

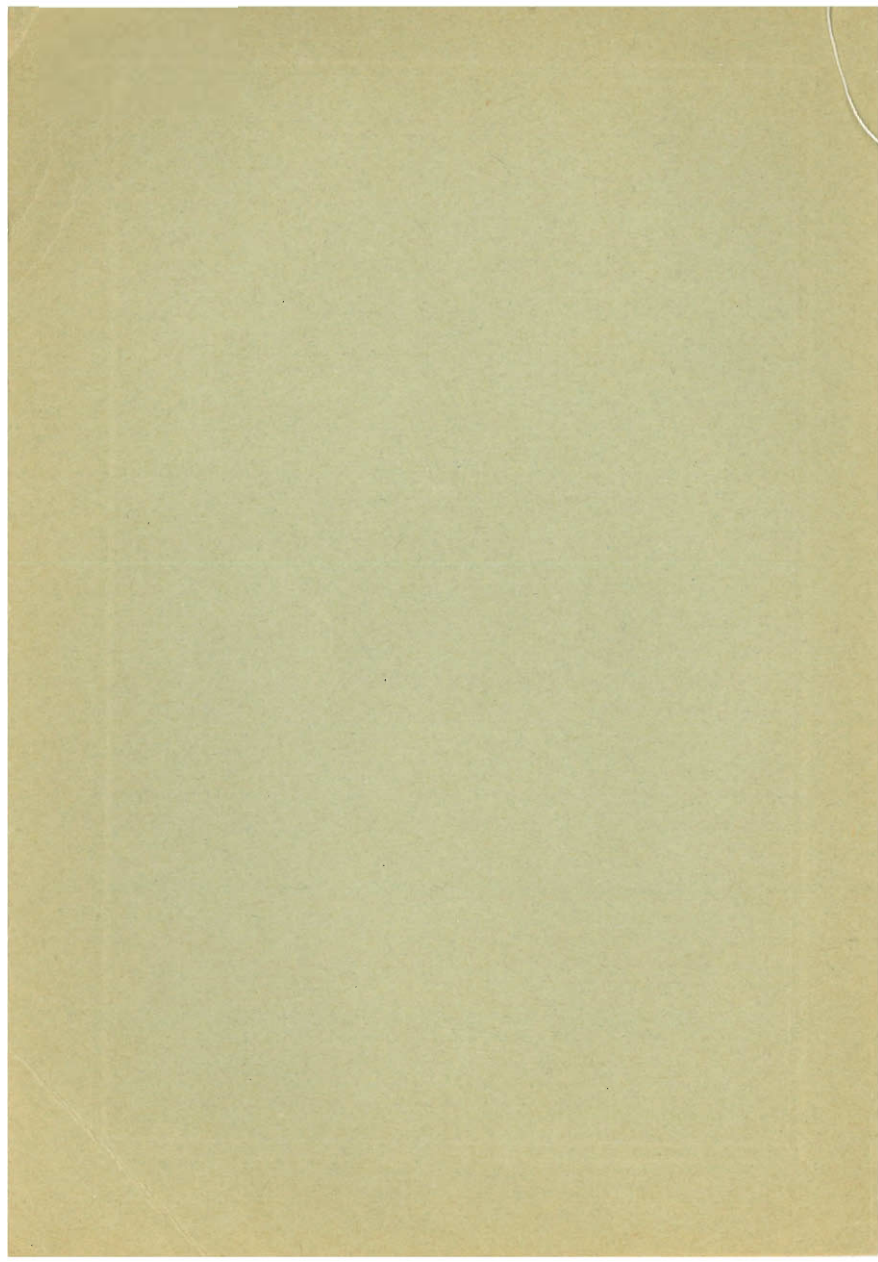
OMNIA MEDICAMENTA

GUIDA PRATICA DI TERAPIA

11

Seconda edizione

EDIZIONI « OMNIA MEDICA »
del Laboratorio Chimico Farmaceutico V. Baldacci
P I S A



OMNIA MEDICAMENTA

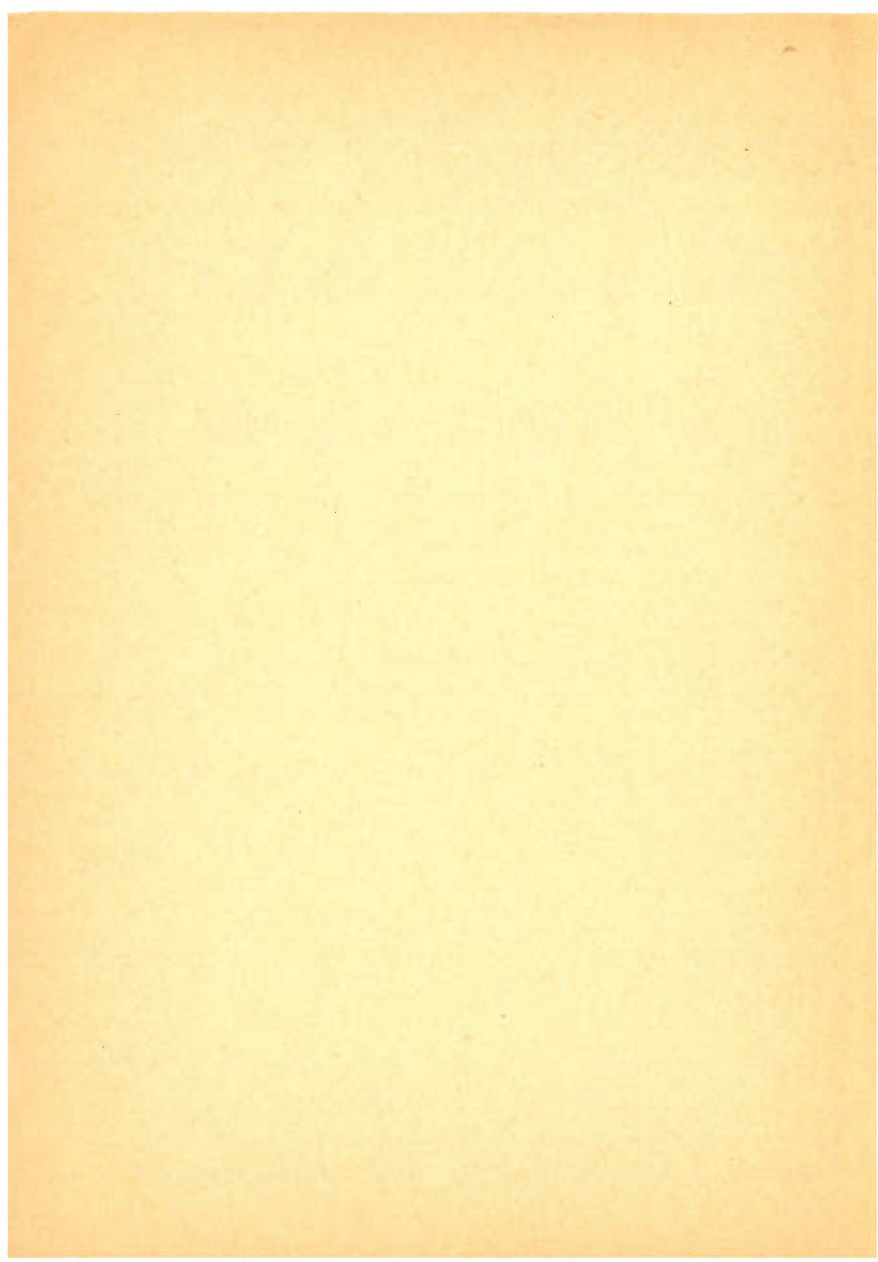
GUIDA PRATICA DI TERAPIA

11

Seconda edizione

EDIZIONI « OMNIA MEDICA »

PISA



OMNIA MEDICAMENTA

GUIDA PRATICA DI TERAPIA

redatta da

AUGUSTO LATTANZI

con la collaborazione di

G. Corsini, G. P. Pasero, I. Simon, G. Tattoni

PIANO DELL'OPERA

FASC. I. - Brevi richiami di Farmacologia - Tecniche terapeutiche - Dietetica. — FASC. 2. - Vitamine - Chemioantibiotici antiinfettivi - Farmaci del dolore - Farmaci del Sistema Nervoso e psicofarmaci. — FASC. 3. - Malattie dell'Apparato cardiovascolare. — FASC. 4. - Malattie dell'Apparato respiratorio. — FASC. 5. - Malattie dell'Apparato urinario. — FASC. 6. - Malattie del sangue e degli organi emopoietici. — FASC. 7. - Malattie dell'Apparato digerente. — FASC. 8. - Malattie del fegato e del pancreas. — FASC. 9. - Malattie endocrine. — FASC. 10. - Malattie del ricambio. — FASC. 11. - Malattie disreattive e degli organi di locomozione. — FASC. 12 - Malattie infettive.

Prima edizione: Marzo 1961

Seconda edizione: Aprile 1969

Anche questa seconda edizione viene presentata in fascicoli separati, poiché il rapido evolversi della terapia costringerà ad aggiornare periodicamente parti più o meno estese dell'opera. Saranno quindi pubblicate ristampe di singoli fascicoli, che potranno essere facilmente sostituiti nella collezione, in modo che la GUIDA PRATICA DI TERAPIA risulti costantemente aggiornata

La redazione di OMNIA MEDICAMENTA non assume responsabilità per eventuali errori di stampa nella posologia dei farmaci.

Direttore responsabile:

Prof. Dott. UGO BALDACCI

© Copyright 1969 by « Edizioni Omnia Medica » - Pisa

Industrie Grafiche V. Lischi & Figli - Pisa

TERAPIA DELLE MALATTIE DISREATTIVE E DEGLI ORGANI DI LOCOMOZIONE

GIAMPIERO PASERO

Aiuto Clinica Medica dell'Università di Pisa

AUGUSTO LATTANZI

Primario Medico Ospedali Riuniti S. Chiara di Pisa

INDICE GENERALE DEL FASCICOLO UNDICESIMO

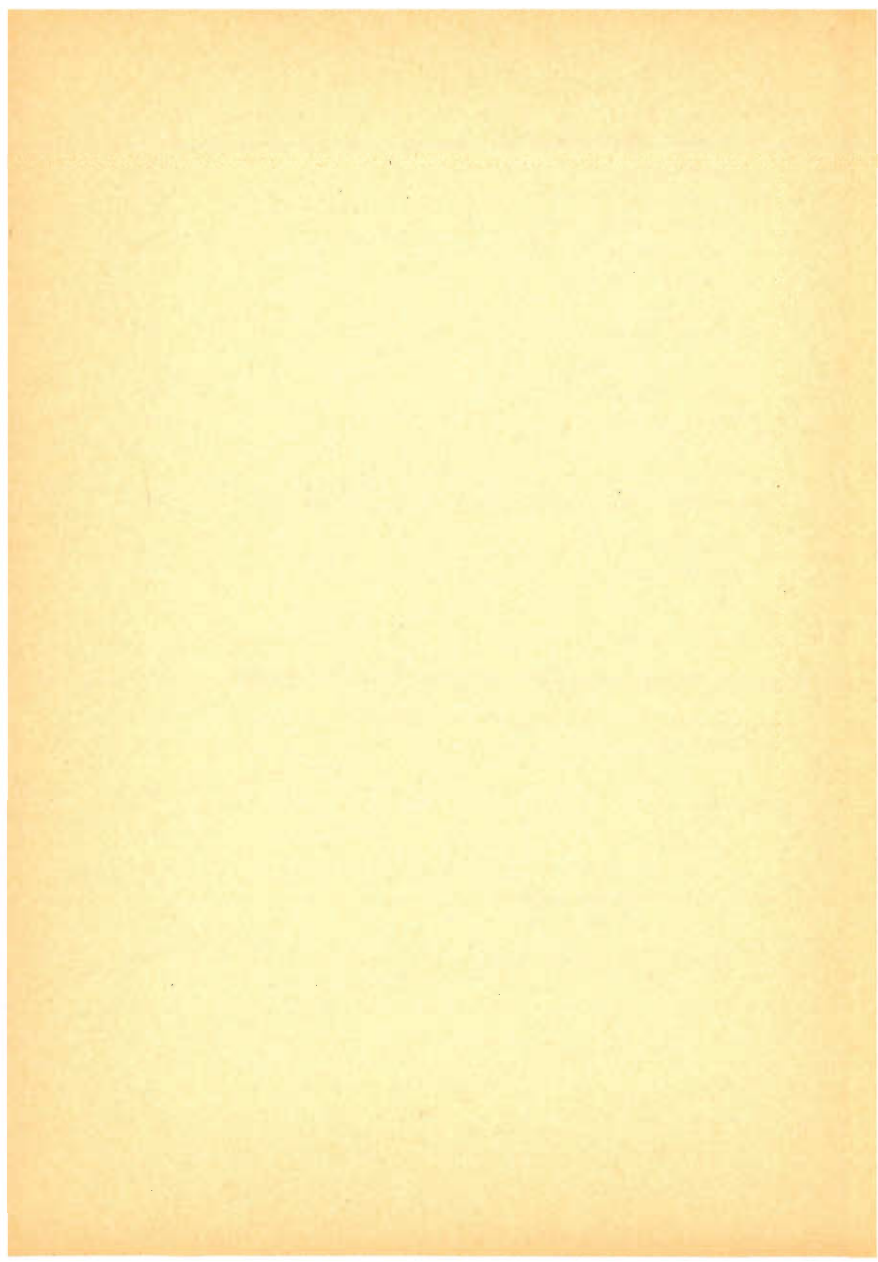
TERAPIA DELLE MALATTIE DISREATTIVE (G. PASERO)	1877
Introduzione	1877
Farmaci antiflogistici steroidei (cortisonici)	1880
Chimica	1881
Meccanismo d'azione	1882
Differenza tra i singoli cortisonici	1885
Indicazioni	1890
Modalità di somministrazione	1892
Effetti collaterali e controindicazioni	1895
Scelta dello steroide cortisonico	1899
Farmaci antiflogistici non steroidei	1901
Derivati salicilici	1901
Chimica	1901
Meccanismo d'azione	1903
Indicazioni	1904
Modalità di somministrazione	1905
Effetti collaterali e controindicazioni	1906

Derivati pirazolici	1909
Chimica	1909
Azione dei singoli derivati pirazolici	1909
Indicazioni	1914
Modalità di somministrazione	1915
Effetti collaterali e controindicazioni	1916
Derivati indolici	1919
Derivati benzossazolici	1921
Derivati antranilici	1922
Derivati fenilalcanoici	1923
Derivati indazolici	1924
Farmaci « antiartritici »	1925
Sali d'oro	1926
Chimica	1926
Meccanismo d'azione	1926
Indicazioni	1926
Modalità di somministrazione	1927
Effetti collaterali e controindicazioni	1927
Derivati chinolinici	1929
Chimica	1929
Meccanismo d'azione	1929
Indicazioni	1930
Modalità di somministrazione	1930
Effetti collaterali e controindicazioni	1930
Terapia immuno-soppressiva	1931
Meccanismo d'azione	1932
Indicazioni	1933
Modalità di somministrazione	1933
Effetti collaterali e controindicazioni	1934
Farmaci antistaminici	1934
Chimica	1935
Meccanismo d'azione	1935
Differenza fra i singoli antistaminici	1938
Indicazioni	1939
Modalità di somministrazione	1940
Effetti collaterali	1941

Terapia desensibilizzante specifica	1942
Indicazioni	1942
Modalità di esecuzione	1943
Effetti collaterali	1943
Proteinoterapia aspecifica	1944
Meccanismo d'azione e indicazioni	1944
Modalità di esecuzione, effetti collaterali e contro-indicazioni	1946
Altri farmaci antireattivi	1947
Sali di calcio	1947
Tripsina	1947
Eparina	1948
Preparati del commercio	1950
Cortisonici	1950
Salicilici	1954
Pirazolici	1956
Derivati indolici	1957
Derivati benzossazolici	1958
Derivati antranilici	1958
Derivati indazolici	1958
Sali d'oro	1958
Derivati chinolinici	1959
Farmaci immuno-soppressori	1959
Farmaci antistaminici	1959
Farmaci desensibilizzanti	1963
Farmaci stimolanti aspecifici	1963
Farmaci antiasmatici	1963
Farmaci antiartrosici	1966
Farmaci miorilassanti	1967
Malattie allergiche	1969
Shock anafilattico e malattia da siero	1969
Orticaria e edema di Quincke	1972
Febbre da fieno e rinite vasomotoria	1973

Asma bronchiale e bronchite asmatica	1974
Terapia preventiva	1975
Terapia etiologica	1976
Terapia fisiopatologica	1977
Terapia sintomatica	1981
Terapia collaterale e delle complicanze	1991
Malattie reumatiche	1993
Febbre reumatica	1993
Terapia preventiva ed etiologica	1995
Terapia fisiopatologica	1998
Terapia collaterale e delle complicanze	2001
Artrite reumatoide	2002
Introduzione e norme generali	2002
Terapia fisiopatologica	2003
Terapia sintomatica	2011
Altre artropatie infiammatorie croniche	2016
Morbo di Still-Chauffard	2016
Morbo di Felty	2016
Spondilite anchilopoietica	2017
Artropatia psoriasica	2019
Sindrome di Sjögren	2019
Idrarto intermittente	2020
Reumatismo palindromico	2021
Sindrome di Reiter	2021
Pseudo reumatismi infettivi	2022
Artrosi	2022
Misure generali	2022
Terapia medicamentosa	2024
Reumatismi non articolari	2034
Periartrite scapolo-omerale	2034
Tendiniti e teno-sinoviti	2036
Fibrosite	2037
Malattie del collagene	2038
Lupus eritmatosus sistemico	2038
Sclerodermia	2041
Dermatomiosite	2044
Panarterite nodosa	2045

Altre malattie disreattive	2047
Emocitopenie antoimmuni	2047
Tiroidite di Hashimoto	2049
Nefropatie glomerulari	2049
Colite ulcerosa	2051
Epatite cronica attiva	2051
Terapia anti-rigetto nei trapianti d'organo	2053
Premesse di biologia	2053
Mezzi terapeutici antirigetto	2055
Schema di terapia antirigetto	2058
TERAPIA DELLE MALATTIE DELLE OSSA (A. LATTANZI)	2063
Osteoporosi	2063
Osteomalacia	2066
Morbo di Paget	2071
TERAPIA DELLE MALATTIE DEI MUSCOLI (A. LATTANZI)	2075
Distrofia muscolare progressiva miopatica	2075
Miastenia grave	2079
Appendice	2083
Nevralgie	2083
Terapia delle nevralgie in genere	2083
Nevralgia del trigemino	2087
Ischialgia o sciatica	2090
Paralisi periferica del faciale	2094



GIAMPIERO PASERO

TERAPIA
DELLE MALATTIE DISREATTIVE

INTRODUZIONE SULLA TERAPIA DELLE MALATTIE DISREATTIVE

Nella maggior parte delle condizioni morbose la direttiva terapeutica fondamentale è quella di eliminare o neutralizzare l'agente causale della malattia; gli antibiotici ed i chemioterapici rappresentano il prototipo di questa direttiva, che è detta *terapia etiologica*. In altre condizioni morbose, al contrario, la direttiva terapeutica fondamentale o, comunque, la sola attuabile praticamente è quella di inibire o ridurre la reattività dell'organismo: *terapia antireattiva*. In questo capitolo saranno illustrati i mezzi atti ad inibire o ridurre la reattività dell'organismo in queste particolari condizioni morbose.

La reazione dell'organismo alle « noxae » esogene o, talora, endogene si estrinseca con modalità assai diverse da caso a caso, riconducibili, peraltro, ad alcuni meccanismi fondamentali. Un primo ordine di fenomeni è rappresentato dall'*infiammazione*, una reazione tessutale aspecifica, evocata da alcuni mediatori chimici (polipeptidi, amine) liberati in conseguenza dell'aggressione della « noxa » sui tessuti, che si attua con la partecipazione delle sezioni circolatorie più periferiche e dei leucociti e che ha per effetto quello di circoscrivere le lesioni indotte dalla « noxa » stessa.

Un secondo ordine di fenomeni è rappresentato dall'*immunità*, una reazione specifica che conduce all'elaborazione di anticorpi attivi contro le sostanze estranee all'organismo e che comprende due tipi di risposta: una immediata con anticorpi circolanti (il termine immediato si riferisce alla rapidità con cui si estrinseca la reazione antigene-anticorpo e non al tempo necessario alla produzione degli anticorpi) ed una tardiva con anticorpi sessili, legati alle cellule. Gli anticorpi circolanti sono prodotti prevalentemente dalle plasmacellule, mentre alle rea-

zioni di ipersensibilità ritardata partecipano soprattutto i linfociti.

L'aggressione ad opera di sostanze o di stimoli vari (il cosiddetto *stress*) comporta anche una *reazione di adattamento* da parte dell'organismo, reazione che si esplica attraverso il sistema *ipotalamo* (« corticotropin releasing factor » o CRF) — *ante-ipofisi* (ormone adreno-cortico-tropo o ACTH) — *corteccia surrenale* (cortisolo) e che ha sostanzialmente il compito di limitare nell'entità e nel tempo la perturbazione dell'omeostasi indotta dalla reazione dell'organismo allo « stress ».

Per quanto si debba rifuggire, in linea di principio, da una interpretazione finalistica dei fenomeni biologici non si può negare che le reazioni infiammatorie ed immunitarie sono rivolte eminentemente ad assicurare l'integrità dell'organismo; non vi è dubbio, ad es., che la formazione di un ascesso può evitare la comparsa di una setticopiemia e che la produzione di agglutinine impedisce la recidiva di una brucellosi. In non poche occasioni, tuttavia, le reazioni infiammatorie ed immunitarie possono divenire abnormi per modalità, intensità o durata ed essere più dannose per l'organismo della « noxa » che le ha provocate; questa condizione di reattività abnorme viene denominata *disreattività* o *allergia* (o, più esattamente, *iperergia* per sottolinearne il carattere « in eccesso »). La reazione flogistica dell'artrite reumatoide, ad es., ed in particolare i suoi esiti fibrosi, comportano gravi conseguenze per la funzione articolare, così come ha conseguenze negative la produzione di agglutinine attive contro i propri globuli rossi in un'anemia emolitica autoimmune. Di qui deriva l'opportunità di attenuare la reazione dell'organismo per curare queste condizioni morbose.

