

Valutazione clinica dell'efficacia e della tollerabilità di un nuovo presidio a base di Rigenase® e poliesanide nel trattamento di lesioni cutanee croniche

Monica Pittarello, Elia Ricci

Casa di Cura San Luca, Servizio Ferite Difficili, Pecetto Torinese (TO), Italia

RIASSUNTO

In questo studio si discute il caso controllo di una medicazione composta da Rigenase® (stimolina di origina vegetale) addizionata di poliesanide, su un nuovo supporto in PET in triplo strato nel trattamento di lesioni cutanee croniche dell'arto inferiore. Scopo dello studio è la valutazione in termini di riparazione e controllo del bioburden Batterico. Sono stati arruolati 20 pazienti con un periodo di run in di 6 settimane con terapia secondo i gold standard; a seguire un analogo periodo di trattamento con la medicazione in studio. I punti in esame sono stati l'evoluzione dell'area, misurata con un sistema basato su intelligenza artificiale come primario. End point secondari: livello di infezione/colonizzazione, WBP e dolore, tutti raccolti mediante scale validate. I dati raccolti inerentemente all'area hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa ($p < 0.0001$). Differenze significative si sono evidenziate anche in termini di segni di infezione ($p < 0.001$), WBP score ($p < 0.001$) e dolore con NRS ($p < 0.0001$). Non si sono riscontrati eventi avversi od effetti collaterali. Gli autori concludono che la medicazione dimostra una elevata capacità di stimolare la ripresa dei fenomeni riparativi in lesioni con scarsa tendenza spontanea alla riparazione.

Corrispondenza: Elia Ricci, Casa di cura San Luca, Servizio Ferite Difficili, Strada alla Vetta 3, Pecetto Torinese (TO), Italia.
Tel.: 011544747
E-mail: ericcisegreteria@alice.it

Key words: Lesioni croniche; fattori di crescita; processo di guarigione.

Disponibilità di dati e materiali: Tutti i dati analizzati in questo studio sono disponibili nel presente articolo.

Approvazione etica e consenso alla partecipazione: Presidio in commercio, non richiesto comitato etico. Tutti i pazienti hanno sottoscritto consenso informato alla partecipazione dello studio. Questo studio è conforme a quanto stabilito dalla dichiarazione di Helsinki del 1964, riveduta nel 2013. I pazienti coinvolti in questo studio hanno fornito il loro consenso alla partecipazione.

Consenso alla pubblicazione: I pazienti hanno fornito il loro consenso alla pubblicazione dei dati presenti in questo articolo.

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Ricevuto per la pubblicazione: 29 settembre 2022.
Revisione ricevuta: 21 novembre 2022.
Accettato per la pubblicazione: 21 novembre 2022.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2022
Licensee PAGEPress, Italy
Italian Journal of Wound Care 2022; 6(3):92
doi:10.4081/ijwc.2022.92

INTRODUZIONE

Una lesione cronica viene generalmente definita come una ferita che non guarisce e non progredisce attraverso le fasi della guarigione: coagulazione, infiammazione, proliferazione e rimodellamento. Le lesioni croniche sono determinate da moltissime cause etiologiche; principalmente parliamo di ulcere vascolari, lesioni diabetiche e piaghe da decubito.¹ L'entità del fenomeno è importante, sia per il numero di pazienti coinvolti che per i tempi e le risorse necessari per il trattamento. Nel parlare delle lesioni cutanee croniche in realtà ci muoviamo in un complesso arcipelago di etiologie, fondi e spese diversamente distribuite nelle varie Nazioni e, nel panorama italiano con differenze anche fra le Regioni. Si stima che nel Regno Unito i ricoveri per ulcerazioni di un piede diabetico siano circa 24.000 anno;² lo stesso problema è la causa più comune di ospedalizzazione per i pazienti diabetici americani.³ L'incidenza annuale di ulcere del piede nella popolazione diabetica è di 2,5-10,7%.⁴ Si ritiene che in Italia circa il 30% di chi soffre di diabete da almeno 10 anni abbia una forma di neuropatia diabetica: il 15% dei pazienti diabetici ospedalizzati ha ulcere distali.⁵ Le ulcere degli arti inferiori colpiscono circa l'1% degli adulti ed il 3,6% delle persone con più di 65 anni.⁶ In un campione di 1.560 pazienti con ischemia cronica critica degli arti inferiori, il 61% aveva sia dolore che ulcera.⁷ Se a questi pazienti si aggiungono anche quelli con lesioni da decubito, la popolazione più colpita è rappresentata dagli ul-

