggettive), mentre il valore medio finale dell'indice DLQI prima del trattamento era di $18,26 \pm 1,47$ punti. Dopo il trattamento mediante farmaforesi elettrodica, gli indici dei singoli parametri sono diminuiti in modo significativo e variavano in un intervallo compreso tra $0,45 \pm 0,04$ (attività domestiche) e $1,34 \pm 0,22$ (attività sportive). L'indice generale è pertanto migliorato del 48,22% con un punteggio di $9,24 \pm 0,22$ ($p < 0,05$) (v. tabella).

**Dinamica degli indici DLQI (punteggio) nei pazienti con cicatrici ipertrofiche (CI)
e con cicatrici cheloidi (CC) prima e dopo il trattamento con farmaforesi
elettroica**

Tabella n. 2

Risposte al questionario DLQI	CI		CC	
	Prima della cura	Dopo la cura	Prima della cura	Dopo la cura
Sensazioni soggettive, dolore	1,56 ±0,12	0,56 ±0,04*	2,38 ±0,20	0,88 ±0,05*
Sensazione di sicurezza	1,68 ±0,15	0,64 ±0,07*	1,85 ±0,15	1,12 ±0,18
Attività domestiche	1,53 ±0,12	0,38 ±0,03*	1,56 ±0,11	0,45 ±0,04*
Scelta dell'abbigliamento	1,84 ±0,15	0,56 ±0,08*	1,94 ±0,12	1,11 ±0,22
Tempo libero attivo	1,88 ±0,11	0,49 ±0,05*	1,82 ±0,11	0,85 ±0,35
Attività sportive	2,01 ±0,14	0,31 ±0,06*	2,04 ±0,18	1,34 ±0,22
Lavoro e studio	1,75 ±0,09	0,38 ±0,02*	1,36 ±0,11	0,55 ±0,10*
Relazioni	1,22 ±0,11	0,47 ±0,06*	1,81 ±0,18	1,25 ±0,14*
Relazioni intime	1,68 ±0,12	0,68 ±0,05*	1,94 ±0,13	1,08 ±0,25
Routine quotidiana	1,32 ±0,12	0,45 ±0,03*	1,58 ±0,11	0,67 ±0,11*

Indici della scansione UV dell'epidermide

Tabella n. 3

N.	Nome e cognome	Epidermide			
		Spessore, mkm		Densità acustica	
		Prima	Dopo	Prima	Dopo
1.	Isakova A.N.	78	78	29	23
2.	Abramova A.A.	86	86	202	50

3.	Popova M.A.	102	102	224	41
4.	Eremenko T.C.	70	70	186	178
5.	Klebeko A.I.	78	78	139	125
6.	Garanzade M.A.	86	86	123	81
7.	Finogenova N.N.	86	86	74	70
8.	Katčev B.V.	141	125	164	112
9.	Pinčuk E.A.	94	86	179	152
10.	Paškova N.S.	70	70	155	133
		80.10±	86.70±	147.50±	96.50±
		20.79	16.37	59.39	51.31

Dopo il trattamento, lo spessore dell'epidermide è diminuito del 2,76%. La densità acustica è diminuita del 52,84%.

Indici della scansione UV del derma

Tabella n. 4

N.	Nome e cognome	Derma			
		Spessore, mkm		Densità acustica	
		Prima	Dopo	Prima	Dopo
1.	Isakova A	4586	4164	14	5
2.	Abramova A.A.	3836	3836	22	12
3.	Popova M.A.	4531	4531	11	11
4.	Eremenko T.C.	3922	3648	12	12
5.	Klebeko A.I.	3492	3039	21	21
6.	Garanizade M.A.	5945	5875	12	10
7.	Finogenova N.N.	3281	3281	16	10
8.	Katčev B.V.	3461	3461	7	4
9.	Pinčuk E.A.	5789	5563	5	4
10.	Paškova N.S.	4516	3227	19	15
		4336.00±	4062.00±	13.90±	10.40±
		933.70	983.60	5.66	5.27

Dopo il trattamento, lo spessore del derma è diminuito del 6,74%. La densità acustica è diminuita del 33,65%.