In altri casi una reazione flogistica, per sè normale, può risultare nociva per la sede in cui si svolge o per gli esiti che determina; questo è il caso, ad es., di un edema flogistico cerebrale o di un'opacità corneale come esito di una cheratite. Altre volte è l'intensità di alcuni sintomi, comuni ad ogni fenomeno flogistico, quali la febbre o il dolore, a richiedere un trattamento

sintomatico, indipendentemente dalla terapia etiologica, non solo perché « sgraditi » all'ammalato, ma per sè gravi (ad es., una iperpiressia può avere conseguenze gravi per il sistema nervoso centrale).

Abitualmente i farmaci antireattivi non vengono illustrati in modo unitario; ad es., gli steroidi cortisonici vengono inclusi tra gli ormoni, per quanto non abbiano praticamente alcuna indicazione di pertinenza endocrinologica, molti farmaci antiflogistici non steroidei, ad es. i derivati salicilici o pirazolici, vengono illustrati come antipiretici o analgesici, ecc.. I farmaci immunosoppressori, inoltre, si identificano in pratica con i farmaci antiblastici, che sono utilizzati nel trattamento delle emolinfoblastosi.

Anche le malattie disreattive non ricevono di solito una trattazione unitaria, in quanto l'ordine nosografico abituale si basa essenzialmente sulla patologia di organo. In questo caso, peraltro, vi sono già alcuni raggruppamenti di malattie abbastanza ben definiti: le *malattie allergiche*, le *malattie reumatiche*, le *malattie del collagene*. Senza volerci addentrare in questioni di nomenclatura e di nosografia, che sarebbero fuor di luogo, è bene ricordare l'imprecisione di alcuni di questi termini (ad es., il termine di allergia è qui inteso in senso stretto e si riferisce quasi esclusivamente a condizioni morbose caratterizzate dalla liberazione di istamina o di sostanze istamino-simili in conseguenza della reazione antigene-anticorpo; quanto al termine di reumatismo, che pure è comprensibile anche da un profano, esso sfugge ad ogni definizione rigorosa) e tener presente che questi raggruppamenti sono in parti embricati tra loro (ad es., l'artrite reumatoide, che viene inclusa abitualmente tra le malattie reumatiche, potrebbe essere considerata anche una malattia del collagene e, volendo creare un raggruppamento di malattie autoimmuni, vi sarebbero molti buoni motivi per includerla).

Ci è sembrato utile sul piano didattico riunire in un solo fascicolo l'illustrazione di tutti i farmaci che, con vario mecca-

nismo, modificano la reattività dell'organismo e della terapia di tutte le malattie che riconoscono una patogenesi disreattiva. Questo ha comportato inevitabilmente alcune ripetizioni, alle quali abbiamo ovviato o con rimandi ad altri capitoli di questa trattazione o con brevi cenni riassuntivi, che permettessero di cogliere le analogie che rendono opportuno il riavvicinamento di tutte queste nozioni.

1) FARMACI ANTIFLOGISTICI STEROIDEI (CORTISONICI)

Meno di vent'anni fa, nel 1949, Hench e coll. annunciarono di avere ottenuto effetti terapeutici « drammatici » con il *cortisone* (e l'*ACTH*) in condizioni morbose diverse dall'insufficienza cortico-surrenale, dando inizio a quella che si può definire « era cortisonica ». Il cortisone (e l'*idrocortisone*, che è lo steroide naturale piú attivo) ha numerosi effetti riconducibili schematicamente a tre azioni: a) *azione glicoattiva*, che consiste nel promuovere il catabolismo delle proteine e la neogluco-genesi; b) *azione antireattiva*, cioè la capacità di modificare la risposta infiammatoria ed immunitaria alle « noxae » aggressive; c) *azione mineraloattiva*, che determina una positivizzazione del bilancio del sodio ed una negativizzazione di quello del potassio.

Quando il cortisone viene impiegato nel trattamento sostitutivo dell'insufficienza cortico-surrenale, tutte e tre queste azioni sono utili o, meglio, indispensabili; quando, invece, il cortisone veniva impiegato come farmaco antireattivo le azioni metaboliche, ed in particolare quella mineraloattiva, risultavano inutili o potevano essere la causa di effetti collaterali spiacevoli o dannosi. Bisogna anche tener conto del fatto che la quantità di corticoidi secreta normalmente ha un effetto anti-infiammatorio trascurabile e che la sopravvivenza dell'organismo è legata fundamentalmente agli effetti metabolici dei corticoidi; ne consegue che quando il cortisone viene usato come farmaco

antireattivo è necessario ricorrere a dosi decisamente superiori a quelle fisiologiche con un evidente eccesso di effetti metabolici. Ciò ha stimolato la ricerca di altri steroidi antireattivi privi, o almeno meno dotati, di effetti metabolici; attualmente questi steroidi (*steroidi cortisonici*) hanno sostituito completamente il cortisone nella terapia antireattiva. Quanto all'ACTH, la necessità di somministrarlo per via parenterale limita le sue indicazioni a casi particolari.

Chimica. — L'*idrocortisone*, o *cortisolo*, ed il *cortisone*, che ne è derivato ossidato in C₁₁, sono i due steroidi naturali ad azione glicoattiva-antireattiva; come abbiamo accennato, essi sono dotati anche di azione mineraloattiva, per quanto i corticoidi piú attivi in tal senso siano l'*aldosterone* ed il *desossicorticosterone* (pag. 1539, Fasc. 9). Tutti i corticoidi hanno il nucleo fondamentale del pregnano, uno steroide (cioè un derivato dal ciclo-pentano-peridro-fenantrene) a 21 atomi di carbonio. Le modificazioni di questo nucleo, essenziali per l'azione glicoattiva-antireattiva, sono le seguenti: funzione chetonica in C₃, doppio legame tra C₄ e C₅, funzione chetonica o β -ossidrilica in C₁₁ (dove la denominazione di *11-ossi-corticoidi*), funzione α -ossidrilica in C₁₇ (dove la denominazione di *17-idrossi-corticoidi*) e, seppure in modo non tassativo, funzione ossidrilica in C₂₁; i simboli α e β si riferiscono alla posizione spaziale dei gruppi sostituenti, qualora l'atomo di C sia asimmetrico. Nella Tab. 1 (pag. 1887) sono schematizzate le modificazioni strutturali che caratterizzano gli steroidi cortisonici di uso corrente.

La presenza di un doppio legame tra C₁ e C₂ è propria del prednisone e del prednisolone, che sono stati i primi cortisonici di sintesi, ed è comune a tutti quelli utilizzati successivamente come antireattivi e che, pertanto, sono denominati anche *prednisonici*. In un paragrafo successivo verranno illustrati i rapporti tra struttura ed azione di questi farmaci.

Quanto all'*adrenocorticotropina* (ACTH), utilizzata anch'essa nella terapia antireattiva, si tratta di un polipeptide costituito da una catena di 39 aminoacidi (pag. 1452, Fasc. 9).

Meccanismo d'azione (azioni fisiologiche e farmacologiche e loro meccanismo). — L'impiego terapeutico fondamentale degli steroidi cortisonici si basa sulla loro azione antireattiva, cioè sulla capacità di attenuare le reazioni infiammatorie ed immunitarie dell'organismo alle « noxae » che lo aggrediscono; il meccanismo di tale azione è assai complesso e non del tutto chiarito.

Nei confronti delle reazioni infiammatorie gli steroidi cortisonici inibiscono sia le manifestazioni della fase congestivae-sudativa, che quelle della fase piú tardiva, proliferativa-cicatriziale; il dolore e la febbre vengono attenuati, verosimilmente per la soppressione dei meccanismi locali che li evocano e, per quanto riguarda la febbre, probabilmente anche per un effetto centrale.

Nei confronti delle reazioni immunitarie gli steroidi cortisonici non sembrano ridurre, almeno in misura apprezzabile, la produzione di anticorpi e l'unione antigene-anticorpo; la loro azione si eserciterebbe, invece, o inibendo a livello cellulare le conseguenze della reazione antigene-anticorpo o, piú verosimilmente, inibendo la reazione infiammatoria alla lesione cellulare; in ogni modo l'attenuazione delle reazioni immunitarie si esercita apparentemente piú sulle reazioni ritardate da anticorpi sessili, che su quelle immediate da anticorpi circolanti (ad es., l'azione protettiva nei confronti dello shock anafilattico è relativamente scarsa). Non conosciamo l'eventuale importanza che può rivestire l'azione involutiva esercitata dai cortisonici sul timo e sul tessuto linfatico in genere.

Un'ipotesi sul meccanismo intimo dell'azione antireattiva tende a riferirla ad un effetto stabilizzante sulla membrana dei lisosomi, gli organuli intra-cellulari sede di deposito di vari enzimi idrolasici, la liberazione ed attivazione dei quali dà inizio alla reazione infiammatoria.

Tra i numerosi *effetti metabolici* dei cortisonici, quelli collegati piú strettamente all'azione antireattiva (che potrebbe dipendere, in definitiva, da interferenze nel metabolismo cellulare) sono quelli che rientrano abitualmente nel termine di *azione gli-*

coattiva, ma che sarebbe piú proprio considerare genericamente come *azione sul metabolismo intermedio*.

I cortisonici interferiscono, anzitutto, sul *metabolismo proteico*, mobilizzando le proteine di diversi tessuti, in modo piú evidente del tessuto linfatico e della matrice ossea, in modo meno evidente delle masse muscolari e della cute (che, tuttavia, tendono, rispettivamente, a ridursi ed assottigliarsi). È discusso se si tratta in realtà di un effetto catabolico (demolizione accentuata di proteine) o antianabolico (inibizione del loro rinnovamento); la conseguenza, comunque, è una maggiore disponibilità di aminoacidi, che si accumulano nel fegato e vengono metabolizzati; l'escrezione di azoto aumenta e il bilancio azotato diviene negativo.

La maggiore disponibilità di aminoacidi interferisce nel *metabolismo glicidico* in quanto favorisce la neoglucogenesi, cioè la conversione in zuccheri di alcuni aminoacidi; i depositi di glicogeno aumentano, la glicemia tende ad elevarsi, la sensibilità all'insulina si riduce; ciò dipende, tuttavia, anche da un antagonismo nei confronti dell'azione dell'insulina (trasporto del glucosio attraverso la membrana cellulare).

L'azione sul *metabolismo lipidico* è piú controversa e, forse, indiretta; l'effetto piú vistoso riguarda la distribuzione del grasso: un ipercorticismo spontaneo o « jatrogeno », infatti, favorisce l'accumulo del grasso alla nuca (« collo a bufalo »), nelle fosse sopraclaveari, nelle guancie (« faccia a luna piena ») e la sua perdita a livello degli arti.

Un altro effetto metabolico (collegato meno intimamente con quello antireattivo, dal quale può essere scisso, come abbiamo accennato e come vedremo meglio piú avanti) è quello noto come *azione mineraloattiva*. Il cortisone (i cortisonici hanno un effetto minore o nullo) induce una ritenzione di sodio e una perdita di potassio a livello renale. L'*azione sul riassorbimento del sodio* sembra espletarsi soprattutto nella branca ascendente dell'ansa di Henle, indipendentemente dal riassorbimento dell'acqua, che, quando si verifica, è indiretto e legato alla liberazione di adiuretina da parte della post-ipofisi in conseguenza

dell'iperosmolarità plasmatica. L'azione sull'escrezione del potassio non sembra essere collegata con quella sul riassorbimento del sodio, tanto è vero che il comportamento di queste due azioni nei vari steroidi cortisonici non è sempre parallelo. L'azione del cortisone sul bilancio idrico è più complessa: esso favorisce, infatti, l'eliminazione di un carico idrico e sembra interferire con l'azione dell'adiuretina o con il suo metabolismo; ciò spiega perché in determinate condizioni i cortisonici possano avere un effetto diuretico (a parte quello che si ha nella sindrome nefrosica, dovuto alla correzione, per l'effetto antireattivo, delle lesioni che sono alla base della catena patogenetica che induce in questa condizione morbosa una contrazione della diuresi).

Importante, soprattutto nel corso dei trattamenti prolungati, è l'influenza sull'omeostasi endocrina. Il controllo reciproco dei livelli funzionali della preipofisi e della corteccia surrenale avviene attraverso l'ipotalamo: questo libera una sostanza peptidica (« corticotropin releasing factor » o CRF), capace di promuovere l'increzione di ACTH da parte della preipofisi; l'ACTH mantiene il trofismo e l'attività incretorica della corteccia surrenale, soprattutto per quanto riguarda il cortisolo; il livello ematico di cortisolo regola l'attività ipotalamica, nel senso che la liberazione di CRF cessa se la cortisolemia supera determinati livelli e riprende quando scende al di sotto. In condizioni normali esiste un ritmo circadiano dell'attività ipofiso-surrenale: la concentrazione ematica di ACTH è massima tra mezzanotte e le sei, minima tra le prime ore della sera e mezzanotte; quella di cortisolo è massima nelle prime ore del mattino, diminuisce nel corso della giornata e raggiunge i valori minimi verso mezzanotte. La somministrazione di cortisone o di steroidi cortisonici a dosi non fisiologiche (una dose pari a più di 25 mg di cortisone non è più fisiologica) blocca la produzione di CRF da parte dell'ipotalamo (azione CRF-soppressiva) ed inibisce la funzione ipofisosurrenale. Vedremo più avanti l'importanza di queste nozioni in rapporto alle modalità di somministrazione degli steroidi cortisonici.

Tra gli effetti che si rendono evidenti solo a dosi farmacologiche i piú importanti sono gli *effetti psichici*, variabili per entità e qualità. Le manifestazioni piú comuni che si possono avere in seguito alla somministrazione di cortisone (e piú ancora a quella di alcuni steroidi cortisonici) sono un effetto euforizzante, un miglioramento della cenestesi, un aumento dell'appetito, cui si associa talora uno stato di irrequietezza motoria ed insonnia. L'aumento dell'appetito provoca un aumento di peso (legato in parte alla ritenzione idro-sodica) e questo accentua l'aspetto « a luna piena » e può mascherare la riduzione delle masse muscolari. Il cortisone (raramente) ed alcuni steroidi cortisonici (nel caso del triamcinolone, quasi costantemente) possono provocare, al contrario, una depressione dell'umore ed una perdita di appetito e di peso.

Un'azione non riconducibile nell'ambito di quelle già illustrate è l'*effetto sulla secrezione gastrica*, che consiste in un aumento della secrezione cloridrica e peptica e, forse, in una riduzione della secrezione di muco; vi corrisponde, a dosi non piú fisiologiche, un'*azione gastrolesiva* in senso ulcerogeno.

Differenze tra i singoli cortisonici (rapporti strutturazione).

— Come abbiamo già accennato, la sintesi degli steroidi cortisonici è stata suggerita dall'opportunità di disporre di steroidi antireattivi, privi, o comunque meno dotati, di quegli effetti metabolici che abbiamo illustrato nel paragrafo precedente e che provocano la comparsa di effetti collaterali nel corso dei trattamenti cortisonici, soprattutto prolungati, quando non costituiscono una remora o una controindicazione all'impiego terapeutico di questi farmaci. La cosa è stata possibile per gli effetti mineraloattivi, che sono praticamente assenti in alcuni steroidi cortisonici, mentre è discutibile se si possa parlare di una separazione, anche solo relativa, tra gli effetti antireattivi e quelli gliceoattivi. Anche l'azione CRF-soppressiva e gli effetti psichici non decorrono parallelamente all'attività anti-infiammatoria. Una valutazione comparativa dei singoli steroidi è assai difficile: le indagini farmacologiche forniscono dati piú obiettivi, peraltro variabili in rapporto alla tecnica usata e non

sempre equivalenti al comportamento dell'uomo; le indagini cliniche forniscono dati meno obiettivi, anche se, ovviamente, piú importanti da conoscere per il terapista (vi è da tener presente, inoltre, che molte indagini comparative tendono a dimostrare in modo preconcelto la « superiorità » di uno steroide rispetto agli altri.

Nella Tab. 2 (pag. 1888) abbiamo riportato a scopo indicativo alcuni dati sull'azione antireattiva-glicoattiva e sull'azione mineraloattiva dei singoli steroidi cortisonici; l'azione antireattiva viene valutata solitamente in base alla dose di uno steroide « ignoto » che può essere sostituita con risultati terapeutici equivalenti alla dose di uno steroide « standard » in pazienti con artrite reumatoide (dose anti-reumatica equivalente); l'azione mineraloattiva viene valutata in base alle modificazioni della escrezione urinaria di sodio e potassio indotte dalla somministrazione dello steroide in soggetti in equilibrio metabolico, tenuti a dieta costante.

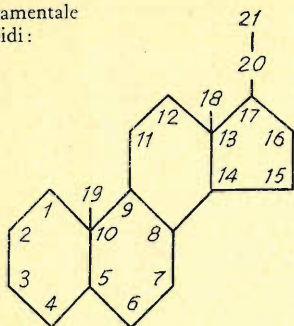
La presenza di un doppio legame (Δ) tra C1 e C2, propria del prednisone e del prednisolone, comporta un aumento di circa 5 volte dell'azione glicoattiva-antireattiva, rimanendo praticamente immodificata quella mineraloattiva (in pratica la diminuzione della posologia consente di ridurre di circa 5 volte gli effetti mineraloattivi).

L'introduzione di un atomo di fluoro in C9 potenzia notevolmente sia il cortisone che il prednisone, ma gli effetti mineraloattivi risultano incrementati in misura molto piú spiccata di quelli glicoattivi-antireattivi (il 9 α -fluoro-cortisolo viene usato in terapia come mineralcorticoide e può essere utilizzato, analogamente al 9 α -fluoro-prednisolone, solo in preparati per uso esterno).

La metilazione in C16 consente di ridurre considerevolmente l'azione mineraloattiva fino ad abolirla; se è associata alla fluorurazione in C9 del prednisolone si ottengono steroidi di elevato potere antireattivo e praticamente privi di effetti mineraloattivi alle dosi terapeutiche: il desametasone (α -metile in C16) ed il betametasone (β -metile in C16).

TAB. I. — *Struttura chimica dei principali steroidi antireattivi*nucleo fondamentale
dei corticoidi:

pregnano

sostituzioni comuni
a tutti i corticoidi
antireattivi:

C 3	= O
C 4	Δ
C 17	— αOH
C 20	= O
C 21	— OH

sostituzioni proprie dei singoli steroidi antireattivi:

	C	1	6	9	11	16	21
cortisone					= O		
cortisolo, o idrocortisone					β OH		
prednisone		Δ			= O		
prednisolone		Δ			β OH		(2)
9-flucortisolo (1)		Δ		αF	β OH		
9-fluprednisolone (1)		Δ		αF	β OH		
flumetolone (1)		Δ	αCH ₃	αF	β OH		desossi CH ₃
fluperolone (1)		Δ		αF	β OH		
desametasone		Δ		αF	β OH	αCH ₃	
betametasone		Δ		αF	β OH	β CH ₃	
triamcinolone		Δ		αF	β OH	αOH	
flumetasone (1)		Δ	αF	αF	β OH	β CH ₃	
flucinolone (1)		Δ	αF	αF	β OH	αOH	
16-metil-prednisolone		Δ			β OH	β CH ₃	
prednilidene		Δ			β OH	= CH ₂	
6-metil-prednisolone		Δ	αCH ₃		β OH	αCH ₃	
6-fluprednisolone		Δ	αF		β OH		
parametasone		Δ	αF		β OH		

(1) solo per uso esterno

(2) del prednisolone viene utilizzato anche l'estere 21-stearoil glicolico

TAB. 2. — *Attività comparativa dei principali steroidi antireattivi*
(cortisolo = 1)

	Azione antireattiva (posologia antireumatica equivalente, mg)	Azione mineralo- attiva
cortisone	0.8 (25)	0.8
cortisolo, o idrocortisone	1 (25)	1
prednisone	3.5 (5)	0.6
prednisolone	4 (5)	0.6
prednisolone — 21-stearoil-glicolato	6 (3.5)	< 1
9-flucortisolo	10 —	125
9-fluprednisolone	20 —	200
desametasone	30 (0.75)	< 1
betametasone	35 (0.6)	< 1
triamcinolone	5 (4)	0
16-metil-prednisolone	5 (4)	< 1
prednilidene	3.5 (6)	< 1
6-metil-prednisolone	5 (4)	0.5
6-fluprednisolone	10 (2)	< 1
parametasone	10 (2)	0

La semplice metilazione in C16 del prednisolone o l'introduzione in C16 di un gruppo metilenico anziché metilico, come nel prednilidene, hanno effetti analoghi: azione antireattiva poco modificata rispetto a quella del prednisolone ed azione mineraloattiva minima. Risultati analoghi si hanno associando l'idrossilazione in C16 con la fluorurazione in C9 del prednisolone, come nel triamcinolone; in questo caso l'influenza delle due modificazioni strutturali sull'azione antireattiva si neutralizza a vicenda: infatti, l'idrossilazione in C16 la riduce, mentre la fluorurazione in C9 l'esalta.

Le sostituzioni in C6 hanno effetti variabili: aumentano le azioni antireattiva e mineraloattiva del cortisolo, aumentano

quella antireattiva, ma riducono quella mineraloattiva del prednisolone; in terapia sono utilizzati il 6 α -metil-prednisolone ed il 6 α -fluoro-prednisolone, insieme al derivato 16 α -metilato di quest'ultimo o parametazone, che ha un effetto mineraloattivo assai scarso, analogamente a tutti gli steroidi 16-metilati (quanto all'azione antireattiva essa è potenziata in misura modesta dalla metilazione, in misura piú spiccata dalla fluorurazione).