trasettantenni: l'incidenza delle lesioni da decubito nei soggetti ospedalizzati di tutte le età varia dal 4 al 9% ed aumenta del 10-25% negli anziani.⁸⁻¹⁰ Le lesioni croniche rappresentano un costo importante per il sistema sanitario nazionale (medicazioni, visite a domicilio, etc.). Il costo di gestione delle ulcere degli arti inferiori si aggira, nel solo Regno Unito, intorno ai 400 milioni di sterline all'anno.⁵ Queste lesioni costituiscono un impegno ed una sfida costante per gli operatori sanitari, sia per il trattamento che per la ricerca.

Il trattamento locale delle lesioni croniche si è molto evoluto attraverso gli anni, soprattutto a partire dai lavori di Winter degli anni 60 del '900. Dopo aver applicato i concetti della medicazione in ambiente umido¹¹⁻¹² siamo passati, con i lavori pubblicati da Falanga, al concetto di preparazione del letto di ferita¹³ che sono a loro volta evoluti nel secondo millennio nei concetti del TIME.¹⁴ Negli ultimi anni l'approccio, soprattutto a livello di ricerca e scienza, sta scendendo nel "sempre più piccolo" cominciando ormai a parlare di microambiente e di interazioni possibili con il processo riparativo. Tali ricerche trovano le loro basi su una serie di lavori pubblicati su pH,¹⁵ metalloproteasi (MMPs)¹⁶ e sul sistema pro-infiammatorio definito come INOS-ROS. Per detta ragione si è iniziato a parlare di medicazioni interattive, bioinduttori e medicina rigenerativa. Le principali medicazioni disponibili e di ultima generazione per la risoluzione di questa problematica consistono nelle formulazioni contenenti i cosiddetti "bioinduttori", ovvero sostanze che sono in grado di stimolare determinate attività cellulari, nello specifico la rigenerazione dei tessuti con attività antinfiammatorie e antiossidanti.¹⁷

Questo studio, di tipo osservazionale, è rivolto a valutare la performance di uno di questi "bioinduttori", l'estratto acquoso di *Triticum Vulgare* (Rigenase®), che viene estratto dal grano e presenta le proprietà sopra citate¹⁸⁻²² montata su un nuovo scaffold modificato in triplo strato in PET. La medicazione in essere è inoltre addizionata con poliesanide che per le sue capacità di controllo del bioburden è in grado di controllare il rischio infettivo,

L'endpoint primario di questo studio è la valutazione dell'efficacia in termini di riparazione nel suo utilizzo su lesioni croniche essudanti di diversa etiologia. End point secondari: tollerabilità, dolore, insorgenza di infezioni.

MATERIALI E METODI

Studio osservazionale, in real life su pazienti portatori di ulcere cutanee dell'arto inferiore di diversa etiologia. L'intero periodo di studio abbracciava un periodo di 12 settimane con paziente controllo di sé stesso. Per un periodo di 6 settimane (A) dopo l'arruolamento i pazienti venivano trattati localmente secondo le linee definite dal TIME, mentre la causa etiologica veniva trattato secondo

i gold standard. Al termine delle 6 settimane di run in il paziente entrava nel periodo di trattamento con Rigenase® garze Advance (B) per un analogo periodo di 6 settimane (Tabella 1).

Nel periodo di trattamento la medicazione veniva sostituita in base alla quantità di essudato secondo il grading definito da Falanga, iperessudante cambio giornaliero, ferita umida a giorni alterni, essudato controllato ogni 3 giorni.

In riferimento all'endpoint primario è stata misurata l'area mediante un sistema validato con intelligenza artificiale (Wound Viewer®).²³ Per quanto riguarda gli endpoint secondari sono stati raccolti i dati inerenti alle infezioni (Cutting and Harding Score),²⁴ situazione del letto di ferita (WBP Score di Falanga),²⁵ dolore (NRS Score),²⁶ eventi avversi ed effetti collaterali.