Valutazione del comfort e dell'efficacia del trattamento effettuato da parte dei pazienti stessi

Tabella n. 5

Parametri	Sensazioni soggettive durante la procedura (max 3 punti)	Comodità di somministrazione (max 3 punti)	Efficacia (max 3 punti)	Valutazione complessiva (max 9 punti)

Pazienti con cicatrici cheloidi e ipertrofiche (n=10)	2,4	2,6	2,8	7,8
---	-----	-----	-----	-----

Valutazione della sicurezza della terapia.

Nel corso di 10 procedure di somministrazione del preparato Fermencol con il metodo della farmaforesi elettrodica non sono state osservate reazioni locali né effetti collaterali.

La valutazione soggettiva è stata eseguita con l'ausilio di fotografie (prima e dopo la somministrazione mediante farmaforesi elettrodica del preparato Fermencol); la valutazione clinica visiva da parte del medico ha rivelato un buon effetto terapeutico ed estetico immediato.

12. Conclusioni

Le osservazioni cliniche hanno rivelato che Fermencol è un farmaco efficace in grado di arrestare la crescita del tessuto connettivo e di provocare lo sviluppo inverso della fibrosi. Dall'esecuzione delle indagini cliniche è risultato che:

- non provoca reazioni o fenomeni di sensibilizzazione ed esplica una buona azione correttiva sul tessuto cicatriziale, soprattutto in fase di formazione di quest'ultimo,
- il metodo di somministrazione del preparato Fermencol con l'ausilio della farmaforesi elettrodica può essere aggiunto alle indicazioni per la somministrazione di questo preparato,
- il preparato presentato riveste un'importanza attuale nella pratica della somministrazione transdermica presso gli istituti di cura per il trattamento delle variazioni cicatriziali della pelle,

- la somministrazione transdermica dei farmaci mediante il dispositivo T.E.B., che consente di introdurre la sostanza attiva del farmaco a una profondità di 12 cm, riveste un'importanza attuale per l'utilizzo nelle pratiche dermo-estetiche destinate alla cura delle variazioni cicatriziali della pelle.

Ricercatore principale:

Direttore generale della ZAO Clinica per la longevità attiva
"Istituto di bellezza sull'Arbat" dottore in medicina, professor
[firma illeggibile] A.I. Truchanov [Timbro illeggibile]

Vice direttore generale candidato in scienze mediche [firma illeggibile] I.K. Žukova

Medico-ricercatore: Direttore del reparto di estetica dottore in medicina [firma illeggibile] A.G. Stenko

Direttore del centro per le prove candidato in scienze biologiche [firma illeggibile] E.V. Šukina

CLOSED JOINT STOCK COMPANY

“Arbat Beauty Institute Active Longevity Clinic”

I APPROVE

A. I. Turkhanov

Director-General

28 April 2014

[Stamp: Arbat Beauty Institute [...]]

CLINICAL INVESTIGATION REPORT

“Effectiveness of application of Fermencol using electrode pharmaphoresis with
Farma TEB apparatus in patients with hypertrophic and keloid scars”

Moscow, 2014

Contents

1. Topicality of research

3

2. Aims of research		6
3. Dates of clinical investigation	7	
4. Type of research		7
5. Criteria for including and excluding subjects		8
6. Clinical characteristics of patients		9
7. Treatment provision plan		9
8. Accompanying treatment		10
9. Description of criteria for assessing clinical efficacy, tolerance, safety		10
10. Description of methods of statistical processing of results		12
11. Results		13
12. Conclusions		19

1. Topicality of research

The problem of treating hypertrophic and keloid scars in cosmetology has not ceased to be a topical one, due to a number of factors. Firstly, keloid scars are characterised by being located on open areas of the body, especially the face and neck, and patients therefore often come for help specifically from cosmetic clinics. Secondly, the number of plastic surgery procedures to rectify cosmetic defects, remove wrinkles, scars and skin growths is currently increasing. Account is not always taken of the possibility that post-operative skin may produce a keloid scar, meaning that keloid formation is sometimes unforeseen. As a result, hypertrophic or keloid scars, more or less pronounced, can sometimes form after an operation because of a cosmetic defect. Thirdly, there is currently no single strategy for treating keloid scars, and most applicable methods (surgical excision, hormone therapy, X-ray treatment) do not always prevent a recurrence or produce a good cosmetic result, and can sometimes be accompanied by complications (M. Khitilova, V. Kulganek, V. Gorn, 1960; R. D. P. Craig, 1971). An analysis of treatment results shown in literature indicates that recurrences occurred with a single method or with complex treatment in 40-50% of cases (E. A. Kharitonova, 1997).