Per quanto riguarda i *rapporti tra azione antireattiva ed azione glicoattiva*, sembra effettivamente che non vi sia un parallelismo perfetto, anche se forse non si può parlare di vera e propria dissociazione dei due effetti. I dati della letteratura in proposito sono relativamente pochi e non sempre attendibili; comunque, sempre facendo riferimento all'attività del cortisolo, gli effetti glicoattivi sarebbero maggiori, a parità di azione antireattiva, nel caso del prednisolone e minori nel caso del 16-metil-prednisolone.

Per quanto riguarda, invece, i *rapporti tra azione antireattiva ed azione CRF-soppressiva*, la dissociazione dei due effetti nei singoli steroidi è abbastanza netta. Sempre facendo riferimento al cortisolo = 1, l'azione CRF-soppressiva (che si valuta nell'uomo in base alla riduzione nell'escrezione urinaria di 17-idrossi-corticoidi) è di 1 nel prednilidene, 3 nel prednisolone nel 16-metil-prednisolone e nel triamcinolone, 4 nel 6-metil-prednisolone, 12 nel 9-flucortisolo, 20 nel 9-fluprednisolone, 50 nel desametazone; anche l'estere 21-stearoil-glicolico del prednisolone avrebbe un'azione CRF-soppressiva assai modesta.

Per quanto riguarda, infine, gli *effetti psichici* dei singoli steroidi, ovviamente valutabili solo in base all'esperienza clinica e rapportati a quelli del cortisone e del prednisone, essi sono molto spiccati per il desametazone e, in minor grado, per il betametazone ed il parametazone (cioè per gli steroidi fluorurati e 16-metilati), scarsi per il 6-metil-prednisolone, il 16-metil-prednisolone, il 6-fluprednisolone e negativi per il triamcinolone, nel senso che questo steroide induce, a differenza degli altri, una diminuzione dell'appetito e del peso, assenza di euforia e tendenza, piuttosto, ad una depressione dell'umore.

Indicazioni. — Inizialmente limitato alle *malattie reumatiche*, a quelle *allergiche*, alle *collagenosi* ed a poche *altre condizioni morbose su base chiaramente disreattiva* (cioè, in pratica, alle condizioni morbose incluse in questo fascicolo; si prescinde, naturalmente, da affezioni di competenza specialistica: oculistica, dermatologica, ecc.), l'uso dei cortisonici si è esteso progressivamente, e spesso ingiustificatamente, a numerose altre condizioni morbose.

Un chiaro esempio è costituito dalle *malattie infettive*. Per qualche tempo si è affermato che la presenza di un'infezione, ed in particolare di un'infezione tubercolare, rappresentava una controindicazione all'impiego dei cortisonici; si vide poi che in alcuni casi la terapia cortisonica era utile, unitamente a quella antibiotica, *per attenuare la componente essudativa* (tbc miliare) o il *quadro tossico* (tifo); l'estensione ingiustificata consiste nell'impiego dei cortisonici in malattie infettive in cui non vi è alcuna necessità di attenuare la componente essudativa o tossica, ma solo il desiderio di accelerare la defervescenza, o, peggio ancora, nel suo impiego in sindromi febbrili ad etiologia non accertata e che non sembrano rispondere agli antibiotici, spesso somministrati in modo incongruo o insufficiente.

Un ampliamento delle indicazioni riguarda l'uso dei cortisonici non come antireattivi, ma per sfruttare alcuni loro effetti collaterali, in particolare quello stimolante sulla psiche, sulla cenesesi e sull'appetito. Ciò è giustificato in pazienti con *neoplasie in fase avanzata di evoluzione*, soprattutto se è presente anche febbre, ma è criticabile in altre condizioni morbose; espressione paradossale di questo abuso è la presenza di un cortisonico, sia pure a piccole dosi, in alcune specialità del commercio ad azione cosiddetta « ricostituente ».

Anche nelle malattie dove l'impiego dei cortisonici è giustificato, il loro abuso è da evitare per vari motivi: la frequenza degli effetti collaterali, il costo elevato (argomento negativo citato quasi sempre nella letteratura anglo-sassone, mentre da noi non è tenuto in alcun conto), ma soprattutto il fatto che, assai

spesso in malattie a carattere cronico (artrite reumatoide, asma bronchiale, ecc.) il trattamento cortisonico, una volta iniziato, deve essere proseguito a lungo o indefinitamente. Si ha spesso l'impressione, inoltre, che l'uso dei cortisonici riduca l'efficacia dei farmaci che, pur con diverso meccanismo d'azione, hanno un effetto terapeutico comune (ad es., i broncodilatatori nell'asma bronchiale, il fenilbutazone nell'artrite reumatoide); almeno in parte ciò dipende dagli effetti psichici dei cortisonici, che in alcuni pazienti determinano una specie di assuefazione, e dai loro brillanti effetti sintomatici (il paziente « sa » che il cortisonico attenua piú rapidamente i suoi disturbi e non vuole alternative terapeutiche).

Naturalmente sarebbe sciocco voler rinunciare a farmaci cosí potenti, capaci di risolvere situazioni morbose anche molto gravi (singole dosi di cortisonici sono virtualmente prive di effetti collaterali, anche se molto elevate, e brevi cicli di terapia cortisonica son ben tollerati in assenza di controindicazioni specifiche), ma oggi è forse piú importante sottolineare gli aspetti negativi del loro abuso. Senza dubbio la disponibilità di farmaci capaci di far sparire in breve tempo alcuni dei sintomi piú fastidiosi dello stato di malattia (la febbre, il dolore, ecc.) rappresenta una tentazione per il medico e per l'ammalato; occorre ricordare, però, che per alcune condizioni morbose i cortisonici rappresentano l'« extrema ratio » da mettere in opera quando tutti gli altri tentativi terapeutici hanno fallito e non un farmaco da somministrare senza criterio (e, talora, senza aver fatto neppure la diagnosi) in tutti i pazienti che lamentano una sintomatologia dolorosa articolare o una sintomatologia broncostenotica.

Fra poco, a proposito della terapia delle singole malattie disreattive, discuteremo, caso per caso, i limiti della terapia cortisonica ed i suoi rapporti con le altre misure terapeutiche, sintomatiche o antireattive non steroidee. Adesso vogliamo solo ricordare le altre indicazioni della terapia cortisonica. Abbiamo già citato le *malattie infettive* con spiccata componente essudativa o tossica; sempre in questo ambito ricordiamo i processi flo-

gistici che interessano una sede in cui l'edema nella fase acuta o la cicatrizzazione come esito permanente possono essere pericolosi (encefaliti, cheratiti, meningite tbc, ecc.) ed alcune affezioni virali (mononucleosi infettiva, epatite virale: nel primo caso i cortisonici sembrano realmente vantaggiosi, nel secondo caso l'indicazione è piú discutibile, come sarà illustrato a proposito dell'epatite cronica attiva: pag. 2051).

Abbiamo citato anche le *neoplasie* in fase avanzata di evoluzione in soggetti molto defedati o febbrili; per analogia si possono ricordare le *leucemie* e le altre *emolinfoblastosi*. Per quanto riguarda le leucemie, l'indicazione si riferisce soprattutto a quella acuta; nella mielosi cronica, se si eccettua la fase terminale della malattia, non vi è alcuna indicazione all'uso dei cortisonici; nella linfoadenosi e nelle linfopatie sistemiche, malgrado i cortisonici abbiano un'azione linfolitica ben evidente, l'indicazione si pone solo in caso di resistenza o di fallimento della chemioterapia antiblastica o se vi è un'anemia emolitica auto-immune secondaria (che rientra però tra le indicazioni proprie dei cortisonici).

Ricordiamo, infine, l'*edema cerebrale*, qualunque ne sia la genesi, l'*edema da raggi* (ad es., nel corso di una roentgenterapia mediastinica), alcuni casi di *edemi intrattabili* da cirrosi epatica o da scompenso congestizio di cuore e molti casi di *shock*. Rinviamo, invece, al Fasc. 9 per le *indicazioni endocrine* dei cortisonici: insufficienza cortico-surrenale e sindromi adreno-genitali (pag. 1553 e 1564).

Modalità di somministrazione. — Nella grande maggioranza delle loro indicazioni gli steroidi cortisonici si somministrano per *via orale*. La posologia naturalmente varia nelle diverse condizioni morbose e per i singoli steroidi; tuttavia, poiché la quasi totalità dei preparati del commercio contiene una dose per compressa equivalente come attività antireattiva, ci si riferisce abitualmente o alla posologia in compresse o alla posologia del prednisone, assunto come steroide cortisonico di riferimento. In tal senso si distinguono una *posologia bassa* (1-3 compresse

al dí, pari a 5-15 mg di prednisone), *una posologia media* (4-8 compresse al dí, pari a 20-40 mg di prednisone) ed una *posologia elevata* (superiore alle 8 compresse o ai 40 mg di prednisone). In linea di massima la posologia media è quella iniziale, la posologia bassa quella di mantenimento; la posologia elevata viene impiegata piú raramente (ad es., nelle emopatie maligne, soprattutto in quelle acute); nelle altre indicazioni, se non si ottengono risultati terapeutici soddisfacenti con 40 mg di prednisone, di solito non se ne ottengono neppure con posologie superiori. Abitualmente la dose giornaliera viene frazionata in 2-4 somministrazioni singole.

L'uso degli steroidi cortisonici per *via parenterale* (intramuscolare o endovenosa) è da limitare ai casi acuti, quando occorre un effetto terapeutico immediato, o ai casi nei quali vi sono difficoltà pratiche all'assunzione delle compresse. Tra i motivi di queste difficoltà può rientrare, entro certi limiti, l'intolleranza gastrica ai cortisonici, ma non vi rientra la presenza di un'ulcera gastro-duodenale in atto o pregressa, dato che l'azione gastrolesiva dei cortisonici si esercita in misura pressoché identica per via orale e per via parenterale.

Notevole importanza ha, invece, la somministrazione dei cortisonici per *via locale* (aerosolica, intra-articolare, intra-rachidea, intra-pleurica, ecc.) o per *via esterna* (pomate, colliri, ecc.), attuabile, ovviamente, solo in determinate condizioni morbose. L'azione « in situ » è in genere assai piú spiccata che dopo somministrazione dei cortisonici per via generale, mentre gli effetti collaterali sono minimi per via locale e praticamente assenti per via esterna.

Nel corso di *trattamenti prolungati* debbono essere prese particolari precauzioni per evitare l'atrofia cortico-surrenale dovuta all'effetto CRF-soppressivo; la sospensione brusca di un trattamento corticosonico sufficientemente prolungato può provocare, infatti, un'insufficienza cortico-surrenale acuta anche molto grave. Le modalità per evitare o minimizzare questo inconveniente sono differenti: a) *somministrazione periodica di ACTH* (ad es., 1 fiala ogni 5-7 gg, abitualmente di un preparato

ad azione prolungata); b) *sospensione graduale del trattamento* (ad es., diminuzione di una compressa ogni 3-5 giorni); c) adozione di uno schema di trattamento intermittente.

Il *trattamento intermittente* consiste nella somministrazione a giorni alterni, al mattino alle 8 ed in unica dose, di una posologia corrispondente a quella somministrata in due giorni nel corso di un trattamento frazionato normalmente. Tenendo presente il ritmo circadiano dell'attività ipofiso-surrenale (pag. 1884) si può osservare che a quest'ora l'increzione endogena di cortisolo è massima e quella di ACTH è minima, sí che l'ipotalamo è già spontaneamente in non-attività.

La terapia intermittente può essere attuata con tutti gli steroidi cortisonici, ma sembra particolarmente indica per quelli dotati di attività piú prolungata, come il triamcinolone ed il prednisolone-21-stearoil-glicolato.

I risultati terapeutici non varierebbero (gli steroidi cortisonici, ed in particolare quelli citati, continuano ad esercitare la loro azione anche quando si sono allontanati dal circolo) ed anche se fossero minori (il che si verifica quasi costantemente con gli altri steroidi cortisonici), la loro riduzione sarebbe compensata dalla contemporanea riduzione di tutti gli effetti collaterali, oltre che dal minore effetto CRF-soppressivo.

L'*alternativa tra ACTH e steroidi cortisonici* si pone raramente, dato che l'ACTH deve essere somministrato obbligatoriamente per via parenterale; nei casi acuti la sensibilità individuale è variabile: alcuni pazienti rispondono meglio all'ACTH, altri ai cortisonici. In alcuni casi (stato di male asmatico, porpore piastrinopeniche acute, ecc.) si ha, talora, l'impressione che l'azione dell'ACTH sia piú pronta di quella dei cortisonici, anche somministrati per via parenterale, per quanto ciò appaia paradossale in quanto l'ACTH dovrebbe esercitare la sua azione stimolando l'increzione endogena di steroidi antireattivi.

Quanto alla scelta dello steroide cortisonico non riteniamo validi i due criteri piú estremisti: che non vi sia praticamente alcuna differenza sostanziale tra i singoli steroidi, sí che la scelta sia del tutto arbitraria e soggettiva, e che vi sia, al contrario,

uno steroide « ideale », le cui caratteristiche siano tali da renderlo preferibile a tutti gli altri. I singoli steroidi differiscono tra loro in modo assai evidente per quanto riguarda gli effetti collaterali, ma questi possono essere negativi o positivi secondo la malattia per cui essi vengono somministrati o secondo il paziente al quale sono somministrati o secondo la durata del trattamento. Questi criteri di scelta, peraltro, saranno illustrati alla fine del paragrafo successivo.

Effetti collaterali e controindicazioni. — Esamineremo separatamente le controindicazioni alla terapia cortisonica, gli effetti collaterali che insorgono nel corso di essa, soprattutto se prolungata, e le complicanze che conseguono alla sospensione di un trattamento cortisonico.

Le *controindicazioni* alla terapia cortisonica possono riferirsi alle varie azioni degli steroidi cortisonici ed essere assolute o relative.

In rapporto all'azione antireattiva, gli steroidi cortisonici erano ritenuti controindicati nelle *malattie infettive*, ma si è poi constatato che in questo caso il trattamento cortisonico non comporta alcun rischio, purché praticato in associazione con una adeguata terapia antibiotica; in presenza di *ustioni estese* o di *ferite*, i cortisonici, pur essendo preziosi se vi è shock, debbono essere usati con molta prudenza in quanto ritardano i processi di cicatrizzazione.

In rapporto all'azione sul metabolismo intermedio vi è da tener presente che il *diabete* non rappresenta una controindicazione assoluta, ma richiede un adeguamento della terapia insulinica all'aggravamento della sindrome diabetica, che si verifica inevitabilmente dopo la somministrazione di cortisonici; la grave *osteoporosi*, soprattutto se interessa le vertebre, può rappresentare, invece, una controindicazione assoluta per il rischio di una compressione midollare da schiacciamento di un corpo vertebrale; anche le *fratture ossee* non ancora consolidate rappresentano una controindicazione assoluta.

In rapporto all'azione mineraloattiva del cortisone, questo era controindicato nell'*ipertensione arteriosa* e nelle *sindromi edematose*, che si aggravavano entrambe in conseguenza della ritenzione sodica; oggi tali controindicazioni sono meno rigide, essendo disponibili cortisonici praticamente privi di azione mineraloattiva (alcuni edemi intrattabili rappresentano, anzi, un'indicazione alla terapia cortisonica).

In rapporto agli effetti psichici gli steroidi cortisonici sono controindicati in soggetti psicotici, che hanno avuto in passato gravi disturbi della personalità o che hanno compiuto tentativi di suicidio.

In rapporto agli effetti gastrolesivi, gli steroidi cortisonici sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica; la controindicazione è assoluta nei casi di ulcera in atto o addirittura sanguinante, relativa nei casi di ulcera silente o pregressa; in questi ultimi casi il rischio che il trattamento cortisonico necessariamente comporta deve essere valutato contro i benefici che si intende trarre dalla sua attuazione.

In linea generale si deve tener presente che non vi sono praticamente controindicazioni all'uso occasionale e sporadico di uno steroide cortisonico, anche in dosi molto elevate (ad es., in caso di shock), o all'uso dei cortisonici per via locale.

Gli *effetti collaterali* che insorgono nel corso della terapia cortisonica, soprattutto se prolungata, ricalcano in parte le controindicazioni esaminate finora; in parte, invece, hanno una genesi piú complessa. Possono essere lievi e facilmente eliminabili, pur proseguendo il trattamento o tutt'al piú riducendo la posologia, o di gravità tale da richiederne la sospensione immediata.

Gli effetti collaterali *relativi all'azione antireattiva* riguardano essenzialmente il risveglio di un'infezione latente; le evenienze piú comuni si riferiscono alla riaccensione di vecchi focolai tbc, alla riacutizzazione di una pielonefrite, alla diffusione di un'infezione micotica. Debbono essere considerati, inoltre, il ritardo nella cicatrizzazione delle ferite, l'allargamento delle piaghe da decubito o delle ulcere torpide, ecc..

Linfatismo, anemie secondarie, deperimento organico,
stati di convalescenza, magrezze costituzionali e secondarie,
inappetenza, disturbi dell'accrescimento

nuova confezione

Jodarsolo

«1000 γ » **B₁₂**

*L'aggiunta della Vitamina B₁₂
all'associazione jodarsenicale
conferisce al ricostituente
la nota azione
della vitamina rossa
nello accrescimento
e nella inappetenza*

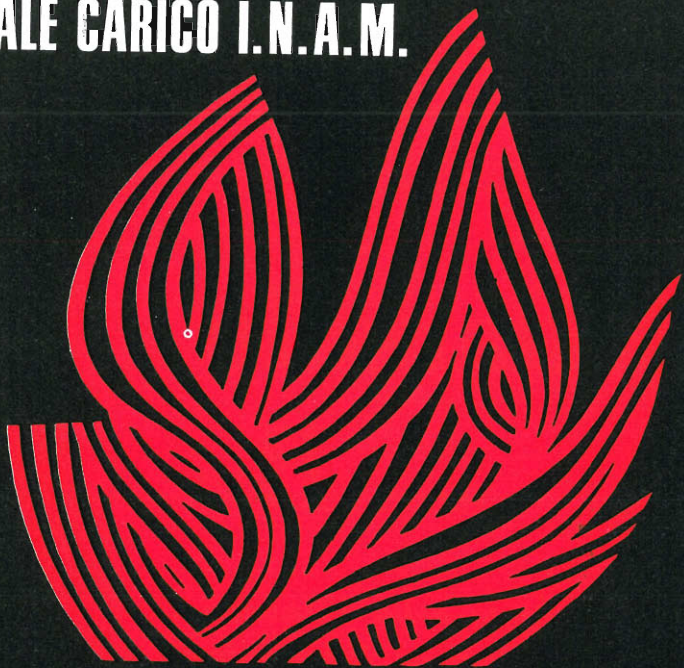
CONFEZIONI:

Flacone di 300 cc con 1000 γ di Vit. B₁₂

Astuccio con 5 fiale di 1 cc

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

TOTALE CARICO I.N.A.M.



NARLISIM

A BASE DI LISOZIMA

per la terapia biologica delle affezioni infiam-
matorie della mucosa nasale e paranasale

CONFEZIONI : Nebulizzatore di 15 ml
Flac. contagocce di 5 ml

uso pediatrico Flac. contagocce di 5 ml

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

Gli effetti collaterali *relativi all'azione sul metabolismo intermedio* comprendono l'evidenziazione di un diabete latente e la comparsa di osteoporosi, soprattutto in persone anziane (donne in età post-climaterica) o immobilizzate in letto. L'entità dell'osteoporosi è spesso tale da impedire la prosecuzione del trattamento; l'impiego del calcio e degli steroidi anabolizzanti può limitare, ma solitamente non impedisce la comparsa dell'osteoporosi ed è pressoché inefficace se l'osteoporosi si è instaurata e si tenta di curarla senza sospendere il trattamento cortisonico.

Gli effetti collaterali *relativi all'azione mineraloattiva* comprendono quelli legati alla ritenzione sodica (edemi, aumento dei valori pressori) e quelli legati alla perdita potassica (astenia); sono di scarsa entità con gli steroidi cortisonici piú recenti.

Gli *effetti psichici* degli steroidi cortisonici sono di diversa entità secondo lo steroide utilizzato (v. Tab. 3 pag. 1900); abitualmente essi sono caratterizzati da senso di euforia, aumento dell'appetito, irrequietezza, instabilità nervosa, talora si manifestano con quadri maniacali gravi, sindromi depressive, suicidio. Le manifestazioni piú gravi sono evidentemente sempre dannose, ma quelle piú lievi, spesso prive di conseguenze di rilievo, possono essere negative in pazienti già basalmente ipereccitati oppure obesi (in quanto comportano un ulteriore aumento di peso) o, viceversa, possono essere positive in pazienti defedati, depressi o anoressici.

Gli *effetti gastrolesivi* possono essere anch'essi di entità diversa: quando sono lievi si manifestano con senso di pirosi, di ripienezza gastrica, di tensione dolorosa epigastrica e possono essere evidenziati con la ricerca di sangue occulto nelle feci; quando sono gravi essi giungono a determinare « ex novo » la comparsa di un'ulcera gastrica (spesso è difficile stabilire se non si tratta di un'ulcera silente che diviene sintomatica sotto l'effetto della terapia cortisonica); in presenza di un'ulcera gastrica in fase di quiescenza i cortisonici determinano sicuramente il risveglio della sintomatologia dolorosa, ma possono favorire la comparsa di due gravi complicanze: il sanguinamen-

to e la perforazione. Il meccanismo con il quale i cortisonici esercitano la loro azione ulcerogena è discusso: vi ha certamente importanza l'azione di stimolo esercitata sulla secrezione cloridropetica, ma è possibile che vi intervengano anche una diminuita produzione di muco, la ritardata riparazione di piccole erosioni mucose, ecc. La terapia con alcalini e con antivagali attenua i disturbi più lievi da intolleranza gastrica, ma è praticamente inefficace in presenza di un'ulcera anche silente.