Sono state definiti i risultati nei due gruppi di osservazione come: risolte le lesioni che avevano ottenuto la completa guarigione; Migliorate le ferite con una riduzione d'area pari o uguale al 40% nel periodo di 6 settimane; Invariate con riduzione d'area inferiore al 40% e Peggiorate ogni aumento di area.

Il periodo di osservazione è consistito in 6 settimane in run in e 6 settimane nel periodo di terapia con un controllo ogni 2 settimane.

RISULTATI

Sui 20 pazienti arruolati, 2 pazienti hanno abbandonato lo studio, entrando in DROP (non giunti al termine dello studio). Il caso 15 ha abbandonato lo studio per un peggioramento della lesione dovuto ad uno sviluppo di una colonizzazione critica (Classificata secondo WUWHs) che ha portato ad un aumento dell'area di lesione. Il caso 17 ha abbandonato lo studio per un problema di aumento del dolore, verosimilmente non collegato alla medicazione ma ad un concomitante problema di sciatalgia che ha impedito al paziente di terminare i controlli. I dati sono stati analizzati escludendo i due pazienti entrati in DROP che comunque vengono riportati nelle tabelle per completezza dei dati (Tabella 1).

In termini di performance globale, dati elaborati su 20 casi. Nel periodo di run in, ovviamente non si sono rison-

Tabella 1. Dettaglio della casistica raccolta.

Maschi	3 (15%)	
Femmine	17 (85%)	
Età pazienti media anni	75 (Range 44 - 97)	
Età ulcera Media mesi	31,2 (Range 3 - 84)	
Etiologia	Arteriose/miste	11 (55%)
	Venose	4 (20%)
	Vasculiti/infiammatorie	5 (25%)

trate risoluzioni, un miglioramento si in 4 casi (20%), invariati 5 casi (25%) e peggiorati 11 casi (55%). Confrontando i casi con il periodo di trattamento abbiamo avuto 6 risoluzioni (30%) (Figure 1, 2) miglioramento in 7 casi (35%), invariate in 3 casi (15%), peggiorate 2 (10%) e DROP 2 (10%; Figura 1,2, 3).

Al termine del trattamento di 6 settimane con la formulazione in triplo strato a base di Rigenase® e poliesanide (Figura 4), già a partire dal giorno 14 di applicazione, si osserva un significativo miglioramento dell'area della lesione. Infatti, confrontando il risultato delle evoluzioni dell'area nei due periodi di osservazione, la differenza ottenuta nei due gruppi è significativa. Definendo il gruppo pre-trattamento come A si è ottenuta una riduzione media del 18,4% mentre nel gruppo di trattamento B la riduzione media è risultata del 63,5% ($p < 0.0001$).

Per la valutazione dell'infezione locale delle ferite è stato compilato lo Score di Cutting e Harding ad ogni controllo: tale Score, prendendo in considerazione i pa-

rametri che possono permettere una diagnosi di infezione locale nelle ferite, identifica come infezione la presenza di 2 o più parametri positivi. Il livello di infezione è stato classificato in accordo con le linee guida della WUHWS.²⁷ La Tabella 2 riporta i valori riscontrati. Si noti come al termine dello studio (Gruppo B) nel periodo di trattamento non vi siano stati segni di infezione nei pazienti trattati, con un valore statisticamente significativo a partire dal T14 ($p < 0.001$, Figura 5). Si segnala però che uno dei pazienti entrati in drop aveva presentato una colonizzazione critica.

La "Wound Bed Preparation" (WBP) presentata nel 2003²⁷ e rielaborata nel 2006²⁸ riporta le basi per il gold standard nel trattamento delle lesioni cutanee croniche. La valutazione del letto di ferita ha permesso la definizione dell'approccio terapeutico mediante la definizione dell'acronimo "TIME". Lo score proposto da Falanga, e qui utilizzato, permette, attraverso la valutazione di diversi parametri, un controllo dell'evoluzione in termini di

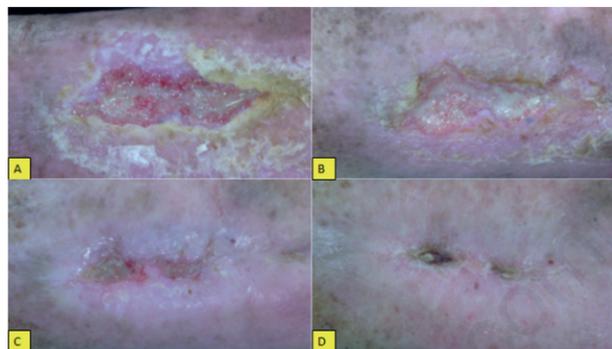


Figura 1. Caso 4, ulcera mista, risoluzione a termine studio. A T0, inizio trattamento; B T 14, C T 20, D T 42 risoluzione.