The choice of treatment method must be based on knowledge of principal chains of keloid pathogenesis, which have been quite well studied (E. G. Kolokolchikova, 1980; Z. K. Mackevicius, 1987; A. G. Melikyants, O. N. Kutkova, 1992; N. P. Omelyanenko, L. D. Zherebtsov, I. N. Mikhailov, 1977).

Many authors indicate that the effectiveness of keloid treatment depends to a significant extent on early application of curative and preventive measures (K. F. Sibileva, 1964; L. A. Bolkhovitinova, M. N. Pavlova, 1977; S. B. Konovalskaya, 2003; A. P. Kelly, 1988; J. Nuovo and A. Sweha, 1994; H. L. Nielsen, C. Von Buchwald, J. Rosborg, 1994; S. S. Urisote, K. A. Arndt, J. S. Dover, 1999 &c). Of the importance of modern treatment of this range of pathological scars there is no doubt.

Alongside the various methods of treating pathological scars, much importance is attached to the physiotherapeutic method of treatment, the basis of which is the

reaction of the body to physiotherapeutic action through neuroreflector and neurohumoral channels, as well as local effects on scar formation (A. E. Guller, 2006; V. E. Illarionov, 2003; D. D. Goldberg, 2010; J. L. Clayton, R. Edkins, B. A. Cairns, C. S. Hultman, 2013). During treatment and prevention of scar formations, ultraphonophoresis and electrophoresis are most commonly applied, with medicines that exert a fibrolytic action (L. S. Kruglova, 2007).

Pharmaphoresis is an innovative new type of medicinal electrophoresis. This is a method of combined action on the body by complex low-voltage impulse current and medication introduced with its assistance (M. Miesfari, A. D'Africa, F. Morabito, 2001). In the mechanism of action of electrode pharmaphoresis, equal importance is attached to the electric current as an active biological irritant and to the medication, which penetrates tissue to a depth of 10-12 cm without residue because of the electrogenic movement [(89%), 3% because of electroosmosis and 8% because of diffusion]. In this case, the medication penetrates the body through the skin, mucous membranes or wound surface (V. S. Martin, J. A. Albanesi, 2002; M. R. Prausnitz, R. Langer, 2008).

One of the new pharmaceutical preparations is fermencol. The preparation "Fermencol" is a unique natural complex of isoenzymes of collagen with molecular mass of 23-36 kDa, capable of splitting a triple-helix collagen molecule. This complex shows not only a collagenolytic, but also a general proteolytic, action, This means that the action of the enzyme complex is not limited just to hydrolysis of the triple helix of native collagen, but that the collagen breaks right down to separate amino acids. The scar shrinks because of hydrolysis of collagen, caused by destruction of hyaluronic acid.

Electrode pharmaphoresis, in contrast to other pharmacotherapeutic methods, has distinctive features:

1. The medication is introduced in the minimum required quantity, in terms of milligrams or fractions thereof, sufficient to produce a good curative effect. The increased pharmacological activity of the medicine is explained by the action of the special current, which creates a favourable background for the medicine to act, and also the introduction of the most active part of the medicinal compounds with the presence therein of an electrical charge (ion, mole-ion) that allows it to interact not just chemically, but also electrically, with cells.
2. There are no side-effects particular to other methods of introducing the medication, as it enters the body in small amounts and avoids the bloodstream.
3. The pharmacological preparation goes straight to the seat of the problem.
4. In contrast to normal medicinal electrophoresis, where of a huge number of pharmaceutical preparations only about 200 names can act in any way through electrophoresis, any active substance can be introduced by means of pharmaphoresis without using special buffers and solvents, which are replaced by a special current-conducting gel.

Pharmaphoresis combines all these methods of action and is of particular importance amongst modern transdermal methods of introducing medicines.