Altri effetti collaterali si possono racchiudere nel termine di « effetti cushingoidi »: si tratta di una particolare disposizione del grasso sottocutaneo (« collo a bufalo », faccia « a lunga piena »), di smagliature violacee (forse dovute all'assottigliamento della cute), di tendenza alle ecchimosi, di irsutismo, di acne; solitamente il danno che essi comportano è solo estetico, ma la loro entità può essere così spiccata, da mettere talora in discussione l'opportunità di proseguire il trattamento.

Un ultimo effetto collaterale, la cui genesi è poco nota, consiste in un *aumento della coagulabilità del sangue*, che in pazienti affetti da malattie che si accompagnano per sé ad una tendenza trombofilica possono favorire la comparsa di manifestazioni trombotiche, sia venose che arteriose.

Le *complicanze che seguono l'interruzione del trattamento* con steroidi cortisonici sono di diverso tipo: a) *insufficienza cortico-surrenale acuta* per l'atrofia surrenale conseguente all'effetto CRF-soppressivo dei cortisonici (questa evenienza è stata illustrata, soprattutto per quello che riguarda la sua prevenzione, nel paragrafo precedente); b) *riattivazione della malattia* per la quale era stato intrapreso il trattamento cortisonico, relativamente frequente nelle malattie reumatiche (febbre reumatica, artrite reumatoide); c) *sindrome da sospensione*, un quadro caratterizzato da febbre, malessere generale, mialgie e artralgie, anoressia, nausea, astenia, perdita di peso; questo quadro può essere confuso con il precedente nel caso delle affezioni reumatiche, ma si manifesta anche in altre condizioni morbose e non sembra riferibile ad insufficienza cortico-surrenale; la sua patogenesi non è stata ancora chiarita.

Scelta dello steroide cortisonico. — Abbiamo accennato in un paragrafo precedente al fatto che non riteniamo né che l'impiego di uno steroide cortisonico piuttosto di un altro sia in pratica indifferente, né che esista uno steroide cortisonico « ideale » da preferire a tutti gli altri. Le differenze di azione tra i singoli steroidi sono state illustrate in un altro paragrafo precedente. Nella Tab. 3 (pag. 1900) viene riportata in termini approssimativamente comparativi (i dati sono ricavati da alcune tabelle della letteratura, completate e modificate in base alla nostra esperienza; va sottolineato, tuttavia, che molti dati della letteratura risultano di scarsa attendibilità) l'incidenza dei vari effetti collaterali nei singoli steroidi. A questo punto è possibile enunciare alcuni criteri che possono guidare nella scelta dello steroide cortisonico da utilizzare nei singoli casi.

Gli steroidi cortisonici che, nel complesso, sembrano avere il minor numero di effetti collaterali sono il 16-metil-prednisolone, il 6-fluprednisolone e il prednilidene. Il prednisone e prednisolone ed il 6-metil-prednisolone presentano, invece, relativamente più accentuati gli effetti metabolici (diabete, osteoporosi). Tra questi steroidi, comunque, si deve orientare la scelta nella generalità dei casi per trattamenti di breve o media durata. Quando la terapia cortisonica viene utilizzata in soggetti gravemente defedati, anoressivi o consci della gravità della loro malattia (ad es., in caso di neoplasie) può essere opportuno utilizzare l'azione euforizzante ed oressizzante del desametazone (o quella un pò minore del betametazone e del parametazone). Nei pazienti obesi o già basalmente ipereccitabili, al contrario, può essere opportuno ricorrere al triamcinolone. Questo steroide si contraddistingue dagli altri anche per uno spiccato dermatotropismo; onde è lo steroide di scelta nel trattamento per via generale delle affezioni dermatologiche. D'altro canto il triamcinolone è lo steroide che determina, forse, gli effetti cushingoidi più spiccati (irsutismo, acne, smagliature), il che lo rende meno adatto per la somministrazione in giovani donne.

TAB. 3. — *Incidenza comparativa degli effetti collaterali nell'uso dei singoli steroidi cortisonici.*

	ritenzione sodio (edemi, ipertensione)	perdita potassio (astenia)	effetti metabolici (diabete, osteoporosi)	effetti psichici (euforia, appetito)	effetti gastrolesivi (pirosi, ulcera)	effetti cushingoidi (smagliature, acne, irsutismo)
cortisone	+++	+++	+ -	++	++	+++
prednisone, prednisolone	+	+	+++	++	+++	++
desametasone	±	±	++	+++	++	++
betametasone	±	±	++	+++	+±	++
triamcinolone	o	+	+++	o	+++	+++
16-metil-prednisolone	±	±	+	+	++	+
prednilidene	o	±	++	+	++	+
6-metil-prednisolone	+	+	+++	+	+ +	+
8-fluprednisolone	±	±	+ -	+	++	+
parametasone	o	±	++	++	++	+

Quando si prevede che il trattamento cortisonico dovrà essere particolarmente prolungato è opportuno preoccuparsi dell'effetto CRF-soppressivo, che è minore per il prednilidene e per il prednisolone-21-stearoil-glicolato. Se si decide, poi, di ricorrere al trattamento intermittente gli steroidi preferibili (in quanto la loro azione protratta garantisce che il risultato terapeutico non sarà sensibilmente diverso da quello che si ottiene con la somministrazione frazionata degli steroidi) sono il triamcinolone ed il prednisolone-21-stearoil-glicolato. Nel corso di trattamenti prolungati, invece, sembra doversi evitare l'uso del desametasone, che è dotato di una spiccatissima attività CRF-soppressiva; volendo utilizzare nel corso di un trattamento prolungato uno steroide ad effetto euforizzante, si potrà ricorrere

al betametazone o al parametazone, oppure si potrà somministrare 1-2 compresse di desametazone, coprendo il rimanente fabbisogno cortisonico con un altro steroide piú adatto ad un trattamento di lunga durata.

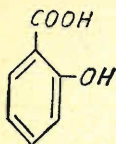
2) FARMACI ANTIFLOGISTICI NON STEROIDEI

L'enorme interesse suscitato dalla terapia con steroidei cortisonici ed i non trascurabili inconvenienti della loro somministrazione prolungata, inerenti sia ai dosaggi non fisiologici che si rendono necessari, sia allo squilibrio nell'omeostasi endocrina che essi provocano, hanno stimolato la ricerca di farmaci dotati, al pari degli steroidi antireattivi, di un'azione antireattiva in senso lato, ma piú propriaente antiflogistica, poco tossici, ben tollerati e tali da non provocare perturbazioni gravi dell'equilibrio endocrino. Non si può certamente affermare che il problema sia stato risolto, ma è indubbio che esistono oggi delle « alternative » alla terapia cortisonica e dei farmaci in grado di consentire un « risparmio » di cortisonici, cioè di ridurne la posologia, quando sono associati ad essi. In questo capitolo rientrano dei farmaci, come i derivati salicilici e pirazolici, noti da molti decenni; il principale di questi farmaci, il fenilbutazone, è stato introdotto in terapia nel 1949, cioè lo stesso anno del cortisone; il problema dei farmaci antiflogistici non steroidei, tuttavia, è sorto nell'ultimo decennio ed è attualmente uno degli aspetti piú nuovi ed interessanti della farmacoterapia.

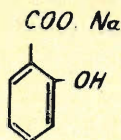
a) Derivati salicilici

Chimica. — I derivati salicilici (Tab. 4, pag. 1902) hanno come capostipite l'acido orto-idrossi-benzoico, detto *salicilico* perché isolato per la prima volta dalla corteccia del salice (*Salix alba*), non utilizzabile in terapia perché troppo irritante (viene usato solamente in dermatologia come cheratolitico). Dal punto

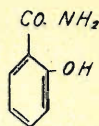
TAB. 4. — Formule di struttura dei principali derivati salicilici



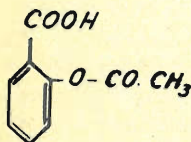
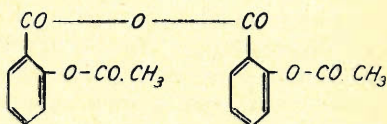
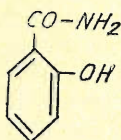
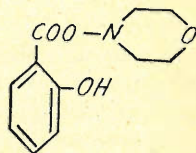
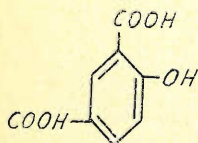
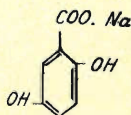
Acido salicilico



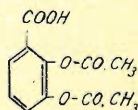
salicilato di sodio



salicilato di metile

ac. acetil-salicilico
(Aspirina Bayer, ecc.)anidride acetil-salicilica
(Pircan Zambelletti)Salicilamide
(Cyclamid OTI,
Salicilamide De Angeli)salicilato di morfolina
(Tardisal Sigma-Tau)ac. 4-ossi-isoftalico
(Eupirina Euterapica)

gentisato di sodio

ac. diacetil-pirocatecol-
3-carbossilico
(Movilene UCIB,
Prentan Scharper)

di vista chimico il gruppo dei « salicilici » è abbastanza eterogeneo e comprende: alcuni *esteri dell'acido salicilico* (salicilato di sodio, salicilato di morfolina, salicilato di metile e suoi omologhi superiori: salicilato di amile, ecc.) e l'*amide dell'acido salicilico*, che si ottengono per sostituzioni nel gruppo carbossilico; alcuni *esteri salicilici di acidi organici* (acido acetil-salicilico e sua anidride), che si ottengono per sostituzioni nel gruppo OH; l'*idrossi-derivato di un acido dicarbossilico* (acido 4-ossifalico) ed alcuni *derivati diossifenolcarbossilici* (gentisato di sodio o idrochinon-carbossilato di sodio, acido diacetil-pirocatecol-3-carbossilico).

Meccanismo d'azione. — In questo paragrafo illustreremo l'azione dei due piú importanti derivati salicilici: il *salicilato di sodio*, introdotto in terapia nel 1875 e che è il derivato usato piú largamente nei paesi latini, e l'*acido acetil-salicilico (aspirina)*, introdotto in terapia nel 1899 e che è il derivato usato piú largamente nei paesi anglo-sassoni; degli altri derivati tratteremo nel paragrafo successivo. Le azioni fondamentali dei salicilici sono quella antipiretica, quella analgesica e quella antiflogistica.

L'*azione antipiretica* viene esercitata fundamentalmente a livello dei centri termoregolatori ipotalamici e si esplica solo se la temperatura è febbrile (i salicilici riporterebbero ad un livello normale il « termostato » ipotalamico; essi non inibiscono la termoproduzione, ma aumentano la termodispersione, stimolando per effetto centrale il flusso ematico superficiale e la sudorazione). L'*azione analgesica* è anch'essa soprattutto di genesi centrale, probabilmente per un effetto depressivo selettivo su alcuni centri subcorticali, non ancora localizzati chiaramente. È probabile che queste due azioni siano collegate, almeno in parte, con l'azione antiflogistica, nel senso che si ridurrebbe la produzione di sostanze pirogene ed algogene a livello del focolaio infiammatorio. Il meccanismo di quest'*azione antiflogistica* è ancora poco noto; i salicilici riducono la permeabilità capillare e la diffusione tessutale (forse per un'azione inibitrice sulla jaluronidasi) ed inibiscono la sintesi dei mucopolisaccaridi (forse

per un'azione inibitrice sulla glucosamina-6-fosfato-sintetasi), ma è verosimile che il meccanismo sia piú complesso; sul piano clinico sembra che l'azione antiflogistica si eserciti piú chiaramente sulle prime fasi del processo infiammatorio (fasi essudativa ed infiltrativa), Alcune esperienze dimostrano che i salicilici hanno anche un'azione *anti-immunitaria*, sia pure minore di quella degli steroidi cortisonici (ma anche differente: i salicilici proteggono l'animale dallo shock anafilattico, probabilmente per un effetto stabilizzatore sulla permeabilità capillare).

I salicilici possiedono numerose altre azioni; a parte gli effetti tossici, che saranno illustrati piú avanti, è necessario ricordare l'*effetto sul metabolismo ossidativo* e, di conseguenza, *sulla respirazione* (aumento del consumo di O_2 e della produzione di CO_2 , stimolazione del centro respiratorio, iperpernea, alcalosi respiratoria compensata da un aumento dell'escrezione urinaria di bicarbonati), l'*effetto sul miocardio* (aumento della gittata cardiaca e della pressione per aumento dell'energia contrattile con conseguente aumento del lavoro del cuore), l'*effetto coleretico*, l'*effetto uricurico* (a piccole dosi riduzione dell'uricurica ed aumento dell'uricemia, a dosi piú elevate aumento dell'uricurica e riduzione dell'uricemia: vedi Fasc. 10, pag. 1690-91).

Indicazioni. — Prescindendo dalla loro utilizzazione come antipiretici o analgesici (onde sono presenti in molte associazioni ad azione anti-nevralgica o ad azione cosiddetta « anti-influenzale »), i derivati salicilici sono utilizzati fondamentalmente nella terapia delle *malattie reumatiche*: l'indicazione piú importante è la *febbre reumatica*, per la quale rappresentano, insieme agli steroidi cortisonici, il trattamento di elezione. Nell'*artrite reumatoide* e nelle altre *artropatie infiammatorie croniche* i salicilici (ed in particolare l'acido acetil-salicilico) sono largamente usati nei paesi anglo-sassoni come farmaco di prima scelta; noi gli preferiamo il fenilbutazone ritenendo che questo possa avere un'influenza piú diretta sul processo infiammatorio (in queste affezioni le lesioni proliferative sono certamente piú importanti di quelle essudative), mentre i salicilici hanno quasi

esclusivamente un effetto analgesico, per la verità molto intenso. Vi è anche da dire che, per quanto i salicilici abbiano una tossicità minore di quella del fenilbutazone, la loro tollerabilità, valutata nell'insieme dei casi, è peggiore. Eventualmente i salicilici possono essere piú utili nel trattamento delle *artrosi*, nelle quali l'entità delle manifestazioni infiammatorie è modesta, mentre il dolore può essere anche molto spiccato.

Nella *gotta* i salicilici sono efficaci, ma devono essere somministrati a dosi elevate (oltre 5 g al giorno di salicilato di sodio) per evitare il loro effetto iperuricemizzante, ciò che rende preferibile ricorrere ad altri farmaci meglio tollerati; per lo stesso motivo non è praticamente utilizzabile nel trattamento di fondo della malattia gottosa l'azione uricurica dei salicilici. Nelle *altre malattie disreattive* l'impiego dei salicilici è limitato: possono essere utili per il loro effetto antalgico nelle manifestazioni articolari del lupus erythematosus e della sclerodermia, sono stati usati con qualche successo nella tiroidite subacuta, sono inclusi in alcune associazioni antiasmatiche (ma fondamentalmente per il loro effetto eupnoico); un derivato salicilico (la salicilazosulfapiridina) è il farmaco di elezione della colite ulcerosa idiopatica.

Modalità di somministrazione. — I derivati salicilici vengono somministrati quasi esclusivamente per os (esistono anche preparati iniettabili per via i. m. o e. v., ma la loro utilità è discutibile). La posologia è diversa nella febbre reumatica e nelle altre indicazioni: nella febbre reumatica la posologia deve essere molto elevata (salicilato di sodio g 8-12 al giorno, acido acetilsalicilico g 4-6 al giorno; per la regolazione della posologia in rapporto alla salicilemia, vedi pag. 1999), mentre nelle altre indicazioni la posologia dell'acido acetilsalicilico (in questi casi il salicilato di sodio è meno usato) è di g 1-3 al giorno, secondo la gravità del caso.

Nella condotta del trattamento occorre tener conto di due fatti: dell'azione gastro-lesiva dei derivati salicilici (sembra che l'acido acetil-salicilico sia lesivo per sé mentre il salicilato di so-

dio lo sarebbe in quanto, in presenza del succo gastrico, viene liberato acido salicilico, ad azione fortemente irritante sulla mucosa) e della loro rapida eliminazione per via renale, che richiede il frazionamento della dose giornaliera in 4-6 somministrazioni. Per migliorare la tolleranza gastrica del salicilato di sodio vengono usati abitualmente dei preparati in confetti cheratinizzati o glutinizzati, che liberano il farmaco solo in ambiente intestinale. Non è consigliabile, invece, l'associazione in pari dosi del salicilato e del bicarbonato di sodio, in quanto riesce in tal caso piú difficile il mantenimento di una salicilemia elevata, essendo l'escrezione renale dei salicilati piú rapida quando le urine sono alcaline.

Effetti collaterali e controindicazioni. — Gli effetti collaterali dei derivati salicilici sono rappresentati fundamentalmente da disturbi gastrici, disturbi nervosi, alterazioni epatiche, alterazioni renali, interferenze con l'attività funzionale tiroidea; i disturbi di tipo idiosincrasico, invece, sono piuttosto rari e rappresentati da manifestazioni cutanee eritematose, mentre l'agranulocitosi è eccezionale.

I *disturbi gastrici* sono frequenti e quasi costanti alle dosi necessarie per il trattamento della febbre reumatica e consistono in pirosi, pesantezza epigastrica, nausea, anoressia; i derivati salicilici determinano una gastrite erosiva superficiale, responsabile della presenza quasi costante di sangue occulto nelle feci. I disturbi gastrici, oltre che dall'uso di salicilato di sodio in confetti insolubili in ambiente acido, possono essere attenuati dall'uso di sostanze alcaline non assorbibili (magnesia usta, carbonato di calcio, idrossido d'alluminio) o di gastroprotettori, ma sono talora cosí spiccati da rendere necessaria l'interruzione del trattamento. La presenza di un'ulcera gastro-duodenale, anche clinicamente silente, è una controindicazione all'uso dei derivati salicilici.

I *disturbi nervosi*, assai frequenti e soggettivamente molto fastidiosi, consistono in senso di stordimento, ronzio agli orecchi, acufeni, diminuzione dell'udito, vertigini, disturbi del vi-

sus, cefalea gravativa, ecc.; quest'insieme di disturbi prende il nome di « salicilismo » e suole presentarsi dopo somministrazione di salicilici prolungata ed a dosi elevate, ma può presentarsi anche dopo dosi relativamente modeste in soggetti particolarmente sensibili. A carico del fegato i salicilici provocano una *ipoprotrombinemia*, raramente molto spiccata e correggibile mediante somministrazione di vitamina K; ciò comporta, tuttavia, una controindicazione per il loro impiego in presenza di insufficienza epatica, di diatesi emorragiche o nell'imminenza di un intervento chirurgico; se in pazienti sotto trattamento salicilico si rende necessaria una terapia anticoagulante con antiprotrombinici di sintesi, il dosaggio di questi ultimi deve essere molto basso. Le *alterazioni renali* determinano la comparsa nelle urine di proteinuria, cilindruria e di un numero elevato di cellule di sfaldamento; abitualmente, peraltro, non sono gravi. La somministrazione di salicilati *interferisce con l'attività funzionale tiroidea*: il M. B. aumenta, la captazione di I^{131} e la iodoprotidemia si riducono; anche se questa interferenza non si traduce in manifestazioni cliniche di disfunzione tiroidea, occorre tenerne conto nella valutazione di eventuali indagini funzionali sulla tiroide eseguite in corso di trattamento salicilico.

Altri derivati salicilici. — Finora ci siamo riferiti al salicilato di sodio e all'acido acetil-salicilico, che rappresentano i farmaci di questo gruppo utilizzati piú largamente; tutti gli altri derivati salicilici, infatti, rappresentano tutt'al piú un loro « surrogato ».

La *salicilamide* ha una maggiore tolleranza gastrica ed una minore tossicità generale, viene assorbita e diffonde piú rapidamente e non provoca effetti sul metabolismo ossidativo e sulla respirazione; ha però lo svantaggio di essere eliminata molto rapidamente, onde è necessario che la sua somministrazione avvenga a dosi molto ravvicinate, ed ha un'attività analgesica e, soprattutto, antipiretica minore di quella dei due farmaci prima citati; la posologia è la stessa del salicilato di sodio.

Il *gentisato di sodio* rappresenta un metabolita del salicilato e, secondo alcuni, la sua forma attiva, in quanto possiede sperimentalmente un'attività anti-jaluronidasi maggiore; la tolleranza gastrica è migliore e l'attività protrombinica non si modifica, ma l'efficacia clinica non è pari a quella del salicilato, del quale ha la stessa posologia.

L'*anidride acetil-salicilica* avrebbe il vantaggio di una migliore tolleranza gastrica (forse per il fatto di rimanere immodificata e di non essere assorbita in ambiente gastrico) ed ha sia un assorbimento che un'eliminazione più lenti; la posologia è analoga a quella dell'acido acetil-salicilico.

Il *salicilato di morfina* (o di tetraidro-1,4-ossazina) viene eliminato più lentamente, il che consente una posologia più bassa (g 2-4 al giorno) ed una tolleranza gastrica migliore.

L'*acido pirocatecol-3-carbossilico* avrebbe un'attività antireumatica circa tre volte superiore a quella del salicilato di sodio, un assorbimento ed un'eliminazione molto rapidi; la posologia è di 3-4 g al giorno.

L'*acido 4-ossi-isoftalico* avrebbe un'attività pari a quella dell'acido acetil-salicilico, del quale ha la stessa posologia, ma una tolleranza ed una tossicità minori.

Nessuno di questi derivati salicilici, tuttavia, presenta vantaggi sul salicilato di sodio e sull'acido acetil-salicilico, quando si tenga conto nello stesso tempo della tolleranza e dell'efficacia; possono sostituire i due farmaci principali nei casi più lievi o in caso di intolleranza.