Figura 2. Caso 14, ulcera infiammatoria, risoluzione a termine studio. A T-42 arruolamento, B T0 inizio trattamento; C T 14, D T 42 risoluzione.

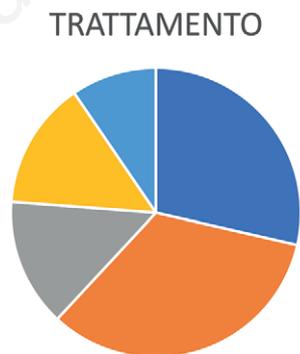


Figura 3. Vengono qui riportati i dati riferiti ai risultati ottenuti durante il trattamento con le fitostimoline Advance. Sono stati considerati 4 parametri: Risolta: cicatrizzazione completa. Migliorata: riduzione dell'area > del 40%. Invariata: miglioramento dell'area < 40% > 0%. Peggiorata: qualunque aumento dell'area. Drop: non giunto a termine dello studio.

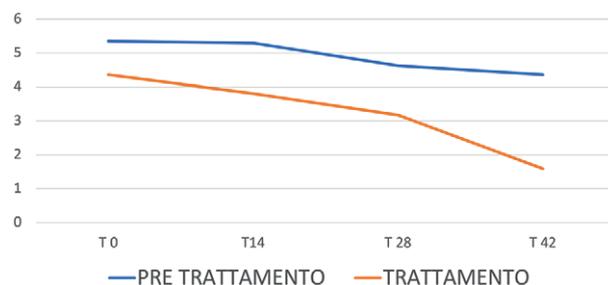


Figura 4. Risultato delle evoluzioni dell'area nei due periodi di osservazione nei due gruppi di trattamento.

celerare e migliorare i processi riparativi addizionato di poliesanide per il controllo della carica batterica.

Rispetto all'end point primario, la capacità di accelerare la riparazione, il risultato è statisticamente significativo a vantaggio del gruppo di trattamento ($p < 0.0001$). In termini di performance globale, abbiamo ottenuto risultati positivi nel gruppo di trattamento nel 65% dei casi (13 pz) considerando i 20 pazienti o nel 72,2% considerando i pazienti giunti al termine dello studio. Nel gruppo di run in solo nel 20% o 4 casi. Tale dato deve essere analizzato in quanto sono stati scelti pazienti che presentavano una storia di particolare difficoltà nel trattamento. Abbiamo provato a va-

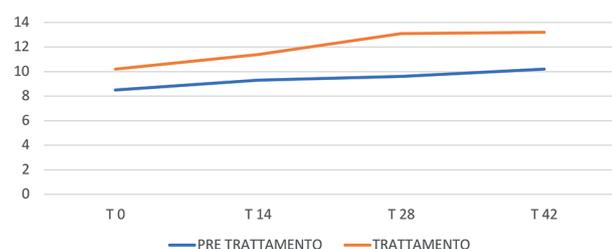


Figura 6. Rappresentazione grafica dell'evoluzione della WBP nei due gruppi.