The source of current is the Farma TEB electronic unit complex, which consists of an electronic rectifier, pulse-reducing filters, an outgoing regulation potentiometer and a "self-diagnosing" measuring unit, which every 20 milliseconds measures the specific conductivity and dielectric permeability of tissue. The processor unit manages all the functions of the electrical field, consisting of three high-speed processors. On the basis of the treatment programme parameters (17 programmes in the complex), the values of the electrical signal emitted are calculated by the processor unit to form an impulse, which allows the active ingredient of the medication to penetrate to a depth of 12 cm with all dielectric permeability dispersion areas (alpha 10/2 Hz, beta 10/4-10/8 Hz and gamma 10/9-10/10 Hz (M. Misefari, A. D'Africa, F. Morabito, 2001). Because in this kind of electrical field the tension of the internal cellular membranes is a thousandth or less, and the biological membrane acts as a screen for the intracellular environment against continuous and very low-frequency external electrical fields, the cells are not damaged (T. Marling, U. F. Pliquett, 2002; A. Matarasso, S. L. Matarasso, 2001; M. Misefari, A. D'Africa, F. Morabito, 2001). Indications for electrode pharmaphoresis are very wide indeed and are determined by the pharmacological properties of the medicine introduced and of the electrical current.

Contraindications may include systemic blood disorders, chronic cardiovascular conditions in the decompensation stage, generalised skin damage and loss of skin sensitivity, pregnancy, cachexia and toxic conditions.

2. Aims of research

Aim: To assess the efficacy and safety of the method of introducing Fermencol (collagenolytic enzyme complex), from the transdermal medicine introduction apparatus known as Farma TEB or Trans Epidermal Barrier Physio (Farma TEB Medical, Russia, registration certificate no. FS32012/12945 dated 25.09.2012), into patients who have had post-operative or post-traumatic keloid and hypertrophic scars for up to 3 years. To assess the efficacy of the Fermencol on clinical indicators in patients with scar-related skin changes.

Task of research:

1. To develop indicators for applying Fermencol by means of electrode pharmaphoresis in post-operative and post-traumatic hypertrophic and keloid scars lasting up to 3 years.
2. To study the efficacy and safety of applying Fermencol by means of electrode pharmaphoresis in patients with scar-related skin changes.

3. Dates of clinical examinations

Start of investigation: December 2013

End of investigation: April 2014

4. Type of research

Open investigation was conducted with participation by 10 patients with post-operative and post-traumatic hypertrophic and keloid scars.

To carry out the electrode pharmaphoresis, Fermencol (OAO NPK Vysokiye Tekhnologii, Russia) was used.

5. Criteria for including and excluding subjects

Criteria for inclusion in research

- Patients aged 10-54 years with verified diagnosis of hypertrophic or keloid scars in formation stage.
- Absence of contraindications to physiotherapy (electrotherapy).
- Signed and informed consent.
- High patient compliance levels.

Criteria for non-inclusion in research

- Contraindications to physiotherapy (electrotherapy).
- Hypertrophic or keloid scars lasting less than 1 year.
- Medical history of allergic reaction to enzyme preparations.
- Accompanying or unstable somatic conditions (any disease or condition that in the opinion of the investigator complicates interpretation of the results of the treatment or makes application of procedures within the context of the present research impossible).
- HIV infection.
- Pregnancy and lactation.
- Suspected malignant formations.
- Acute psychiatric manifestations (psychosis, delirium, hallucinations).
- Low patient compliance.
- Patients with indications of drug dependency or continuous use of alcohol in their medical history, likely to adversely affect patient compliance in relation to undergoing the investigation procedures.
- Participation in other clinical research during the last 30 days before commencement of this research.

Criteria for exclusion from research

- Mistaken inclusion.
- Serious deviation from the research protocol.
- Manifestation in the patient of criteria for exclusion during the research.
- Wish to withdraw from the research.
- Serious unwanted effects or significant deviations in laboratory analyses, requiring a change in therapy applied.
- Missing more than two sessions.

6. Clinical characteristics of patients

With the method of introducing Fermencol using electrode pharmaphoresis, patients were divided as follows:

10 patients with post-operative and post-traumatic hypertrophic or keloid scars present for up to 3 years.