Alcuni derivati salicilici (*salicilato di metile, salicilato di amile, salicilato di fenile, ecc.*), troppo irritanti per poter essere utilizzati per via generale, sono impiegati per uso esterno sotto forma di pomate o linimenti ad azione antalgica; il loro effetto antalgico, peraltro, sembra dovuto più che altro a questa loro azione irritante con un meccanismo di tipo revulsivo.

b) Derivati pirazolici

Chimica. — I derivati pirazolici (Tab. 5, pag. 1910) hanno questo nome perché la loro struttura chimica deriva da quella del *pirazolo*, un anello pentagonale con tre atomi di C e due di N e con due doppi legami; in realtà l'anello pentagonale, che rappresenta il nucleo centrale della loro molecola, è quello della *pirazolina* (contenente un solo doppio legame) o della *pirazolidina* (senza doppi legami) o, meglio, quello dei rispettivi derivati ossidati, contenenti uno o due gruppi ossonici $O=C<$: l'*isopirazolone* (5-osso-pirazolina) e la *3,5-diosso-pirazolidina*. In base alla loro struttura (a queste differenze corrispondono diversità farmacologiche abbastanza precise) i derivati pirazolici si possono suddividere in tre gruppi.

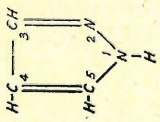
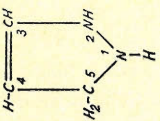
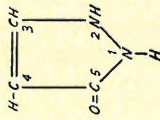
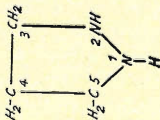
















1) il gruppo del *fenazone* con l'anello dell'isopirazolone, un gruppo fenilico in posizione 1 e due gruppi metilici in posizione 2 e 3; il rappresentante più noto di questo gruppo è l'*aminopirina* o *piramidone*, della quale esistono numerosi *sali*: o.ossichinolinsulfonato, o.metossifenil-ossiacetato, ascorbato, gentisato, ecc..

2) Il gruppo del *fenilbutazone* con l'anello della diosso-pirazolidina e due gruppi fenilici, che sono nelle posizioni 1 e 2, ad eccezione del fenildiossone, nel quale sono nelle posizioni 1 e 4.

3) Il gruppo costituito, per ora, dal solo *benzopiperilone*, che contiene anch'esso l'anello dell'isopirazolone, ma, a differenza da tutti gli altri derivati pirazolici, ha in posizione 1 un gruppo metil-piperidinico e non un gruppo fenilico.

Azione dei singoli derivati pirazolici. — L'azione dei derivati pirazolici si può compendiare nei tre termini di: antiflogistica, antipiretica, analgesica. Queste tre azioni, peraltro, non sono possedute in ugual misura da tutti i derivati pirazolici, i quali, pertanto, debbono essere esaminati singolarmente.

TAB. 5. — *Struttura chimica dei principali derivati pirazolici*

				
sostituzioni in:	1	2	3	4
fenazone (A)				
aminopirina (A)				
dipirone (A)				
isopirina (A)				
			$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
			$-\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
			$-\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$
			$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Segue TAB. 5

	1	2	3	4
sostituzioni in:				
aminopropilone (A)		-CH ₃	-CH ₃	-NH-CO-CH(CH ₃) ₂ -N(CH ₃) ₂
fenilbutazone (B)				-(CH ₂) ₃ -CH ₃
ossifenilbutazone (B)				-(CH ₂) ₃ -CH ₃
chetofenilbutazone (B)				-CO-(CH ₂) ₂ -CH ₃
sulfinpirazone (B)				-(CH ₂) ₃ -SO-
fenildiossone (B)		-H		
benzopiperilone (A)		-H		-CH ₂ -

Il *fenazone* (*antipirina*) o *fenil-dimetil-isopirazolone*, che fu il primo derivato pirazolico ad essere utilizzato in terapia nel 1882, è essenzialmente un antipiretico ed un analgesico, privo in pratica di attività antiflogistica ed attualmente poco usato, perché piuttosto tossico.

L'*aminopirina* (*aminofenazone*, *piramidone*) o *fenil-dimetil-dimetilamino-isopirazolone* o *dimetilamino-antipirina*, sintetizzata anch'essa alla fine del secolo scorso, è stata introdotta in terapia ed è ancora utilizzata fondamentalmente come un antipiretico-analgesico, ma ad essa è stata riconosciuta anche un'attività antiflogistica, sia pure diretta quasi esclusivamente contro la prima fase del processo infiammatorio, quella congestizio-essudativa. I numerosi *sali di aminopirina* già citati ad alcuni *omologhi dell'aminopirina* (*isopropilamino-antipirina* o *isopirina* e *dimetilamino-propionilamino-antipirina* o *aminopropilone*) sono dotati delle stesse attività farmacologiche dell'aminopirina, ma sono meno tossici e meglio tollerati.

Il *dipirone* (*metamizolo*, *novalgina*) o *fenil-dimetil-isopirazolone-metilamino-metansulfonato sodico* o *sulfonato sodico di aminopirina* ha praticamente le stesse azioni, ma si distingue per la sua solubilità, che ne consente la somministrazione per via parenterale.

Il *fenilbutazone* o *diosso-difenil-n.butil-pirazolidina*, sintetizzato nel 1949, cioè nello stesso anno in cui fu introdotto in terapia il cortisone, è il capostipite degli antiflogistici non steroidei (anche se in questo gruppo di farmaci occorre includere i derivati salicilici, noti già da lungo tempo). La sua azione antipiretica ed analgesica è indubbiamente minore di quella dell'aminopirina, mentre l'attività antiflogistica, pur essendo minore di quella degli steroidi cortisonici, è indubbiamente assai intensa ed interessa non solo la fase congestizio-essudativa, ma quelle ulteriori, infiltrativa e proliferativa. Per questa sua attività il fenilbutazone è in grado di sostituire gli steroidi cortisonici in molte delle loro indicazioni, anche se efficace elettivamente come antireumatico. Il meccanismo intimo di azione del fenilbutazone non è noto, sebbene non sia verosimile che esso agisca

semplicemente stimolando, con un'azione CRF-simile o ACTH-simile, l'increzione di cortisolo, come è stato ipotizzato; il fenilbutazone ha un'azione inibitrice sulla glucosamina-6-fosfato sintetasi, che potrebbe spiegare, almeno in parte, l'effetto sulla componente proliferativa attraverso un blocco della sintesi dei mucopolisaccaridi. A differenza dei cortisonici, il fenilbutazone ha un'influenza praticamente nulla sulle reazioni immunitarie. Il fenilbutazone possiede, invece, in misura più consistente dei cortisonici e dell'aminopirina ed in modo più costante dei salicilici, un'azione uricurica per inibizione del riassorbimento tubulare dell'acido urico. Altro effetto del fenilbutazone è quello miorilassante; esso attenua, infatti, lo spasmo muscolare da prostigmina. Il fenilbutazone è dotato di una tossicità non trascurabile, ma neppure rilevante, certamente minore di quella che comunemente gli viene attribuita; altri derivati pirazolici, proposti in sua sostituzione, il *cheto-fenilbutazone* (*diosso-difenil- γ -chetobutil-pirazolidina*) ed il *fenildiossone* (*diosso-1,4-difenil-pirazolidina*), si sono rivelati meno tossici, ma anche meno attivi.

L'*ossi-fenilbutazone* o *1-fenil-2-p.idrossifenil-diosso-n.butil-pirazolidina* è un metabolita del fenilbutazone, del quale è meno tossico; le sue azioni antipiretica ed analgesica sono indubbiamente minori, ma le sue azioni antiessudativa ed anti-proliferativa sono sostanzialmente analoghe a quelle del fenilbutazone.

Il *sulfinpirazone* o *difenil-diosso-4-(2'-fenil-sulfinil-etil)-pirazolidina* è un altro derivato del fenilbutazone, che ha praticamente perduto le proprietà antiflogistica, antipiretica ed analgesica, mentre risulta esaltata l'azione uricurica; onde questo farmaco viene utilizzato nel trattamento di fondo della gotta (vedi Fasc. 10, pag. 1689).

Il *benzopiperilone* o *1-(N-metil-piperidil-4')-3-fenil-4-benzil-pirazolone*, sintetizzato nel 1959 ed uscito recentemente in commercio anche in Italia, è il rappresentante di una nuova classe di derivati pirazolici, i *piperidil-pirazoli*, la cui caratteristica fondamentale è quella di possedere, oltre alle azioni antiflogistica, analgesica e miorilassante, proprie del fenilbutazone, un

effetto tranquillante e antiemotivo, ma, soprattutto, un'azione anti-serotoninica. La serotonina è stata valorizzata negli ultimi anni come responsabile, almeno in parte, della proliferazione connettivale sclerosante, quale può aversi in alcune artropatie croniche e in alcune collagenosi. L'azione antiflogistica del benzopiperilone, inoltre, sembra essere qualitativamente differente da quella esercitata dal fenilbutazone: l'edema sperimentale da formalina viene nettamente inibito dal fenilbutazone, mentre il benzopiperilone si è dimostrato più efficace nell'inibizione dell'edema sperimentale da caolino. L'azione analgesica del benzopiperilone sembra equivalente, nei tests farmacologici, a quella dell'aminopirina.

Indicazioni. — L'utilizzazione terapeutica dei singoli derivati pirazolici è diversa in ragione delle loro differenti proprietà. Il *fenazone* e l'*aminofenazone* sono utilizzati quasi esclusivamente come antipiretici ed analgesici; l'aminofenazone è stato utilizzato e risulta non meno efficace dei derivati salicilici nel trattamento della febbre reumatica, ma la relativa tossicità ne impedisce la somministrazione prolungata.

Il *fenilbutazone* viene utilizzato fundamentalmente nella terapia delle malattie reumatiche: nell'artrite reumatoide, nelle altre artropatie infiammatorie croniche (spondilite anchilopoitica, artropatia psoriasica, ecc.), nelle artrosi dolorose, nei cosiddetti reumatismi extra-articolari (fibrositi, teno-sinoviti, ecc.) esso costituisce abitualmente il farmaco di prima scelta; la sua efficacia terapeutica è solo inferiore (e non sempre) a quella degli steroidi cortisonici, che, tuttavia, a causa dei numerosi inconvenienti legati alla loro somministrazione, soprattutto prolungata, sono riservati di solito al trattamento delle forme più gravi, che non rispondono o non rispondono più al fenilbutazone. Solo nella febbre reumatica il fenilbutazone, pur efficace, non può competere con i derivati salicilici. Nella gotta il fenilbutazone è molto efficace nel trattamento dell'accesso acuto e lo sarebbe anche nel trattamento di fondo, per il quale, tuttavia, si preferiscono i farmaci ad elettiva azione uricurica, dato che la loro somministrazione deve essere proseguita a tempo indefinito.

Nelle malattie del collagene l'efficacia del fenilbutazone è scarsa. Nelle altre malattie disreattive sono stati compiuti tentativi terapeutici con risultati modesti o nulli. Nell'edema delle tromboflebiti, nelle sindromi edematose e dolorose post-traumatiche a carico degli organi di locomozione il fenilbutazone è indubbiamente efficace, ma gli si preferiscono altri derivati pirazolici o altri farmaci antiflogistici meglio tollerati.

Il *cheto-fenilbutazone* ed il *fenildiossone* possono sostituire il fenilbutazone nei casi meno gravi, nelle indicazioni minori, nella fase di mantenimento della terapia o in caso di intolleranza.

L'*ossi-fenilbutazone* può sostituire il fenilbutazone quando non si richiede che all'azione antiflogistica siano uniti un effetto analgesico ed antipiretico molto spiccati; le indicazioni, pertanto, sono rappresentate dalle malattie reumatiche, limitatamente ai casi lievi ed alla terapia di mantenimento, dalle tromboflebiti, dalle manifestazioni flogistiche torpide a localizzazione diversa (sinusiti, annessiti, prostatiti, ecc.) insieme alla terapia antibiotica.

Il *benzopiperilone* non ha ancora un posto ben definito tra i farmaci antiflogistici: nel trattamento dell'artrite reumatoide e delle altre artropatie infiammatorie croniche la sua efficacia sembra essere minore di quella del fenilbutazone, che forse potrebbe sostituire nella fase di mantenimento della terapia; i risultati migliori si ottengono nell'artrosi primaria con interessamento articolare diffuso, mentre le artrosi secondarie monod o oligoarticolari rispondono meno bene. Nella sclerodermia, malgrado alcune premesse teoriche favorevoli (importanza della serotonina nella genesi della sclerosi del derma), si ottiene una regressione della sintomatologia vascolare, con scarsa influenza sulla rigidità cutanea.

Modalità di somministrazione. — I derivati pirazolici vengono somministrati per via orale o per via rettale; la via parenterale è limitata al dipirone, che, per la sua solubilità, può essere iniettato sia intramuscolo, che endovena; anche il fenilbutazone ed il fenildiossone si possono iniettare intramuscolo,

ma questa via è sconsigliabile per la frequenza con la quale compaiono accessi nella sede dell'iniezione. La via rettale è utilizzata nei trattamenti di breve durata o quando occorre somministrare dosi elevate che sono abitualmente mal tollerate dallo stomaco.

La posologia giornaliera varia non solo per i singoli derivati, ma anche in rapporto all'entità della sintomatologia ed alla fase del trattamento; le posologie medie per os sono: aminopirina g 0.3-0.9, dipirone g 0.5-1.5, isopirina g 0.4-0.6, aminopropilone g 0.25-0.50, fenilbutazone (sale sodico o sale calcico, quest'ultimo meglio tollerato dallo stomaco) g 0.4-0.6, ossifenilbutazone g 0.3-0.6, cheto-fenilbutazone g 0.6-0.9, fenidiossone g 0.25-0.50, benzopiperilone g 0.6-0.9. I derivati pirazolici vanno assunti preferibilmente a stomaco pieno, per attenuare la loro azione gastro-irritante; in molti pazienti abbiamo trovato vantaggioso far deglutire i confetti con mezzo bicchiere di latte, invece che di acqua, come di abitudine. In caso di trattamento prolungato, soprattutto nel caso del fenilbutazone, è utile la somministrazione intervallare per tre-quattro giorni consecutivi di ogni settimana a dosi piene, piuttosto che la somministrazione quotidiana di una dose ridotta.

Effetti collaterali e controindicazioni. Gli *effetti collaterali dell'aminopirina* sono rappresentati da: pirosi ed altri segni di irritazione gastrica (relativamente modesta e, in ogni caso, minore di quella indotta dagli steroidi cortisonici, dai derivati salicilici e dal fenilbutazone), possibile comparsa di rash cutanei o di edemi angioneurotici e, più grave di tutti, possibile comparsa di un'*agranulocitosi* (più raramente di una piastrinopenia), non raramente mortale.

L'*agranulocitosi* compare come fenomeno idiosincrasico e non come fatto tossico, di solito in pazienti che fino allora avevano fatto uso di aminopirina senza avere alcuna reazione; essa si verificherebbe con un meccanismo auto-immune, con l'aminopirina in funzione di aptene. L'*agranulocitosi* da aminopirina va trattata con ACTH o steroidi cortisonici, trasfusioni di-

rette, intensa protezione antibiotica. Nei paesi anglo-sassoni il pericolo potenziale costituito dall'agranulocitosi ha determinato una cospicua diminuzione del consumo di aminopirina, fenomeno che da noi non sembra essersi verificato in misura rilevante. L'uso dell'aminopirina, dei suoi derivati o di qualcuna delle numerose specialità anti-nevralgiche o anti-influenzali che la contengono deve essere, comunque, proscritto severamente in soggetti che hanno sofferto in passato di agranulocitosi o di altre manifestazioni idiosincrasiche da aminopirina; un secondo episodio è di solito rapidamente mortale. Altra controindicazione dell'aminopirina è l'ulcera gastro-duodenale clinicamente attiva.

I *sali* e gli *omologhi dell'aminopirina*, pur avendo una minore tossicità, non sono esenti da rischi; anche se la frequenza con cui causano un'agranulocitosi può essere minore (ne manca comunque, una dimostrazione rigorosa), questa evenienza è sempre possibile ed il loro uso, comunque, è pericoloso in soggetti idiosincrasici all'aminopirina.

Gli *effetti collaterali del fenilbutazone* sono rappresentati da: pirosi ed altri segni di irritazione gastrica, tendenza alla ritenzione idrica ed al subedema, possibile comparsa di rash cutanei, possibile comparsa di agranulocitosi (più raramente anemia aplastica o piastrinopenia) o di danno parenchimale o renale.

I *disturbi gastrici* sono abbastanza frequenti e quasi costanti se la posologia è elevata (g 0.8 al giorno o più); sono ovviamente più spiccati se il paziente è già un gastritico e si accompagnano abbastanza spesso con la comparsa di sangue occulto nelle feci; in presenza di un'ulcera gastro duodenale anche silente l'impiego del fenilbutazone è controindicato, perché possono verificarsi due gravi complicanze: l'emorragia e la perforazione; è discutibile, invece, se il fenilbutazone può determinare « ex novo » la formazione di un'ulcera gastro-duodenale. I disturbi gastrici si possono attenuare somministrando il fenilbutazone per via rettale, utilizzando il sale calcico in luogo di quello sodico, facendo ingerire i confetti a stomaco pieno, associando alcalini o gastro-protettori.

La modesta *ritenzione idrica* con tendenza al subedema, che sembra responsabile anche di una pseudo-anemia da emodiluzione, non è mediata attraverso la corteccia surrenale e non è abitualmente un effetto collaterale molto marcato.

Le *manifestazioni idiosincrasiche* si possono distiguere in quelle di scarsa importanza (rash cutanei), che sono abbastanza frequenti, ed in quelle gravi (agranulocitosi, ecc.; «epatite» o, piú esattamente, necrosi epatocellulare; «nefrite» emorragica), che sono assai rare; l'«epatite» e la «nefrite» sono su base chiaramente idiosincrasica, ma è possibile che vi concorra una certa azione tossica del fenilbutazone sui parenchimi epatico e renale, tanto è vero che il suo uso è controindicato in presenza di una grave insufficienza epatica o renale.

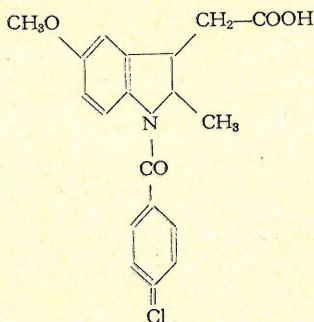
Nel complesso gli effetti collaterali del fenilbutazone non sono pochi, ma sono abitualmente lievi; è nostra impressione che si sia molto esagerato nell'attribuire a questo farmaco una pericolosità che in realtà non possiede, soprattutto se si tiene conto delle controindicazioni che abbiamo citato; né va dimenticato che le alternative al fenilbutazone (cortisonici, salicilici, indometacin, sali d'oro, chinolinici) hanno una tollerabilità non certo migliore.

I *derivati del fenilbutazone* (cheto-fenilbutazone, ossifenilbutazone, fenildiossone) sono, in linea di massima, meglio tollerati, ma meno efficaci, con conseguenze ovvie relativamente al loro impiego clinico.

Gli *effetti collaterali del benzopiperilone* sono ancora poco noti: la tolleranza gastrica è migliore di quella del fenilbutazone (ma il farmaco è ugualmente controindicato nei pazienti con ulcera gastro-duodenale), non si hanno riduzione della diuresi e ritenzione idrica, mentre mancano dati esatti sulla frequenza e l'entità delle manifestazioni idiosincrasiche, che, peraltro, sarebbero rare e di poca entità.

c) Derivati indolici

L'*indometacin*, o acido 1-(p.cloro-benzoil)-5-metossi-2-metil-indolo-3-acetico, è un farmaco dotato di azione antiflogistica, antipiretica ed analgesica, sperimentato a partire dal 1963. Il *meccanismo d'azione* è praticamente sconosciuto; la sua attività è notevole: 100 mg di indometacin hanno un'attività che si può paragonare a quella di 400 mg di fenilbutazone o di 600 mg di acido acetil-salicilico. L'indometacin esercita anche una spiccata azione vasocostrittrice nel territorio intracranico, mentre ha scarsa influenza sul circolo sistemico, non determinando, ad es., modificazioni della pressione arteriosa.



Indometacin (Indocid Merck)

Le *indicazioni* sono rappresentate fundamentalmente dalle malattie reumatiche: artrite reumatoide, altre artropatie infiammatorie croniche (spondilite anchilopoietica, artropatia psorica, ecc.), artrosi ed in particolare spondiloartrosi, febbre reumatica; nell'artrite reumatoide i risultati non sono sostanzialmente dissimili da quelli che si ottengono con il fenilbutazone, che in genere si continua a preferire per la minore incidenza di effetti collaterali; nell'artrosi i risultati sembrano essere più pronti e brillanti di quelli che si ottengono con il fenil-

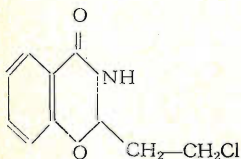
butazone; nella febbre reumatica i risultati sembrano inferiori a quelli che si ottengono con i salicilici. Nella gotta l'efficacia è notevole, sia nell'attacco acuto che nelle artropatie uratiche croniche (il farmaco è praticamente privo di azione uricurica). L'indometacin è stato utilizzato anche nel trattamento del lupus erythematosus sistemico e di altre collagenopatie; nel L.E.S. è poco efficace da solo o nella fase di attacco della terapia, mentre nella fase di mantenimento permette di realizzare un effettivo « risparmio » di steroidi cortisonici. In altre malattie disreattive (asma bronchiale e bronchite asmatica, ecc.) i risultati sono piú modesti. In virtù della sua azione vasocostrittiva cefalica, l'indometacin è stato utilizzato con risultati soddisfacenti nell'emicrania ed in altre cefalee vasomotorie.

La *somministrazione* avviene prevalentemente per via orale alla dose di mg 150-200 (raramente piú) al giorno nella fase di attacco e di mg 50-100 al giorno in quella di mantenimento; in qualche caso può essere utilizzata la somministrazione per via rettale.