lutare tale risultato anche in base alle tre diverse etiologie riportate in Tabella 1. Non sono stati considerati i dati inerenti alle lesioni venose in quanto erano solo 4 casi ed in questo gruppo si sono verificati i due drop out. Nelle lesioni con arteriopatia, nel gruppo A la riduzione è risultata del 15,97%, mentre nel periodo di trattamento è stata del 71,3%, nettamente superiore. Nel gruppo delle forme infiammatorie si è avuta una riduzione del 15,97% nel primo periodo e rispettivamente del 52,6% nel secondo. I dati sono riportati graficamente in Figura 8. Le risoluzioni sono avvenute in 4 casi nel gruppo degli arteriopatici (36,36%) ed in 2 casi nel gruppo delle infiammatorie (40%). Ovviamente si tratta di popolazioni troppo piccole per trarre conclusioni, il dato andrà rivalutato rispetto a situazioni maggiormente rappresentative. L'analisi dell'evoluzione rispetto all'area di partenza non ha dato alcun dato significativo, fatto salvo una ovvia maggior percentuale di risoluzioni nelle lesioni al di sotto dei 5 cm² all'inizio dell'osservazione. Abbiamo infine analizzato il dato dell'area in base all'età di insorgenza delle lesioni suddividendole in tre gruppi: fino ad un anno, tra uno e tre anni e superiori ai tre anni. I risultati indicano una performance migliore nelle lesioni a più recente insorgenza, il dato particolare è però nel gruppo di pazienti con lesioni aperte da oltre 3 anni, nel primo periodo si è evidenziato un sostanziale peggiora-

Tabella 3. Dati della casistica inerenti il WBP score.

	WBP pre arruolamento				WBP trattamento				
	T -42	T -28	T -14	T 0	T 0	T 14	T 28	T 42	
1	10	10	10	11	11	12	15	Risolta	
2	10	13	11	10	10	10	11	14	
3	8	10	9	11	11	12	13	15	
4	9	7	7	8	8	14	Risolta	Risolta	
5	9	12	12	14	14	14	Risolta	Risolta	
6	7	8	9	9	9	11	11	15	
7	8	8	8	8	8	11	11	13	
8	8	8	8	10	10	11	12	Risolta	
9	5	9	11	14	14	14	15	Risolta	
10	9	9	10	13	13	12	13	14	
11	8	8	8	8	8	10	14	9	
12	11	10	10	10	10	12	10	14	
13	9	9	11	12	12	13	14	13	
14	6	8	9	9	9	9	13	Risolta	
15	6	8	8	9	9	9	7	DROP	
16	11	11	12	8	8	10	12	12	
17	9	9	11	10	10	8	11	DROP	
18	7	9	7	6	6	6	8	11	
19	9	10	13	11	11	13	15	14	
20	10	10	8	12	12	12	13	15	
TOT	154	169	173	184	184	206	210/16	159/12	
MED	8.5	9.3	9.6	10.2	10.2	11.4	13.1	13.2	

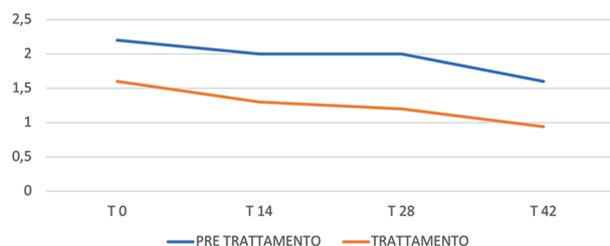


Figura 7. Rappresentazione grafica del risultato sul dolore calcolato sulle medie del dolore riferito dai pazienti in base alla NRS.

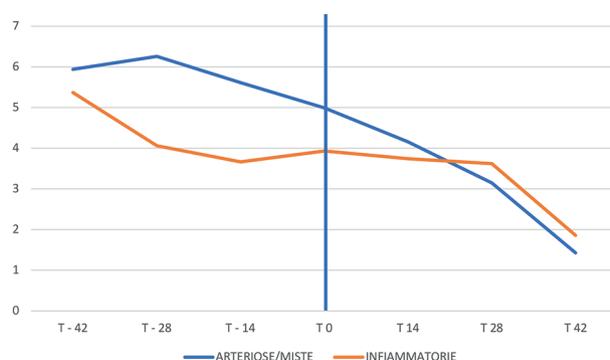


Figura 8. Evoluzione della mediana ottenuta dalla sommatoria delle aree suddivisa per le due etiologie principali.

mento delle ulcere mentre, con il trattamento si è evidenziata una riduzione delle lesioni vicina al 60%. I dati sono presentati in Figura 9.