7. Treatment provision plan

The patients underwent pharmaphoresis with a range of collagenolytic enzymes from apparatus for transdermal introduction of medicinal substances, namely Farma TEB Trans Epidermal Barrier Physio (Farma TEB Medical, Russia, registration certificate no. FS32012/12945 dated 25.09.2012). The apparatus uses an alternating electrical field modulated according to frequency and amplitude and/or combination thereof; this field increases permeability of skin layers, facilitates opening of ion channels in tissue cells, and allows medicines, even those with high molecular mass, to penetrate deep into the tissue. To provide the pharmaphoresis, the preparation Fermencol was used, this being a unique natural complex of collagenase isoenzymes with molecular mass of 23-36 kDa capable of splitting a triple-helix collagen molecule. This complex is not only collagenolytic, but also generally proteolytic. This means that the action of the enzyme complex is not limited to hydrolysis of the triple helix of native collagen, but also destroys the collagen fragments and turns them into separate amino acids. Hydrolysis of the collagen has the effect of reducing the scar.

The method of applying the procedures was as follows: after cleaning of the scar surface with antiseptic solution, the skin area was treated with the Fermencol containing the collagenase complex, and the action was commenced without waiting time. The electrode-pen was placed at an angle of 45 degrees, and the action was exerted through stable contact. Individually for each patient, a treatment programme was chosen in accordance with the scar parameters.

The recommended concentration was 0.5-1.0 mg/ml for correction of keloid scars, and 0.1-0.2 mg/ml for hypertrophic scars. An individual course of treatment was chosen for each patient, taking account of depth and length of action (5-15 minutes). The course consisted of 10 sessions carried out across one day.

8. Accompanying treatment was not given to the patients during the clinical research.

9. Description of criteria for assessing clinical efficacy, tolerance, safety

The therapeutic efficacy of Fermencol was determined in accordance with positive dynamic of principal diagnostic criteria and indicators of effect on the quality of the patient's life, or the "dermatological life quality index" (DLQI). The clinical parameters were assessed at each visit by the patient (overall condition, local status). The DLQI index was assessed before and after the treatment.

The principal indicators of results of treatment were:

- Assessment of clinical parameters of scar.
- Local subjective feelings (itching, burning, pain).
- Dimensions (volume, height).
- Unevenness of surface contours.
- Intensity of colouring.
- Thickness and tightness of movement.

Criteria for assessing effectiveness of methods of treatment of pathological scars

Table 1

Clinical parameters	Nature of change, result achieved
R	
E	
D	
U	
C	
T	
I	
O	
N	Local subjective feelings (itching, burning) Overall condition (psycho-emotional state) of patient improved
	Dimensions (volume, height) Reduction, smoothing

Improvement in outward appearance of scar formation

Unevenness of surface relief Smoothing of contour against background of settling

Intensity of colouring Noticeable difference in colour between scar and surrounding area

Density, tightness of movement Softening & reduced tightness of scar-affected tissue with minimal activity

The results of the treatment in patients with scar changes were assessed according to the following clinical criteria:

Significant improvement: Cessation in growth of scar, disappearance of subjective sensations, smoothing, softening, smoothing of contour against background of settling down to level of surrounding tissues, reduction in colour difference between scar and surrounding tissue.

Improvement: Cessation or interruption in growth of scar, disappearance or significant reduction of subjective sensations, smoothing, softening, settling and reduction in intensity of colour of scar.

Stabilisation of process: Cessation or interruption in growth of scar, reduction of subjective sensations, smoothing, softening, settling, reduction in intensity of colour of scar.

Deterioration: Maintenance of negative dynamic or further progression of scar.

Improvement and significant improvement were noted as the overall effect of the method of treatment.

The laboratory methods for assessing efficacy used a high-frequency 22-MHz scanning and deep penetration to 10 mm (DUB "TPM" GmbH, Germany). The scanning was carried out before treatment and after the end of the physio procedures.

Efficacy was analysed using mathematical methods and computer technology, and on the basis of clinical examinations and patient surveys.

Safety of application of the preparation was assessed according to evaluation of side effects (allergic reactions, increased intoxication, inflammatory and infiltration reactions at place of introduction of preparation) and patient surveys.

10. Description of methods of statistical processing of results

Generally accepted standard methods for statistical processing were applied, with results determined by the mean arithmetical value (M), error of mean arithmetical value (m), and reliability of difference in average values in patient groups according to Student's criteria (t, p).

The procedures were carried out at the cosmetology base of OAO Arbat Beauty Institute Active Longevity Clinic.