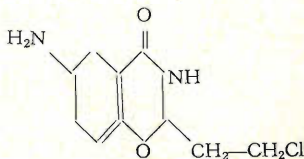
Gli *effetti collaterali* sono relativamente frequenti (una valutazione conclusiva, peraltro, richiede forse un'esperienza piú lunga) e interessano prevalentemente l'apparato gastro-enterico ed il sistema nervoso. I primi (pirosi, dolori addominali, modificazioni dell'alvo, presenza di sangue occulto nelle feci; in qualche caso ulcere gastro-duodenali o enterorragie) sembrano essere diminuiti di frequenza quando, da una prima preparazione in compresse, si è passati alla confezione in capsule; i secondi sono rappresentati soprattutto da cefalea (che sarebbe determinata dalla vasodilatazione reattiva alla vasocostrizione cefalica indotta dall'indometacin), piú raramente da altri disturbi (vertigini, ronzii auricolari, sonnolenza o insonnia). Effetti collaterali meno frequenti sono rappresentati da: rash cutanei, tendenza alla ritenzione idrica e al subedema, rivelazione di un diabete latente o aggravamento di una sindrome diabetica. L'unica reale *controindicazione* all'uso dell'indometacin, tuttavia, è costituita dalla presenza di un'ulcera gastro-duodenale, soprattutto se clinicamente attiva.

d) Derivati benzossazolici

Due derivati benzossazolici sono utilizzati in terapia come farmaci antiflogistici non steroidei: la *clorossazina*, o 2-(β -cloroetil)-2,3-diidro-4-cheto-(benzo-1,3-ossazina) e l'*amino-clorossazina*, o 2-(β -cloroetil)-2,3-diidro-4-cheto-6-amino-(benzo-1,4-ossazina), sperimentati a partire rispettivamente dal 1957 e dal 1963.

*clorossazina*

Reumagrip *Borio-Farneti*; nel
Flogopyrone *Taricco*)

*amino-clorossazina*

(nel Dereuma *ICI* e nel
Novaflon *Hoffmann*)

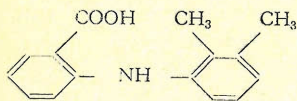
L'azione dei derivati benzossazolici è fondamentalmente antiflogistica (antiessudativa) ed antipiretica, mentre l'effetto analgesico è minore, tanto che in pratica essi vengono sempre associati con l'aminopirina. L'azione antiflogistica è minore di quella del fenilbutazone a parità di dose assoluta, ma sarebbe maggiore per dosi equivalenti dal punto di vista della tossicità acuta; l'azione antipiretica sarebbe superiore a quella dell'acido acetil-salicilico. I derivati benzossazolici, inoltre, sono dotati di un effetto sedativo centrale ed ipnotico.

Le *indicazioni* sono rappresentate dalle malattie reumatiche, soprattutto nella fase febbrile, dalle iperpiressie in corso di infezioni virali di tipo sindrome influenzale, dagli edemi in corso di roentgenterapia. I derivati benzossazolici, per la verità, non hanno avuto una larga diffusione.

La *somministrazione* avviene per os o per via rettale alla dose di 1-3 g al giorno, abitualmente in associazione con l'aminopirina. Gli *effetti collaterali*, a parte una certa sonnolenza, sono scarsi e non vi sono praticamente controindicazioni.

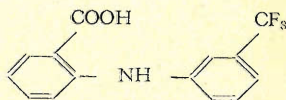
e) Derivati xilil-antranilici

Dal 1963 sono in sperimentazione come antiflogistici non steroidei due derivati xilil-antranilici: l'*acido mefenamico* o acido N-(2,3-xilil)-antranilico e l'*acido flufenamico* o acido N- α,α,α -trifluoro-m-tolil)-antranilico, il primo dei quali è in commercio in Italia.



acido mefenamico

(Parke-Med Parke-Davis,
Lysalgo Schiapparelli)



acido flufenamico

L'*azione* dei due derivati xilil-antranilici è antiflogistica, analgesica e antipiretica; l'acido mefenamico, peraltro, è fondamentalmente un analgesico, essendo scarsa la sua attività antiflogistica, che è ben evidente, invece, nell'acido flufenamico; nessuno dei due derivati ha proprietà sedative o ipnotiche. In base ad una recente valutazione comparativa la dose antireumatica equivalente dell'acido flufenamico è 2 volte maggiore di quella di fenilbutazone, quella dell'acido mefenamico lo è 5 volte, mentre quella dell'acido-salicilico lo è 7 volte.

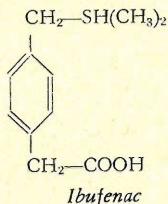
Le *indicazioni* sono lievemente diverse per i due derivati: quelle dell'acido flufenamico sono rappresentate fondamentalmente dalle malattie reumatiche (l'efficacia, peraltro, sembra essere minore di quella del fenilbutazone e dell'indometacin), mentre per l'acido mefenamico sono rappresentate fondamentalmente dalle sindromi dolorose: cefalee, dismenorree, algie muscolo-tendinee ed articolari traumatiche, ecc..

La *somministrazione* dei due derivati xilil-antranilici avviene in pratica solo per via orale: la posologia è di g 0.6-1.0 per l'acido flufenamico, di g 0.75-1.50 per l'acido mefenamico.

Gli *effetti collaterali* sono relativamente scarsi, minori, sembra, di quelli provocati dal fenilbutazone e dall'indometacin. Essi sono rappresentati, soprattutto, da disturbi gastroenterici (pirosi, nausea, dolorabilità addominale, diarrea o stipsi, ecc.), che ne controindicano l'impiego in paz. con ulcera gastro-duodenale attiva, e, piú raramente, da rash cutanei.

f) Derivati fenilalcanoici

L'*ibufenac*, o acido (p.isobutilfenil)-acetico, è un derivato fenilalcanoico, utilizzato dal 1963 come antiflogistico non steroideo, ma non ancora in commercio in Italia.



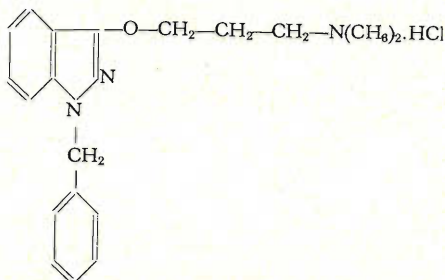
La sua *azione* è analgesica, antipiretica ed antiflogistica; in termini comparativi la sua attività è pari a circa il doppio di quella dell'acido acetil-salicilico, sia nelle esperienze farmacologiche, che in quelle cliniche. Le *indicazioni* sono rappresentate fundamentalmente dalle malattie reumatiche e la *somministrazione* avviene per via orale con una posologia variabile, secondo i casi, da 0.5 a 2 g.

Gli *effetti collaterali* sono relativamente pochi a carico dell'apparato gastro-enterico (nausea, pirosi, stipsi, ecc.), come è confermato dalla ricerca del sangue occulto nelle feci, negativa nella maggioranza dei paz., a differenza da quanto si verifica con i derivati salicilici; si possono avere rash cutanei, lieve stato confusionale, depressione psichica, ma il rilievo piú importante

è rappresentato da un modico aumento delle attività transaminasiche del siero, che si verifica in circa il 20 % dei paz. trattati per piú di 6 settimane, e dalla comparsa di ittero nell'1 % dei casi.

g) Derivati indazolici

La *benzidamina*, o 1-benzol-3-(3'-dimetilamino)-propossi-1H-indazolo cloridrato, è un derivato indazolico ad azione antiflogistica, disponibile dal 1964.



benzidamina (Tantum *Angelini*)

La sua *azione* antiflogistica si esercita fundamentalmente sulle prime fasi del processo infiammatorio, cioè sulla componente essudativo-infiltrativa. L'azione analgesica ed antipiretica, pure presenti, sono minori e sono legate soprattutto alla regressione dei fattori locali, responsabili della febbre e del dolore. La benzidamina, inoltre, possiede azione anestetica locale, spasmolitica e miorelassante, in quanto inibitrice delle giunzioni polisinaptiche spinali deputate alla regolazione del tono muscolare.

In clinica la benzidamina si comporta come un antiflogistico « minore »; le sue *indicazioni* sono rappresentate da alcuni stati flogistici a carico delle vie urinarie (cistopieliti, ure-

triti, prostatiti), dei genitali femminili (annessiti, metriti), delle vie aeree (sinusiti, tracheiti) in associazione alla terapia antibiotica; dalle sindromi dolorose ed edematose post-operatorie e post-traumatiche; dall'edema tromboflebitico, ecc.. Nelle affezioni reumatiche la benzidamina ha un'azione scarsa ed un'importanza collaterale.

La *somministrazione* avviene per os e la posologia media è di mg 150-200 al giorno. Gli effetti collaterali sono rari e di importanza irrilevante.

3) FARMACI « ANTIARTRITICI »

Abbiamo riunito sotto la denominazione di *farmaci « antiartritici »* due gruppi di farmaci, i *sali d'oro* e i *derivati chinolinici*, dei quali si ignora l'esatto meccanismo d'azione, ma che hanno le seguenti caratteristiche comuni:

1) sono privi di attività anti-flogistica ed anti-reattiva secondo i tests farmacologici abituali (essi, pertanto, non rientrerebbero a rigor di termini in questo capitolo, dove li abbiamo inclusi per evidenti analogie di indicazioni terapeutiche);

2) il loro spettro di azione è assai ristretto e comprende in pratica l'artrite reumatoide ed alcune condizioni morbose strettamente affini (artropatie infiammatorie croniche, lupus erythematosus sistemico), mentre nelle altre malattie reumatiche (febre reumatica, artrosi) sono del tutto inefficaci;

3) gli effetti terapeutici, a differenza di quanto avviene con i farmaci antiflogistici, si instaurano lentamente con una latenza di alcune settimane;

4) mentre i farmaci antiflogistici, steroidei o non, lasciano imm modificata la positività delle reazioni sierologiche reumatoidi (esse, infatti, sono reazioni di malattia e non di attività), questi farmaci riducono la loro positività o le negativizzano del tutto.

a) Sali d'oro

La terapia con sali d'oro (*crisoterapia*), dopo alcuni tentativi sporadici, fu introdotta da Forestier nel 1929, ebbe due decenni di fortuna (peraltro limitata ad alcuni paesi, soprattutto la Francia) e cominciò a declinare con l'avvento della terapia cortisonica; attualmente la crisoterapia, che ha sempre avuto dei sostenitori convinti, sembra essere tornata in auge, in coincidenza con l'attuale revisione critica dei limiti della terapia cortisonica.

Chimica. — I sali d'oro utilizzati in terapia si possono suddividere in tre gruppi: 1) preparati idrosolubili (*aurotiosolfato ed aurotiomalato di sodio, aurotioglucosio, cheratinato di oro*), che sono i più attivi, ma anche i più tossici; 2) preparati in sospensione oleosa (*aurotiomalato di calcio, auroglucanilide, sale doppio di Au e Na degli acidi aminoarilfosfinoso ed ipofosforoso*), meno tossici, ma anche meno attivi; 3) preparati in soluzione colloidale (*aurotiosulfide*), praticamente atossici, ma di scarsa efficacia perché prontamente fagocitati dal S.R.E. L'oro monovalente ha una grande affinità per lo zolfo ed infatti, nella maggior parte dei preparati utilizzati terapeuticamente, l'oro è legato allo zolfo sulfidrilico (aurotiogruppo: Au-S-).

Meccanismo d'azione. — Il meccanismo d'azione è praticamente sconosciuto. Nell'animale i sali d'oro sembrano inibire la formazione di glucosamina-6-fosfato nel tessuto connettivo.

Indicazioni — L'indicazione pressoché unica della crisoterapia è rappresentata dall'artrite reumatoide; i sali d'oro sono efficaci soprattutto nella fase precoce della malattia, mentre sono praticamente inattivi in presenza di anchilosi o, comunque, nelle fasi avanzate della malattia (ciò contrasta, in pratica, con l'opportunità di iniziare la crisoterapia solo quando la diagnosi è certa e quando i comuni trattamenti antiflogistici hanno fallito); i risultati insorgono dopo una latenza di alcune settimane, ma persistono anche molto a lungo dopo l'interruzione del tratta-

mento. La crisoterapia è inefficace nella spondilite anchilopoietica ed è controindicata nell'artropatia psoriasica e nel lupus erythematosus sistemico; è stata utilizzata con vantaggio nel lupus erythematosus discoide ed in alcuni casi di uveite.

Modalità di somministrazione. — La via di somministrazione abituale è quella intramuscolare (i preparati idrosolubili si possono iniettare anche endovena), mentre l'assorbimento per via orale o rettale è così irregolare da rendere sconsigliabile la sua utilizzazione terapeutica. Tutti i preparati di oro, ed in particolare quelli in sospensione oleosa, tendono ad accumularsi nell'organismo; dopo l'interruzione del trattamento tracce di oro possono essere svelate nelle urine per quasi un anno. La posologia varia da preparato a preparato ed andrebbe espressa sempre in mg di oro metallo. Importante è saggiare la sensibilità individuale mediante la somministrazione preventiva di una dose saggio (pochi mg di oro); se la tolleranza è buona si prosegue iniettando ogni 5-7 giorni per via i.m. dosi crescenti del preparato (abituamente mg 5, 10, 20, 50 di oro) fino a raggiungere una dose totale che varia da 500 a 1000 mg secondo la risposta terapeutica e la tolleranza del preparato.

Data la lunga latenza dell'effetto terapeutico si può associare nelle prime settimane un farmaco antiflogistico o analgesico (acido acetil-salicilico, fenilbutazone, benzopiperilone, indometacin, acido mefenamico); l'associazione con gli steroidi cortisonici, invece, non è consigliata perché questi sembrano aumentare la tossicità dei sali d'oro. Malgrado alcuni AA. abbiano suggerito l'uso di una terapia di mantenimento (50 mg ogni 3 settimane per lungo tempo) è preferibile interrompere la somministrazione una volta conseguito il risultato e terminato il ciclo di cura. Se la crisoterapia è stata efficace e ben tollerata, si ripeteranno, invece, nuovi cicli di cura, con dosaggi complessivi lievemente minori, a distanza di 6-12 mesi l'uno dall'altro.

Effetti collaterali e controindicazioni. — Gli inconvenienti della crisoterapia sono assai numerosi e sono responsabili della scarsa diffusione che essa ha sempre avuto; in statistiche non

piú recenti era stato calcolato che 1 paziente su 4 andava incontro a qualche disturbo collaterale, 1 paziente su 30 presentava reazioni gravi, mentre in 1 caso su 200 il paziente moriva per complicanze inerenti al trattamento. Oggi le disponibilità di preparati meno tossici, la scelta dei pazienti, la pronta interruzione del trattamento ai primi segni di intolleranza e la possibilità di accelerare con mezzi farmacologici l'eliminazione di oro dall'organismo hanno diminuito la frequenza dei fenomeni di intolleranza: resta, comunque, il fatto che la crisoterapia è un trattamento che deve essere riservato a casi particolari e deve essere condotto sotto accurato controllo medico.

Costituiscono *controindicazioni alla crisoterapia* l'età avanzata, le cattive condizioni generali, le epatopatie e le nefropatie, le diatesi emorragiche, la presenza nell'anamnesi di manifestazioni allergiche o diipersensibilità ai medicinali, il lupus erythematosus sistemico, la colite ulcerosa, i trattamenti roentgenoterapici recenti; sembra, inoltre, che la tolleranza alla crisoterapia sia peggiore se la malattia ha esordito da piú di 10 anni.

Un intenso prurito cutaneo ed un sapore metallico della saliva sono i segni prodromici dell'intolleranza all'oro; le manifestazioni tossiche si presentano a carico della cute (da semplici manifestazioni eritematose alla grave dermatite esfoliativa), delle mucose (stomatite, faringite, tracheite, gastrite, colite, vaginite), del tubo digerente (anoressia, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali), del rene (proteinuria, microematuria, compromissione funzionale fino all'insufficienza renale), del fegato (fino alla necrosi subacuta) e del midollo osseo (anemia, agranulocitosi, piastrinopenia). Se, malgrado ogni accorgimento compaiono manifestazioni tossiche, oltre alla sospensione del trattamento, si devono somministrare preparati di dimercapto-propanolo (BAL; dosi singole di 50 mg per via i.m. da ripetere 4-6 volte al giorno nei primi 2 giorni, 2 volte al giorno per altri 5-7 giorni) o di penicillamina e ACTH o steroidi cortisonici (come abbiamo già precisato, l'associazione tra steroidi cortisonici e sali d'oro è, invece, sconsigliabile).

totale carico INAM

BROMAZOLO

A BASE DI DIBROMOTIROSINA
E 1-METIL-2-MERCAPTOIMIDAZOLO

*MORBO DI BASEDOW CLASSICO
GOZZO BASEDOWIFICATO
TIREOTOSSICOSI
TUMORI FUNZIONANTI DELLA TIROIDE*

Scatole di 5 fiale di 2 cc

BROMAZOLO-2 - Tubetti di 40 compresse di g 0,25

BROMAZOLO-5 - Tubetti di 15 compresse di g 0,40

Confezioni economiche per uso ospedaliero.

Scatole di 10 fiale di 2 cc.

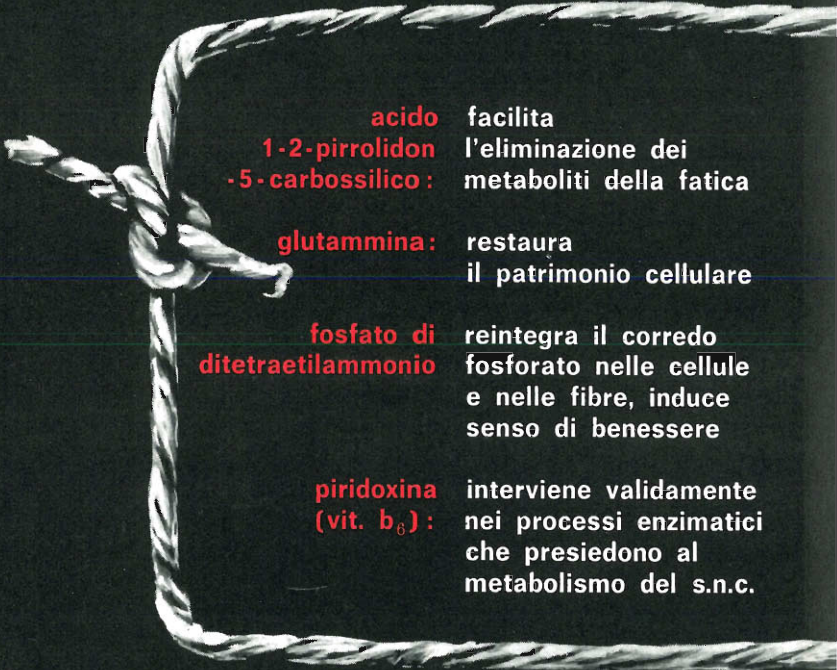
Scatole di 100 compresse di Bromazolo 2 e Bromazolo 5

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

FOSGLUTAMINA B₆

una riuscita associazione:

**LA FOSGLUTAMINA B₆
PROVEDE
AL METABOLISMO
DEL TESSUTO
NERVOSO
NEL RIPOSO
E NELLA FATICA**



**acido
1-2-pirrolidon
-5-carbossilico:** facilita
l'eliminazione dei
metaboliti della fatica

glutamina: restaura
il patrimonio cellulare

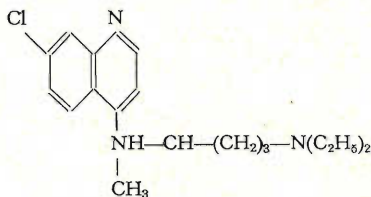
**fosfato di
ditetraetilammonio** reintegra il corredo
fosforato nelle cellule
e nelle fibre, induce
senso di benessere

**piridoxina
(vit. b₆):** interviene validamente
nei processi enzimatici
che presiedono al
metabolismo del s.n.c.

b) Derivati chinolinici

Nel 1952 Page osservò casualmente che la cloroquina, un derivato chinolinico ad azione antimalarica, era dotato di una singolare efficacia terapeutica nel lupus erythematosus, sia discorde che sistemico, e l'anno successivo Freedman e Bach fecero una constatazione analoga per l'artrite reumatoide. Da allora i derivati chinolinici sono stati utilizzati per numerosi altri tentativi terapeutici, spesso infruttuosi, ma talora sufficientemente positivi.

Chimica. — La cloroquina è un derivato chinolinico e precisamente la 7-cloro-4-(4-ditilamino-1-metil-butilamino-cloroquina; nel trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus erythematosus è stato impiegato anche il suo idrossi-derivato (idrossi-cloroquina).



Cloroquina

Meccanismo d'azione. — Le modalità con cui la cloroquina esercita il suo effetto terapeutico in alcune malattie reumatiche e del collagene (e che, evidentemente, non ha niente a che fare con la sua azione plasmodicida e con l'azione chinidino-simile sull'eccitabilità miocardica) non sono note. La cloroquina ha un'azione inibente sull'ATP e si lega ai gruppi sulfidrilici, ma si ignorano i rapporti tra questi effetti e l'azione terapeutica che essa esercita (è stato osservato che il fabbisogno tessutale in ATP è aumentato nell'artrite reumatoide). La cloro-

china sarebbe dotata anche di azione spasmolitica e questo giustificherebbe il suo effetto protettivo nei confronti dello spasmo bronchiale indotto dall'istamina o da una reazione anafilattica.

Indicazioni. — La cloroquina è efficace nell'artrite reumatoide e nel lupus erythematosus discoide, un po' meno nel lupus erythematosus disseminato. La cloroquina è anche efficace nella spondilite anchilopoietica, mentre è controindicata nell'artropatia psoriasica per la sua tendenza a favorire l'esfoliazione. Risultati terapeutici piú discutibili sono stati segnalati nell'asma bronchiale, nella sclerodermia, nella colite ulcerosa.