Protezione dalle infezioni e controllo del bioburden batterico. Il risultato ottenuto ha dimostrato un'ottimale performance anche qui statisticamente significativa. Abbiamo notato soprattutto una netta riduzione del parametro cellulite ed eritema, dimostrando quindi come effetto collaterale una riduzione dei fenomeni di flogosi locale, sicuramente legata alla minor replicazione batterica ma

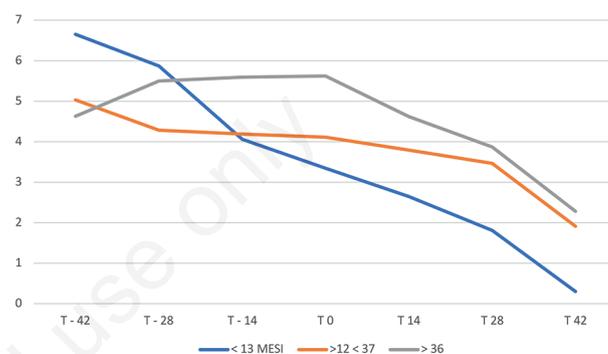


Figura 9. Evoluzione della mediana ottenuta dalla sommatoria delle aree suddivisa per età di insorgenza delle ulcere.

Tabella 4. Risultato della NRS scale.

	NRS pre arruolamento				NRS trattamento				
	T -42	T -28	T -14	T 0	T 0	T 14	T 28	T 42	
1	2	5	3	1	1	1	1	Risolta	
2	3	1	1	1	1	2	2	1	
3	2	2	5	1	1	1	1	1	
4	1	1	1	1	1	1	Risolta	Risolta	
5	1	1	1	1	1	1	Risolta	Risolta	
6	2	3	2	2	2	2	2	2	
7	2	3	3	3	3	2	1	1	
8	3	3	3	4	4	2	2	Risolta	
9	4	1	1	2	2	2	2	Risolta	
10	3	3	3	3	3	2	2	3	
11	2	1	1	1	1	1	2	2	
12	1	2	1	1	1	1	1	1	
13	3	2	2	2	2	1	2	1	
14	2	1	1	1	1	1	1	Risolta	
15	6	4	4	4	4	3	3	DROP	
16	2	2	2	1	1	1	1	1	
17	1	2	3	3	3	3	5	DROP	
18	1	2	3	1	1	1	1	2	
19	5	1	1	1	2	1	1	1	
20	1	1	2	2	2	1	1	1	
TOT	40	36	36	29	29	24	23	17	
MED	2.22	2	2	1.61	1.61	1.33	1.27	0.94	

anche collegata ad una regolazione verso il basso della flogosi locale.¹⁸

Rispetto alla preparazione del letto di ferita, lo score è aumentato significativamente dimostrando un miglioramento della situazione locale. Il dato ovviamente riflette quello dell'endpoint primario. Da segnalare come il controllo dell'essudato sia stato molto efficace, al termine dello studio infatti, sulle 12 ferite che ancora non avevano raggiunto la completa riparazione in 11 casi l'essudato era totalmente controllato (91,66%) ed in un caso risultava solo parzialmente controllato; non si sono evidenziati casi di iperessudazione. Questo dato va analizzato in base al globale miglioramento della situazione locale di ferita, dato questo imputabile al presidio utilizzato.

La situazione inerente al dolore di ferita è risultata con una netta riduzione, raggiungendo anche qui una significatività statistica. In parte il fenomeno è da noi attribuito al nuovo vettore in PET in triplo strato assorbente che, non aderendo al letto di ferita, riduce il dolore sia al cambio di medicazione che in fase di stato. La dolorabilità residua è da imputarsi sia alla presenza delle lesioni che, in alcuni casi, ad un eccessivo essiccamento del letto, problema risolto aumentando i cambi di medicazione. Analizzando i dati dei 12 pazienti con lesione aperta al termine dello studio, si riscontra una media del punteggio NRS pari a 1,4, quindi una sensazione di fastidio con un range oscillante fra 1 e 3. Questa performance, pur inferiore alle medicazioni occlusive e semioclusive, è da valutare in quanto si suppone che la medicazione, attiva nello spingere la cicatrizzazione, determini un aumento della sensibilità determinata dalla riparazione stessa.

CONCLUSIONI

Il concetto delle stimoline biologiche, introdotto per primo da Vladimir Filatov (Ucraina 1875-1956), aprì il concetto attuale della medicina rigenerativa e dei fattori di crescita nell'ambito della riparazione tissutale. Il primo lavoro,³¹ ha portato alla preparazione dell'estratto di *Triticum Vulgare* o Rigenase®, prodotto qui analizzato.