11. Results

Clinical assessment of efficacy of treatment

1. Efficacy of correction of pathological scars according to outward appearance of scar area, compared with initial (first) data from patients with hypertrophic or keloid scars was assessed on the Vancouver scale. A reduction in severity of the clinical parameters that characterised the outward appearance of the area was noted: protrusion (settling, smoothing) and/or width (narrowing), density (softening), intensity of colour (paling), pronouncement of contours, unevenness of surface relief (smoothing) and increase in mobility of scar and suppleness of surrounding tissues. On each control examination the parameters in which the therapeutic effect had been achieved, the severity of localised unpleasant sensations (pain, itching, burning, disruption of sensitivity &c), and overall patient satisfaction with the treatment, were all assessed. The main indicator of a positive result of treatment of an unrestrained or hypertrophic scar was the interruption of its growth outside the borders of the initial traumatised area and the absence of recurrence in the immediate and later stages of surveillance.

As a result of the treatment given (n=10 with post-operative and post-traumatic scars present for up to 3 years), 7 patients presented a significant improvement (70%), and 3 patients showed an improvement in condition (30%). No deterioration in dynamic was noted.

The overall efficacy of the complex treatment of patients with hypertrophic and keloid scars was therefore 70%.

All patients included in the research were interviewed using the standard life quality survey form in which they answered the questions given in the presence of a doctor before and after the treatment. The patients assessed their condition on a three-level rating for each question given, and the data obtained were then analysed statistically. Interpretation of index: the higher the value, the more adversely the condition was affecting the life of the patient.

Before restorative treatment was administered, all DLQI indicators were significantly raised, both in patients with hypertrophic scars and in those with keloid scars. This particularly affected self-evaluations, communicative powers and mood. The most significant reduction in quality of life was noted in keloid scar patients. Also, when the scarring was on visible sections of the body and widespread, this had a pronounced negative effect on the psychological and emotional state of the patients. As a rule, these patients concealed their outward appearance because of the cosmetic unattractiveness of the scar, limited themselves in choice and purchase of clothes, and avoided intimate relationships.

Before the treatment, patients with hypertrophic scars had average values on separate DLQI indicators, which varied within quite broad limits from 1.22 ± 0.11 (interaction) to 2.01 ± 1.04 (sporting activities). The overall DLQI value at the beginning was 16.46 ± 1.20 . After treatment, including application of fermencol pharmaphoresis, indicators in all parameters reduced quite significantly and varied within limits from 0.31 ± 0.06 (sporting activity) to 0.68 ± 0.05 (intimate relations) ($p < 0.05$). The summary index thus improved by 71.34% and totalled 4.79 ± 0.05 ($p < 0.05$) (table). In the initial condition, average values patients with keloid scars in separate DLQI parameters varied within limits from $1.36 + 0.11$ (work, study) to $2.38 + 0.20$ (subjective sensations indicator). Summary DLQI index value before treatment was 18.26 ± 1.47 . After application of electrode pharmaphoresis, indicators for separate parameters were reliably and significantly reduced, within limits from $0.45 + 0.04$ (business activity) to $1.34 + 0.22$ (sporting activity). The summary index improved by 48.22% and totalled 9.24 ± 0.22 ($p < 0.05$) (table).

Dynamic of DLQI (rating) in patients with hypertrophic (HS) and keloid (KS) scars before and after application of electrode pharmaphoresis

Table 2

	HS	KS
DLQI form questions	HS before treatment	HS after treatment
	KS after treatment	KS before treatment
Subjective sensations, pain	1,56	
	$\pm 0,12$	$0,56$
	$\pm 0,04^*$	$2,38$
	$\pm 0,20$	$0,88$
	$\pm 0,05^*$	
Feeling of assurance	1,68	
	$\pm 0,15$	$0,64$
	$\pm 0,07^*$	$1,85$
	$\pm 0,15$	$1,12$
	$\pm 0,18$	
Business activity	1,53	
	$\pm 0,12$	$0,38$

±0,03*	1,56
±0,11	0,45
±0,04*	
Choice of clothes	1,84
±0,15	0,56
±0,08*	1,94
±0,12	1,11
±0,22	
Active recreation	1,88
±0,11	0,49
±0,05*	1,82
±0,11	0,85
±0,35	
Sporting activity	2,01
±0,14	0,31
±0,06*	2,04
±0,18	1,34
±0,22	
Work and study	1,75
±0,09	0,38
±0,02*	1,36
±0,11	0,55
±0,10*	
Communication	1,22
±0,11	0,47
±0,06*	1,81
±0,18	1,25
±0,14*	
Intimate relations	1,68
±0,12	0,68
±0,05*	1,94
±0,13	1,08
±0,25	
Daily routine	1,32
±0,12	0,45
±0,03*	1,58
±0,11	0,67
±0,11*	