Modalità di somministrazione. — La cloroquina ed il suo idrossi-derivato si somministrano per os alla dose, rispettivamente, di cg 50 e di cg 40 (raramente piú elevata) nella fase di mantenimento; la somministrazione può essere prolungata per molti mesi o per 1-2 anni, ma è preferibile intervallarla ogni 6-8 mesi con alcune settimane di riposo. Poiché l'effetto terapeutico si manifesta con alcune settimane di latenza, si può associare inizialmente un farmaco antiflogistico-analgescico (acido acetil-salicilico, fenilbutazone, indometacin, ecc.). L'associazione con sali d'oro è concordemente sconsigliata; molti AA. sconsigliano anche l'associazione con fenilbutazone (dato che entrambi i farmaci avrebbero tendenza a provocare manifestazioni dermatologiche), che noi, invece, usiamo da molti anni con ottimi risultati e con un'incidenza di effetti collaterali veramente modesta.

Effetti collaterali e controindicazioni. — Sebbene sia descritta un'incidenza di effetto collaterali fino al 15-20 % dei casi, si tratta quasi sempre di disturbi di poco conto, tanto che la cloroquina si può considerare come uno dei farmaci antireumatici meglio tollerati. L'idrossi-cloroquina sembra meglio tollerata della cloroquina. Gli effetti collaterali interessano il tubo digerente (anoressia, nausea, gastralgie, talora vomito o diarrea), la cute (eruzioni purpuriche, dermatiti eczemiformi o lichenoidi), gli annessi cutanei (talora caduta parziale dei capelli, talora incanutimento in soggetti con capelli biondi o rossi), il sistema

nervoso (tremori, vertigini, cefalea, neuropatia periferica); casi di agranulocitosi sono stati descritti, ma sono eccezionali.

Le complicanze oculari hanno richiamato piú recentemente un certo allarme; abitualmente si tratta di disturbi dell'accomodamento con diplopia e di alterazioni corneali (spesso asintomatiche, talora accompagnate da ridotta sensibilità corneale o da comparsa di aloni intorno alle luci), facilmente reversibili con la sospensione del trattamento; una retinopatia degenerativa piú grave, di solito irreversibile, compare nello 0.5-1‰ dei casi, in genere dopo somministrazioni molto prolungate; sembra che una riduzione del campo visivo (che va controllato periodicamente nel corso della terapia) sia la prima manifestazione della retinopatia.

4) TERAPIA IMMUNO-SOPPRESSIVA

La *terapia immuno-soppressiva* si prefigge la soppressione farmacologica delle reazioni immunitarie. I farmaci che si utilizzano a questo scopo sono i farmaci antiproliferativi, impiegati abitualmente per il trattamento delle emolinfoblastosi e cioè: gli alchilanti, gli antimetaboliti ed un gruppo di farmaci diversi (Fasc. 6, pag. 1109). Quelli impiegati piú largamente a scopo immuno-soppressore sono: tra gli alchilanti il *clorambucil* e la *ciclofosfamida* (è stata pressochè abbandonata la mecloretamina, con la quale furono compiuti i primi tentativi di terapia immuno-soppressiva); tra gli antimetaboliti un antifolico (*l'ametopterin*), ma soprattutto le antipurine, cioè la *6-tio-guanina*, la *6-mercapto-purina* ed un derivato di quet'ultima, l'*azatioprina*, che non è utilizzato come antiblastico, mentre è considerato il farmaco immuno-soppressore di elezione; tra i farmaci vari l'*actinomicina D*.

Nell'ambito della terapia immuno-soppressiva, intesa in senso piú largo, si devono considerare anche il *siero anti-linfocitario*, impiegato finora solo nella terapia anti-rigetto dei trapianti (vedi pag. 2055) e la *timectomia*, che è stata praticata

sporadicamente sia per prevenire la reazione di rigetto, sia in malattie diverse su base auto-immune, ma che non è uscita ancora dall'ambito della terapia sperimentale.

Meccanismo d'azione. — I farmaci anti-proliferativi esercitano un'azione generale nei confronti di tutte le cellule a ritmo di moltiplicazione rapido, che permette loro di avere un'azione antiblastica e di frenare lo sviluppo delle linee cellulari che intervengono nei processi immunitari, fundamentalmente i linfociti e le plasmacellule. In realtà il meccanismo d'azione di questi farmaci è piú complesso e non ancora del tutto chiarito. Essi bloccano la produzione di anticorpi circolanti, inibiscono le reazioni del tipo ipersensibilità ritardata (del tipo, cioè, della reazione della tuberculina), ritardano la reazione di rigetto degli omotrapianti. Nei confronti degli anticorpi umorali, l'effetto inibitore degli immuno-soppressori si esplica sia sulla risposta di tipo primario, che su quella di tipo secondario o anamnastico, anche se nel secondo caso l'effetto è meno completo.

La differenza, invece, è netta per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità ritardata; nei confronti della reazione di rigetto accelerato alla reintroduzione di un trapianto non compatibile (cosiddetto « secondo set ») l'efficacia dei farmaci immuno-soppressori è quasi nulla, mentre il siero anti-linfocitario ha un'azione inibitrice assai spiccata anche nei confronti di questa reazione. Ciò significherebbe che i farmaci immuno-soppressori sono meno attivi nei confronti di una immunizzazione pre-esistente alla loro somministrazione; l'esistenza di linfociti « a vita lunga », portatori della memoria immunologica e il cui ritmo di riproduzione è assai piú lento, spiega probabilmente questi fatti, tanto piú che è stato osservato sperimentalmente che molti di questi farmaci (ciclofosfamide, 6-mercaptopurina, actinomicina D, prednisona) sono inattivi su questi linfociti « a vita lunga ».

L'azione dei farmaci immuno-soppressori, comunque, si esercita a livello della produzione degli anticorpi, « in vitro » essi non hanno alcun effetto inibitore sulla reazione antigene-

anticorpo. Anche il loro effetto antiflogistico è con ogni verosimiglianza indiretto e si esplica quando il processo infiammatorio è determinato dalle lesioni cellulari indotte da un conflitto antigene-anticorpo; un'azione antiflogistica diretta, peraltro, è stata invocata da alcuni AA. per spiegare il miglioramento che si può osservare in malattie auto-immuni trattate con antimetaboliti in assenza di depressione midollare.

Indicazioni. — È difficile formulare con esattezza le indicazioni della terapia immuno-soppressiva; siamo, infatti, in una fase nella quale essa viene tentata in tutte quelle condizioni morbose, alla cui base c'è o si presume esserci una reattività immunitaria abnorme. È troppo presto per dire quante e quali di queste indicazioni rimarranno e quali sono i rapporti fra la terapia immuno-soppressiva e quella antiflogistica, steroidea o non, delle stesse condizioni morbose (accenneremo a questo problema illustrando la terapia delle singole malattie disreattive). In linea di principio e per attenersi ad una saggia prudenza, si deve affermare che la terapia immuno-soppressiva, che comporta inconvenienti e rischi non trascurabili, è da riservare a quei casi nei quali la terapia antiflogistica è inefficace o controindicata o si è instaurata una resistenza o un'intolleranza ad essa.

Le indicazioni per le quali si è raccolta maggiore esperienza comprendono: l'artrite reumatoide, il lupus erythematosus sistemico (i risultati sembrano meno favorevoli nelle altre collagenopatie), le anemie emolitiche auto-immuni cortico-resistenti soprattutto quelle da anticorpi freddi), alcune leuco- e piastrinopenie su base autoimmune (si tenga presente, a questo proposito, che i farmaci immuno-soppressori determinano per sé leuco- e piastrinopenia), alcuni casi di sindrome nefrosica, l'epatite lupoide; la tiroidite di Hashimoto, la colite ulcerosa, l'asma bronchiale e la sclerosi a placche rappresentano già indicazioni più discutibili.

Modalità di somministrazione. — In pratica tutti gli immuno-soppressori attualmente in uso sono somministrabili per os. La posologia giornaliera media è di mg/kg 0.1-0.2 per il cloram-

bucil, 0.2-0.4 per l'ametopterina, 0.5-1.5 per la 6-tio-guanina, 1,3 per la ciclofosfamide, 1.5-2.5 per la 6-mercapto-purina, 2-4 per l'azatioprina. Abitualmente i cicli terapeutici vanno da 3-4 settimane a 3 e piú mesi, ma in alcuni casi (ad es. per evitare le reazioni di rigetto) il trattamento deve avere una durata indefinita; è impossibile, comunque, dare un criterio generale: la condotta del trattamento varia nelle diverse malattie, per i singoli farmaci, secondo la risposta terapeutica e la tolleranza, e si basa largamente sull'esperienza personale che il medico ha fatto in casi precedenti.

Effetti collaterali e controindicazioni. — Le controindicazioni piú importanti sono rappresentate dall'insufficienza renale, dall'insufficienza epatica e dalla gravidanza. Gli effetti collaterali sono vari per i singoli farmaci; tra quelli piú costanti sono quelli ematologici (leuco- e piastrinopenia, meno frequentemente anemia), legati al danno midollare e quelli gastro-enterici (nausea vomito, disturbi dell'assorbimento intestinale e dell'alvo), legati ad una enteropatia arigerativa (le cellule della mucosa gastro-enterica vanno incontro ad un rinnovamento assai rapido, che viene inibito dai farmaci antiproliferativi). I rischi maggiori sono costituiti, peraltro, dall'aplasia midollare e dalle infezioni microbiche o virali; la prevenzione di queste ultime richiede rigorose norme igieniche ed una chemio-antibiotico-profilassi.

5) FARMACI ANTISTAMINICI

Chimica. — Nel 1937 Bovet e Staub scoprirono che la ti-mossietildietilamina o 929F antagonizzava molti effetti istaminici e proteggeva la cavia nei confronti di dosi letali di istamina. Da allora sono stati sintetizzati molti altri farmaci antistaminici; in tutti è riconoscibile un gruppo attivo fondamentale, costituito da una *etilamina sostituita* ($R_1R_2N-CH_2-CH_2-X$); X può essere rappresentato da un atomo di ossigeno (*etanola-*

mine, composti che contengono, pertanto, una funzione eterea), azoto (*etilendiamine*) o carbonio (*alchilamine*); in alcuni casi la catena etilaminica è mascherata in una struttura ciclica (piperidina, piperazina, imidazolina, ecc.). Nella Tab. 6 (pag. 1936) è riportata la struttura chimica degli antistaminici di uso piú comune.

Meccanismo d'azione. — Gli antistaminici non prevengono la liberazione di istamina, né inattivano l'istamina liberata, ma, secondo l'ipotesi accettata piú largamente, inibiscono gli effetti istaminici bloccandone i recettori cellulari, cioè con un meccanismo di *antagonismo competitivo*; anche l'istamina, infatti, contiene un gruppo etilaminico: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$. Sperimentalmente questi farmaci sono capaci di neutralizzare molti effetti istaminici (azione broncocostrittrice, azione vasodilatatrice, aumento della permeabilità capillare), anche se non tutti (non è inibita, ad es., l'azione stimolante la secrezione gastrica, mentre lo è quella stimolante la secrezione salivare). L'efficacia è minore quando si tratta di neutralizzare l'istamina liberata « in vivo » per effetto della reazione antigene-anticorpo; ad es., l'effetto broncodilatatore è maggiore nell'asma sperimentale da istamina che non nell'asma ottenuta somministrando un allergene ad un animale sensibilizzato. Ciò può significare che gli antistaminici sono meno efficaci se l'istamina viene liberata a contatto diretto con i recettori cellulari oppure che l'istamina non è l'unico o il principale mediatore delle reazioni allergiche.

Gli antistaminici possiedono altri effetti farmacologici, verosimilmente non correlati con il loro antagonismo verso l'istamina. Il principale è l'*effetto depressore sul S. N. C.*, in parte di tipo corticale, in parte a sede inferiore, forse a livello della sostanza reticolare bulbo-mesencefalica; esso si manifesta con sonnolenza, sedazione della nausea e del vomito (soprattutto se dovuti a cinetosi), riduzione dei movimenti parkinsoniani ed è stato messo in rapporto con un *antagonismo verso l'acetilcolina* a livello del S.N.C. Alcuni antistaminici possiedono, effettivamente, una certa *azione parasimpaticolitica*; altri possiedono

TAB. 6. — *Struttura chimica degli antistamini di uso piú comune*a) *derivati etanolaminici*

	N — CH ₂ — CH ₂ — O	
	$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{l} \\ \diagdown \end{array}$
<i>difenidramina</i>	metil metil	fenil—CH—fenil
ISTAFENE	metil metil	p.ossifenil—CH—fenil
<i>carbinoxamina</i>	metil metil	2-piridil—CH—p.clorofenil
<i>doxilamina</i>	metil metil	2-piridil—C(CH ₃)—fenil
XAMETINA	metil metil	

b) *derivati etilendiaminici*

	N — CH ₂ — CH ₂ — N	
	$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$
<i>metafenilene</i>	metil metil	fenil 2-tenil-metil
<i>tripellenamina</i>	metil metil	2-piridil benzil
<i>pirilamina</i>	metil metil	2-piridil p.metossibenil
SYNOPEN	metil metil	2-piridil p.clorobenil
HIBERNON	metil metil	2-piridil p.bromobenil
<i>metapirilene</i>	metil metil	2-piridil 2-tenil-metil
<i>clorotenilpiramina</i>	metil metil	2-piridil 5-cloro-tenil
<i>tonzilamina</i>	metil metil	2-pirimidil p.metossibenil
<i>rutergan</i>	metil metil	(fenotiazina)
<i>prometazina</i> (1)	metil metil	(fenotiazina)
DONERGAN	metil metil	(dietilmalonilurea)

(1) la catena principale è metil-sostituita: =N—CH(CH₃)—CH₂—N=

(2) la catena principale è metil sostituita: =N—CH(CH₃)—CH₂—CH₂—

(3) la catena principale è insatura: =N—CH₂—CH=C=

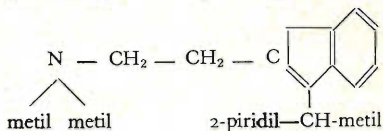
NOTA. — per ogni antistaminico è riportata la denominazione chimica abbreviata di uso comune (in corsivo), o, se questa manca, quella del preparato del commercio che lo contiene (in maiuscoletto); i gruppi sostituenti tra parentesi corrispondono a strutture cicliche, nelle quali è compreso l'atomo di N della catena principale.

segue: TAB. 6

c) derivati alchilaminici

	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{metil} \quad \text{metil} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{2-piridil} \quad \text{fenil} \end{array}$
<i>feniramina</i>	metil metil	2-piridil fenil
<i>clorfeniramina</i>	metil metil	2-piridil p.clorofenil
<i>bromofeniramina</i>	metil metil	2-piridil p.bromofenil
PRAMIN	metil metil	fenil benzil
<i>trimeprazina</i> (2)	metil metil	fenil N-fenotiaziona
<i>pirrobutamina</i> (3)	(pirrolidina)	H p.clorobenzil
<i>triprolidina</i> (3)	(pirrolidina)	2-piridil p.metossifenil

dimetindene



d) derivati piperidinici

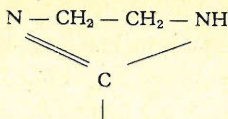
	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	
SOVENTOL	metil	fenil—N-benzil
<i>tenalidina</i>	metil	fenil—N-2-tenil-metil
<i>defenilpiralina</i>	metil	fenil—O-benzil

e) derivati piperazinici

	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	
<i>ciclizina</i>	metil	fenil—CH-fenil
<i>clorciclizina</i>	metil	fenil—CH-p.clorofenil
<i>meclizina</i>	m. metil-benzil	fenil—CH-p.clorofenil
<i>cinnarizina</i>	cinnamil	fenil—CH-fenil

segue: TAB. 6

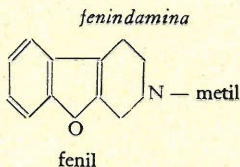
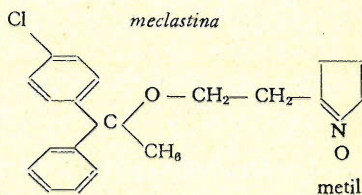
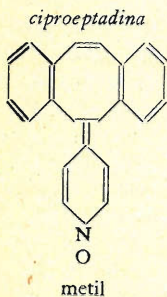
f) derivati imidazolinici



antazolina
ANTADRIL

fenil-benzilamino-metil
benzidril-metil-etero

g) altri derivati



anche un'azione anestetica locale, alla quale è stata riferito, almeno in parte, l'effetto chinidino-simile sull'eccitabilità miocardica, presente in alcuni di questi composti.

Differenze tra i singoli antistaminici. Nella letteratura le ricerche comparative dirette non sono numerose, né quelle farmacologiche sono sempre applicabili alla clinica; onde riferiremo solo pochi dati a carattere orientativo. Le differenze riguardano fondamentalmente l'entità dell'azione sedativa cen-

trale, che può essere marcata (prometazina, difenidramina ed il suo 8-cloroteofillinato o dimenidrinato, doxilamina), moderata (tripellenamina, pirilamina, metapirilene, feniramina, trimeprazina, ciproeptadina) o lieve (carbinoxamina, metafenilene, tonzilamina, clorfeniramina, bromofeniramina, pirrobutamina, derivati piperazिनici, antazolina, meclastina); la fenindamina (un antistaminico non piú in commercio in Italia) avrebbe, piuttosto, un modico effetto stimolante.

Alcuni antistaminici (prometazina, pirrobutamina, clorciclizina) hanno una'zione relativamente prolungata. La difenidramina, il dimenidrinato, i derivati piperazिनici e la prometazina sono particolarmente efficaci come anti-cinetosici, La difenidramina e la prometazina hanno anche una discreta azione parasimpaticolitica, la pirilamina e la prometazina una certa azione anestetica locale, la difenidramina e la pirilamina un effetto chinidino-simile sull'eccitabilità miocardica. La ciproeptadina stimola in modo singolare il senso dell'appetito.

Indicazioni. — Gli antistaminici sono stati sperimentati in tutte quelle condizioni per le quali è stata prospettata una patogenesi allergica, ma buoni risultati si ottengono solo in quelle che si instaurano con un meccanismo istaminico, soprattutto quando prevalgono le manifestazioni di tipo essudativo, come nell'*orticaria* e nella *rinite vasomotoria*. Di solito rispondono bene al trattamento anche gli *edemi angioneurotici*, alcune *dermatosi allergiche*, la *febbre da fieno*, le *punture da insetti*; le *dermatiti atopiche* e le *dermatiti da contatto*, pur rispondendo bene al trattamento antistaminico, si giovano maggiormente del trattamento locale con steroidi cortisonici; il *prurito*, sia localizzato (anale, vulvare, scrotale) che diffuso, e le *dermatiti pruriginose* risentono anche dell'effetto anestetico locale degli antistaminici. Le *allergie da medicinali*, la *cefalea istaminica*, la *rinite vasomotoria cronica* risentono in misura minore del trattamento; nella *malattia da siero* scompaiono le manifestazioni urticarioidi ed edematose, ma sono poco influenzate quelle articolari. Nell'*asma bronchiale allergico* l'effetto della terapia antistaminica

è modesto, nella *bronchite asmatica* è praticamente nullo; in ogni caso la terapia può essere utile profilatticamente per ridurre la frequenza degli attacchi, ma non riduce il broncospasmo durante gli accessi. Nell'*edema laringeo* e nello *shock anafilattico* si deve ricorrere all'adrenalina ed ai cortisonici, non agli antistaminici.

Un'altra indicazione degli antistaminici (soprattutto di alcuni di essi: dimenidrinato, ciclizina, meclizina), è rappresentata dal *vomito, da cinetosi*; nel vomito gravidico ed in quello da radiazioni, invece, sono più efficaci i derivati fenotiazinici. L'azione anticinetosica è soprattutto profilattica ed il farmaco deve essere preso almeno 30 min prima dell'esposizione al movimento.

Un'indicazione molto diffusa degli antistaminici (anche se la loro reale efficacia è tutt'altro che documentata) è costituita dalla *coriza o raffreddore comune* e dalla rinite che fa parte della sindrome influenzale; l'effetto soprattutto abortivo e legato sia all'abolizione della componente allergica, quando sia presente, che alla riduzione della rinorrea per l'azione parasimpaticolitica, che molti antistaminici sono in grado di esplicare. In alcuni preparati del commercio gli antistaminici sono associati ad amine simpaticomimetiche ad azione vasocostrittrice, che hanno anche il vantaggio di neutralizzare, mediante la loro azione stimolante centrale, la sonnolenza provocata dagli antistaminici.

Un'applicazione di un certo interesse pratico è l'*azione anti-shock* (ad es., nel brivido post-trasfusionale), per la quale si dimostra utile l'associazione degli antistaminici (più spesso della prometazina) con altri farmaci: analgesici, neuroplegici, adrenalina, un'associazione del genere (« cocktail litico ») viene utilizzata in anesthesiologia per indurre la cosiddetta *ibernazione artificiale*. Di interesse più teorico che pratico sono, invece, l'impiego degli antistaminici nel tremore parkinsoniano e quello come anti-fibrillanti. La ciproeptadina, che come abbiamo ricordato, è un efficace stimolante del senso dell'appetito, viene utilizzata con un certo successo in alcune *anoressie*.

Modalità di somministrazione. — Per la maggior parte delle loro indicazioni gli antistaminici vengono somministrati per via orale. La posologia singola media, che deve essere ripetuta

3-4 volte al giorno, è di mg 100 per l'antazolina, mg 50 per il dimenidrinato, l'istafene, il metafenilene, il soventol, la ciclizina e la clorciclizina, mg 25-50 per la difenidramina, la tripelennamina, la pirilamina, la clorotenilpiramina, mg 25 per il synopen, la feniramina, la meclizina, mg 12.5-25 per la doxilamina e la pirrobutamina, mg 5 per la difenilpiralina, mg 4 per la carbinoxamina, la clorfeniramina, la bromofeniramina, la ciproptadina, mg 2.5 per la trimeprazina, la triprolidina, la difenilpiralina, mg 2 per la d.clorfeniramina, mg 1 per il dimetindene, il pramin, la meclastina. Alcuni preparati del commercio (clorfeniramina e d.clorfeniramina) sono in capsule ad assorbimento ritardato.