I dati ottenuti, sia in termini di endpoint primario, che nei secondari, hanno evidenziato una elevata performance in termini di attivazione dei fenomeni riparativi. Lo studio, caso controllo, depone per un miglioramento netto della situazione locale soprattutto in termini riparativi. Ovviamente un miglioramento della situazione con controllo di quelli che sono i fattori di stress tissutale, come descritto del TIME, comporta una accelerazione riparativa ma anche una minor insorgenza di complicanze ed eventuali situazioni di discomfort.

Il nuovo media di somministrazione del principio attivo e l'unione della poliesanide, a nostro avviso hanno potenziato gli effetti in termini positivi, soprattutto con un incremento della situazione di comfort per il paziente.

L'assenza di eventi avversi od effetti collaterali depone per una ottimale sicurezza del presidio.

Trattandosi di uno studio osservazionale in real life, sarà utile raccogliere un numero maggiore di dati per confermare ulteriormente i risultati ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;130:489-93.
2. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy, and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:42-8.
3. Reiber GE. Diabetic foot care: financial implications and practical guidelines. *Diabetes Care* 1992;15:29-31.
4. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care* 1992;15:1386-9.
5. Hunt D, Gerstein H. Piede diabetico. *Clinical Evidence* edizione italiana. Roma, 2002: pp. 284-9.
6. London NJM, Donnelly R. Ulcerated lower limb. *BMJ* 2000;320:1589-91.
7. The ICAI Study group. Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized controlled, open label trial with prostaglandin E1. *Ann Int Med* 1999;130:412-21.
8. Di Giulio P. Mettere il dito sulla piaga. *Occhio Clinico* 1997;7:32-6.
9. O'Dea K. Prevalence of pressure damage in hospital patients in the UK. *J Wound Care* 1993;2:221-5.
10. Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3:511-29.
11. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293-4.
12. Ricci E. La filosofia delle medicazioni. *Acta Vunologica* 2006;4:3-7.
13. Falanga V. Classification for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-52.
14. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J* 2016;13:8-14.
15. Romanelli M, Miteva M, Romanelli P, et al. Use of diagnostics in wound management. *Curr Op Support Palliative Care* 2013;7:106-10.
16. Matthew P, Caley MP, Martins VLC, et al. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care* 2015;4:225-34.
17. Tsala DE, Amadou D, Habtemariam S. Natural wound healing and bioactive natural products. *Phitopharmacology* 2013;4:32-560.
18. Antonucci I, Fiorentino G, Contursi P, et al. Antioxidant capacity of Rigenase®, a specific aqueous extract of *Triticum vulgare*. *Antioxidants* 2018;7:67.
19. Tito A, Minale M, Riccio S, et al. *Triticum vulgare* extract exhibits regenerating activity during the wound healing process. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020;13:21-30.

20. Fiore L, Scapagnini U, Riccio R, et al. Differential activities of *Triticum vulgare* extract and its fractions in mouse fibroblasts. *Acta Ther* 1993;19:151-162.
21. Morretta E, D'Agostino A, Cassese E, et al. Label-free quantitative proteomics to explore the action mechanism of the pharmaceutical-grade *Triticum vulgare* extract in speeding up keratinocyte healing. *Molecules* 2022;27:1108.
22. Petrella F, Nebbioso G, Acquino M, et al. Studio osservazionale sull'utilizzo di un prodotto in garza contenente Rigenase® e poliesanide nel trattamento della cute perilesionale e delle ulcere venose (<6cm²). *It J Wound Care* 2022;6:89.
23. Zoppo G, Marrone F, Pittarello M, et al. AI technology for remote clinical assessment and monitoring. *J Wound Care* 2020;29:692-706
24. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994;3:198-201.
25. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatol Ther* 2006;19:383-90.
26. Dawes RM. Suppose we measured height with rating scales instead of rulers. *Appl Psychol Meas* 1977;1:267-73.
27. AA Vari. Principles of best practice: wound infection in clinical practice. An international consensus. London: MEP Ltd, 2008
28. Schultz G, Sibbald G, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003;11:1-28.
29. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatol Ther* 2006;19:383-90.
30. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1978, 37, 378-381 Studies with pain rating scales.
31. Filatov VP. *Terapia dei tessuti; cura con le fitostimolina Biogeniche*. Taskent 1948.

Non-commercial use only