No.	Surname, forename, patronymic	Epidermis			
		Thickness, mcm		Acoustic density	
		before	after	before	After
1	Isakova, A. N.	78	78	29	23
2	Abramova, A. A.	86	86	202	50
3	Popova, M. A.	102	102	224	41
4	Eremenko, T. S.	70	70	186	178
5	Klebeko, A. I.	78	78	139	125
6	Garaniadze, M. A.	86	86	123	81
7	Finogenova. N. N.	86	86	74	70
8	Katchev, B. V.	141	125	164	112
9	Pinchuk, E. A.	94	86	179	152
10	Pashkova, N. S.	70	70	155	133
		80.10±			
		20.79	86.70±		
		16.37	147.50±		
		59.39	96.50±		
		51.31			

After treatment, thickness of epidermis reduced by 2.76%; acoustic density was reduced by 52.84%.

Ultrasound scan indicators for dermis

Table 4

No.	Surname, forename, patronymic	Dermis			
		Thickness, mcm		Acoustic density	
		before	after	before	After
1	Isakova, A. N.	4586	4164	14	5
2	Abramova, A. A.	3836	3836	22	12
3	Popova, M. A.	4531	4531	11	11
4	Eremenko, T. S.	3922	3648	12	12
5	Klebeko, A. I.	3492	3039	21	21
6	Garaniadze, M. A.	5945	5875	12	10
7	Finogenova. N. N.	3281	3281	16	10
8	Katchev, B. V.	3461	3461	7	4
9	Pinchuk, E. A.	5789	5563	5	4
10	Pashkova, N. S.	4516	3227	19	15
		4336.00±			
		933.70	4062.00±		
		983.60	13.90±		
		5.66	10.40±		
		5.27			

After treatment, thickness of epidermis reduced by 6.74%; acoustic density was reduced by 33.65%.

Assessment by patients of comfort and efficacy of treatment given
Table 5

Parameters	Subjective sensations during procedure				
(max. 3)	Convenience of application (max. 3)	Efficacy			
(max. 3)	Overall assessment (max. 9)				
Patients with hypertrophic & keloid scars (n+10)		2.4	2.6	2.8	7.8

Assessment of safety of treatment

In no cases in which the Fermencol treatment was applied by means of electrode pharmaphoresis were side effects noted in any of the 10 procedures. The subjective assessment using photographs (before and after electrode pharmaphoresis with Fermencol), and the doctor's clinical assessment, revealed a good immediate therapeutic and cosmetic effect.

12. Conclusions

Clinical observations have revealed that the preparation Fermencol is an effective pharmacological preparation, capable of interrupting growth of connective tissue and causing reverse development of fibrosis. Clinical research conducted has shown that:

- It does not have an irritating or sensitizing effect, and has a good correcting effect on scar tissue, especially in the formation stage.
- Application of Fermencol using electrode pharmaphoresis can be added to the instructions for application of this product.
- The preparation is topical for application in dermatocosmetic practice in treatment establishments for the treatment of scar tissue on skin.
- Transdermal introduction of medicines using the Frame TEB apparatus, which allows the active substance to penetrate to a depth of 12 cm, is topical for application in dermatocosmetic practice in treatment establishments for the treatment of scar tissue on skin.

[Stamp: Arbat Beauty Institute [...]]

Director-General, OAO Arbat Beauty Institute Active Longevity Clinic
[Signature] A. N. Turkhanov

Deputy Director-General
[Signature] I. K. Zhukov CMS

*Efficacia dell'assunzione del preparato Fermencol con il metodo della farmaforesi elettrodica per mezzo del dispositivo FarmaT.E.B. nei pazienti con cicatrici cheloidi e ipertrofiche -
Effectiveness of application of Fermencol using electrode pharmaphoresis with Farma TEB apparatus in patients with hypertrophic and keloid scars*

Research Doctor, Deputy Head of Cosmetology

[Signature] A. G. Stenko DMS

Head of Test Centre

[Signature] E. V. Shchukina CBS