Per via parenterale (i.m. o e.v., diluendo con sol. fisiologica ed iniettando molto lentamente) l'azione è piú pronta e marcata e la posologia è generalmente minore.

Effetti collaterali. — La tossicità degli antistaminici è assai scarsa e, a parte qualche disturbo a carico del tubo digerente (anoressia, nausea, dolori epigastrici, diarrea), l'unico effetto collaterale di importanza pratica è la *sonnolenza*, talora spiccata, che segue alla loro somministrazione; vi sono variazioni notevoli non solo nell'entità dell'effetto sedativo dei singoli antistaminici (vedi un paragrafo precedente), ma anche nella risposta individuale. Da un punto di vista pratico ne consegue l'opportunità di somministrare gli antistaminici, se possibile, alla sera; un'importante avvertenza per l'ammalato è quella di non guidare l'automobile nel corso del trattamento. Esistono in commercio dei preparati nei quali per ovviare a questo inconveniente (che talora è veramente preoccupante) ad un antistaminico viene associato uno stimolante centrale.

Per quanto possa apparire paradossale, gli antistaminici non fanno eccezione alla regola che i farmaci possono provocare *reazioni di ipersensibilità*, peraltro, nel loro caso, molto rare e conseguenti, abitualmente, al loro impiego topico.

6) TERAPIA DESENSIBILIZZANTE SPECIFICA
E ASPECIFICA (O ISTAMINOTERAPIA)

La *terapia desensibilizzante specifica*, introdotta da Noon nel 1911, viene utilizzata nel trattamento delle malattie allergiche e consiste nella somministrazione a dosi progressivamente crescenti dell'allergene specifico. Il *meccanismo d'azione* è praticamente sconosciuto; a rigor di termini non si tratta di una vera desensibilizzazione, in quanto rimangono inalterati la sensibilità cutanea ed il tasso di anticorpi circolanti; nei casi favorevoli, tuttavia, il trattamento determina la diminuzione della sensibilità clinica del paz. verso l'allergene, come per una sorta di assuefazione.

segue: TAB.

Indicazioni. — Le indicazioni della terapia desensibilizzante specifica sono estremamente limitate e sono rappresentate da alcune malattie allergiche in senso stretto. Risultati positivi si ottengono in alcuni casi di allergia da inalazione (febbre da fieno, rari casi di asma bronchiale, non la bronchite asmatica, in cui questa terapia è sempre inefficace), mentre nelle forme di allergia da ingestione o da iniezione, cioè di allergia da alimenti e da medicamenti (orticaria, edema di Quincke, reazioni cutanee da medicamenti) i risultati sono meno favorevoli. In linea di massima il risultato terapeutico o è decisamente positivo (evenienza assai rara) o del tutto nullo (evenienza abituale). Nel caso abbastanza frequente di pazienti che alle prove cutanee dimostrano una sensibilizzazione a più di un allergene (per sensibilizzazioni multiple o per risposte parallergiche), è possibile preparare dei vaccini misti, ma i risultati pratici sono sempre negativi.

Con le dovute eccezioni, si può dire che i risultati della terapia desensibilizzante specifica possono essere favorevoli quando si tratta di allergeni inconsueti o poco diffusi, mentre sono di solito nulli quando viene dimostrata una sensibilizzazione ad allergeni mal definiti e quasi ubiquitari (polveri, laniccio, forfora, piume, ecc.).

Modalità di esecuzione. — L'esecuzione della terapia desensibilizzante specifica presuppone l'identificazione dell'allergene, che è possibile in qualche caso con un'accurata indagine anamnestica (occasioni od ambienti in cui sogliono manifestarsi i sintomi della malattia), ma più spesso con intradermoreazioni o cuti-reazioni eseguite con piccole quantità degli allergeni più comuni. All'inoculazione di un allergene verso il quale è sensibilizzato l'organismo reagisce con una manifestazione eritemato-pomfoide locale ben evidente. Una volta identificato l'allergene, si procede all'allestimento del vaccino corrispondente; generalmente se ne incarica l'Istituto che ha eseguito le ricerche diagnostiche o che prepara gli allergeni. Il vaccino è costituito da una serie di soluzioni di allergene a concentrazioni scalari che variano secondo la natura dell'allergene (le soluzioni più diluite possono arrivare a 1:10.000.000).

Il trattamento consiste in una serie di iniezioni di dosi progressivamente crescenti dell'allergene (abituamente le iniezioni sono 30: le prime 25 in dosi crescenti in progressione aritmetica, ripetendo per 5 volte la dose massima); le iniezioni possono essere eseguite per via sottocutanea (è il metodo più efficace) o intradermica e l'intervallo tra le singole iniezioni è inizialmente di 2-3 giorni e, per le dosi più elevate, di 4-7 giorni. Al termine del ciclo, se questo è stato efficace, si può ricorrere ad una iniezione di mantenimento 1-2 volte al mese per lungo tempo o praticare un nuovo ciclo a distanza di un anno o più. Se l'allergene è rappresentato da un alimento si può ricorrere alla desensibilizzazione per via orale (ingestione quotidiana di dosi progressivamente crescenti, iniziando da dosi minime), ma i risultati sono molto aleatori.

Effetti collaterali. — Se la dose iniettata è troppo elevata o se la dose viene aumentata troppo rapidamente si possono avere reazioni dovute all'azione locale dell'allergene (edema, eritema, prurito). Il passaggio accidentale in circolo dell'allergene iniettato può provocare reazioni « a focolaio » in organi o tessuti

diversi o manifestazioni sistemiche a tipo shock anafilattico, per la verità piuttosto rare.

Un breve cenno merita anche la *terapia desensibilizzante aspecifica* o *istaminoterapia*, attuata sempre piú raramente; essa si prefigge di desensibilizzare l'organismo verso l'istamina mediante iniezioni intradermiche di dosi progressivamente crescenti di questa sostanza (da 0.01 a 100 e piú gamma, di solito in 25 iniezioni a giorni alterni per via sottocutanea) e si basa sulla constatazione che nell'animale la somministrazione ripetuta di istamina diminuisce la sensibilità verso l'istamina stessa e verso i fenomeni anafilattici. Risultati occasionalmente soddisfacenti si possono ottenere nell'emicrania, nella rinite vasomotoria, in alcune sindromi di Ménière ed in alcuni casi di eczema (tutte condizioni morbose la cui natura allergica è assai discutibile), mentre nelle vere malattie allergiche (asma bronchiale, febbre da fieno, orticaria) i benefici sono praticamente nulli.

7) PROTEINOTERAPIA ASPECIFICA

La *proteinoterapia aspecifica* ha esclusivamente un'importanza storica, essendo attualmente ingiustificato il suo impiego.

La denominazione trae origine dal fatto che le varie modalità con cui si può praticare questo trattamento hanno in comune l'introduzione nell'organismo di proteine eterologhe. Le principali di queste modalità sono, o meglio erano, le seguenti.

a) *Proteinoterapia*: si pratica iniettando per via i.m. sostanze proteiche di varia origine integre o parzialmente denaturate (siero normale di cavallo, latte sterilizzato, caseina, ecc.).

b) *Piretoterapia*: si pratica provocando una reazione febbrile mediante iniezione e.v. di un vaccino aspecifico (vaccino anti-piogeno polivalente, antitifico, antibrucellare o il cosiddetto neurovaccino, una brodcultura diluita e filtrata di b. piocia-

neo, b. prodigioso e stafilococco aureo) o di pirogeni di origine batterica, altamente purificati (pyrexal, lipopolisaccaride di *Salmonella abortus equi*, attivo alla dose di 0.2 gamma; non reperibile in Italia). Un aspetto particolare della pireto-terapia è la *malarioterapia*, che consiste nel provocare (mediante iniezione di sangue prelevato da un ammalato all'inizio di un accesso o mediante zanzare allevate in laboratorio) una infezione da *Plasmodium vivax* (terzana) o da *Plasmodium malariae* (quartana); la chemioterapia antimalarica sarà iniziata dopo una decina di accessi febbrili.

c) *Colloidoterapia*: si pratica iniettando i.m. metalli allo stato colloidale (argento, zolfo), capaci di eterogeneizzare le proteine e di provocare spesso una reazione febbrile.

d) *Autoemo- ed autosieroterapia*: consiste nella iniezione i.m. di 5-10 cc di sangue prelevato dalla vena dello stesso paziente del relativo siero, ottenuto dalla retrazione del coagulo mantenuto in condizioni di asepsi.

e) *Ascesso da fissazione*: si provoca un'inflammatione locale asettica mediante iniezione i.m. di sostanze chimiche irritanti (trementina).

Meccanismo d'azione ed indicazioni. — Si riteneva in passato che il meccanismo e lo scopo della proteinoterapia aspecifica fossero fundamentalmente quelli di esercitare un'azione di stimolo sulle difese immunitarie, forse attraverso uno squilibrio colloidale plasmatico e successivamente cellulare (azione colloidoclasica secondo Widal) o attraverso un'attivazione del sistema reticolo-istiocitario. Di qui la sua indicazione elettiva nelle infezioni croniche e torpide per provocare una specie di « crisi » risolutiva; ad es. l'indicazione classica della malarioterapia nella neurosifilide. In questo senso la proteinoterapia aspecifica avrebbe uno scopo sostanzialmente contrario a quello della terapia antireattiva. In realtà è possibile che, agendo a guisa di « stress », la proteinoterapia aspecifica eserciti anche una stimolazione ipofiso-surrenale e, in definitiva, un effetto antireattivo.

La proteinoterapia aspecifica, infatti, era utilizzata largamente anche nel trattamento delle affezioni reumatiche croniche; i benefici, talora non disprezzabili, che se ne ottenevano non possono essere ascritti evidentemente alla « riattivazione » di una infezione cronica, ma ad un vero e proprio effetto antireattivo. Ricordiamo anche che poco piú di una decina di anni fa la malarioterapia fu utilizzata, per la verità con scarso successo, nel trattamento della sindrome nefrosica « genuina ». La proteinoterapia aspecifica ha perduto oggi quasi tutta la sua importanza, essendo largamente superata, da un lato, dall'avvento della terapia antibiotica e, dall'altro, da quello della terapia antiflogistica-antireattiva, steroidea o non.

La piretoterapia determina una spiccata attivazione della fibrinolisi endogena; onde è stata e viene ancora utilizzata nel trattamento delle trombosi (soprattutto di quelle venose, perché nelle trombosi arteriose è rischioso provocare un'iperpiressia con le conseguenze emodinamiche e metaboliche che questo comporta).

Modalità di esecuzione, effetti collaterali e controindicazioni. — I trattamenti che comportano una reazione febbrile (vaccinoterapia aspecifica, malarioterapia, colloidoterapia) consistono in una decina di accessi febbrili da provocare ogni 3-4 giorni; quelli che non la determinano o ne provocano una modesta (proteinoterapia, autoemoterapia) possono essere piú prolungati e le iniezioni si possono praticare anche quotidianamente o a giorni alterni.

Le varie modalità con cui può essere attuata la proteinoterapia aspecifica comportano, in grado maggiore o minore, una riacutizzazione del quadro morboso ed una reazione generale anche molto intensa; questi trattamenti, pertanto, sono controindicati nei soggetti anziani, defedati o con malattie cardiovascolari, epatiche o renali. Molta cautela deve essere osservata negli allergopatici, che possono avere reazioni abnormemente pericolose o in soggetti con focolai tubercolari o altri focolai infettivi latenti.

8) ALTRI FARMACI ANTIREATTIVI

Prima di concludere il capitolo sui farmaci antireattivi è necessario illustrare l'azione di alcuni farmaci, che non si possono far rientrare in nessuno dei gruppi già considerati e che sono stati o sono utilizzati nel trattamento di alcune malattie disreattive, limitandoci, naturalmente, a quelli che, per la loro diffusione, hanno un reale interesse. La loro azione, in genere, è solo sintomatica.

Sali di calcio. — I *sali di calcio* sono stati o sono, tuttora, impiegati largamente nel trattamento delle malattie allergiche. La loro azione è fondamentalmente antiessudativa ed antiedemigena ed è dovuta ad una diminuzione della permeabilità capillare, esaltata abnormemente in molte malattie allergiche e responsabile, ad es., dell'emoconcentrazione delle reazioni anafilattiche o della formazione di pomfi. In certi casi può essere utile anche la azione sedativa sul S.N.C., mentre è inverosimile che la loro utilità derivi dalla correzione dell'ipocalcemia, che è stata osservata durante lo shock anafilattico o dopo gravi crisi asmatiche. L'efficacia terapeutica dei sali di calcio, comunque, è minima ed il loro impiego, sia pure in veste di farmaci coadiuvanti, non appare ulteriormente giustificato. La somministrazione avviene per via endovenosa (iniezione lenta di 10 cc di una sol. 10 % di un sale solubile ed ionizzabile di calcio: cloruro, gluconato, levulinato, bromuro, ecc.).

Tripsina. — La *tripsina* e la *chimotripsina* vengono utilizzate come farmaci antiflogistici sintomatici; la loro azione, verosimilmente, non è rivolta ad inibire la reattività infiammatoria, ma semplicemente a correggere alcuni sintomi, che possono essere molesti per l'ammalato. La tripsina e la chimo-tripsina, infatti, hanno un'azione antiedema, legata probabilmente, più che ad un effetto sulla permeabilità capillare, alla digestione enzimatica dell'essudato e dei prodotti che residuano dalla di-

struzione tessutale ed alla conseguente facilitazione del riassorbimento del liquido di edema. La tripsina e la chimotripsina faciliterebbero i processi di cicatrizzazione, probabilmente con un meccanismo analogo, cioè liberando la ferita da tutti i prodotti della necrosi tessutale, che possono ostacolare la chiusura della ferita. Le indicazioni della tripsina e della chimotripsina sono rappresentate, pertanto, non dalle malattie disreattive, ma dai processi infiammatori torpidi o cronici (annessiti, prostatiti, bronchiti, ecc.) o dalle manifestazioni infiammatorie troppo vistose (edema tromboflebitico, ecc.). La somministrazione per via i.m. può dar luogo a reazioni, anche gravi, se il preparato non è perfettamente purificato; per questo motivo, è preferibile usare, se possibile la somministrazione per via locale (pomate, aerosol).

Eparina. — L'*eparina*, tra le sue molteplici azioni (anticoagulante, chiarificante, vasodilatatrice, ecc.), esercita una certa attività antiflogistica e, forse, soprattutto anti-immunitaria. L'azione antiflogistica sarebbe riferibile, fundamentalmente, ad un effetto anti-jaluronidasico e, quindi, ad una riduzione della permeabilità capillare e tessutale; forse anche ad una stimolazione ipofiso-surrenale. L'*eparina* è stata sperimentata nel trattamento di varie malattie reumatiche e dell'attacco acuto di gotta, con risultati, peraltro, modesti. L'azione anti-immunitaria dell'*eparina* sarebbe legata fundamentalmente ad un effetto inibitore sulla reazione antigene-anticorpo ed in particolare ad un'attività anti-complementare. A questa azione si possono riferire i tentativi terapeutici compiuti con l'*eparina* nella sindrome nefrosica e, con risultati più consistenti, nelle anemie emolitiche auto-immuni.

A conclusione di questa nostra rapida rassegna riportiamo in modo schematico nella Tab. 7, pag. 1949, le attività comparative (la comparazione, peraltro, non è agevole quando mancano riferimenti precisi nella letteratura) dei farmaci antiflogistici-antireattivi illustrati in questo capitolo.

PREPARATI DEL COMMERCIO

CORTISONICI

Preparati per os o iniettabili

Cortisone.

ADRESON ORGANON *Ravasini* (acetato) — Flac. 10 cc (25 mg/cc) i.m. (sosp. acquosa).

CORTONE ACETATO *Merck* — 20 compr. 25 mg; flac. 20 cc (25 mg/cc) i.m. (sosp. acquosa).

SOLU-CORTISONE *Vister* — 6 ff 50 mg i.m. (liposolubilizzato).

Idrocortisone o cortisolo.

CORTRIL *Pfizer* (acetato) — flac. 5 cc (25 mg/cc) in loco e i. art.

HYDROCORTONE ACETATO *Merck* — flac. 5 cc (25 mg/cc) in loco e i. art.

IDROCORTISONE ROUSSELL *Maestretti* (acetato) — 1 ff 25 mg in loco e i. art.

FLEBOCORTID *Richter* (emisuccinato) — 3 ff 25 mg, 1 ff 100 mg i.m., e.v. e in loco (liofilizzate).

SOLU-CORTEF *Upjohn* (emisuccinato) — flac. 2 cc (50 mg/cc) i.m., e.v. e in loco.

Prednisone.

ANCORTONE *Merck* — 10 compr. 5 mg.

DELTACORTENE *Lepetit* — 10 compr. 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 25 mg; 20 compr. 5 mg; 10 caps. (microgranuli) 4 mg.

DELTA-PRENOVIS *Vister*. — 20 compr. 5 mg; 6 ff 15 mg i.m. (liposolubilizzato).

DI ADRENON *Organon Ravasini* — 10 compr. 5 mg.

ULTRACORTEN *Ciba* — 20 compr. 5 mg.

GLYCOCORTIDE *Richter* — 10 compr. 5 mg (con 10 mg di metilandrosten-diolo).

Prednisolone.

DELTACORTENOLO *Lepetit* — flac. 5 cc (25 mg/cc), 1 ff 25 e 50 mg (liofilizzate) iniettabile per ogni via.

DELTACORTRIL *Pfizer* — 10 compr. 5 mg.

DELTIDROSOL *Poli-Sap* — 10 caps. 4 mg; 5 ff 5 mg, 1 ff 25 mg (liofilizzate) iniettabile per ogni via.

- DI ANDRESON F *Organon Ravasini* — 10 e 20 compr. 5 mg.
 METICORTELONE *Schering* — 10 compr. 1 mg, 2.5 mg; 20 compr. 1 mg, 2.5 mg, 5 mg; flac. 5 cc (25 mg/cc) iniettabile per ogni via.
 SERILONE *Serpero* — 10 e 20 compr. 5 mg.
 ENDOPRENOVIS *Vister* (emisuccinato) — flac. 10 cc (5 mg/cc) iniettabile per ogni via.
 SOLUDACORTIN *Bracco* (emisuccinato) — 1 e 3 ff 10 mg, 1 e 3 ff 25 mg (liofilizzato) iniettabile per ogni via.
 ULTRACORTEN-H IDROSOLUBILE *Ciba* (tetraidroftalato) — 5 ff 10 mg 1 ff 25 mg (lifulizzato) i.m., e.v..
 ULTRACORTENOL *Ciba* (trimetilacetato) — 3 ff 10 mg in loco.
 SINTISONE *Erba* (stearoilglicolato) — 10 e 20 compr. 6.65 mg (= 3.5 mg di prednisolone).

6-metil-prednisolone

- MEDROL *Upjohn* — 10 compr. 4 mg.
 DEPO-MEDROL *Upjohn* (acetato) — 1 ff 40 mg, flac. 5 cc (40 mg/cc) i.m. e in loco.
 MERISTOLONE *Midy* — 10 compr. 4 mg.
 URBASON *Hoechst-Emelja* — 10 e 20 compr. 4 mg; «retard» 10 e 20 compr. 8 mg; «solubile» 1 ff 8, 20, 40 mg (liofilizzate) iniettabile per ogni via.

16-metil-prednisolone

- DELTACORTENE BETA *Lepetit* — 10 e 20 compr. 4 mg.

Triamcinolone

- CINOLONE *Pierrel* — 10 compr. 4 mg, 8 mg, 16 mg.
 KENACORT *Squibb* — 20 compr. 1 mg, 10 compr. 4 mg, sciroppo 60 cc (4 mg/5 cc); (acetone) «A intra-articolare e intradermico» flac. 5 cc (10 mg/cc), «A retard» 1 ff 40 mg i.m..
 LEDERCORT *Lederle* — 10 compr. 2 mg, 10 e 30 compr. 4 mg; «P8» 10 compr. 8 mg; (diacetato) «sciroppo» 60 e 120 cc (2 mg/6.25 cc) «parenterale» 1, 3 e 5 ff 25 mg i.m., i.art., in loco (non e.v.).

Desametasone.

- DECADRON *Merck* — 10 compr. 0.5 mg, 0.75 mg; «fosfato» 1 ff 4 mg iniettabile per ogni via.
 DELTAFLUORENE *Emeral* — 10 compr. 0.5 mg, 0.75 mg; 10 caps. 0.75 mg; 5 ff 1 mg (soluz.), 3 ff 2 mg (sospens.).

- DESAMETON *Maestretti* — 10 compr. 0.5 mg, 0.75 mg.
 DESERONIL *Schering* — 10 compr. 0.5 mg, 0.75 mg.
 FORTECORTIN *Bracco* — 10 e 30 compr. 0.5 mg, 0.75 mg.
 ORGADRONE *Organon Ravasini* — 10 compr. 0.5 mg.

Betametazone

- BENTELAN *Glaxo* — 10 e 20 compr. effervescenti 0.5 mg; (disodio fosfato)
 « fiale » 6 ff 1.5 mg i.m., e.v.; (disodio fosfato e alcool) « depot »
 3 ff 1 mg + 4 mg i.m., i.art., in loco.
 BETALFUORENE *Lepetit* — 10 e 20 compr. effervescenti 0.6 mg.
 CELESTONE *Schering* — 10 compr. 0.5 mg; flac. gocce 10 cc. (0.5 mg/cc);
 5 ff 4 mg i.m., e.v..

6-fluprednisolone.

- ETADROL *Farmitalia* — 10 e 20 compr. 2 mg.

Parametazone

- PARAMEZONE *Syntex-Recordati* — 10 compr. 2 mg e 6 mg.

Prednilidene

- DACORTILEN *Merck-Bracco* — 10 e 20 compr. 6 mg.

Preparati per uso esterno

Cortisone

- CORTISONE *Ciba* — unguento oftalmico e collirio 1%.

Idrocortisone o cortisolo

- CAF-IDROCORTISONE ROUSSELL *Maestretti* — pomata dermica 0.5 %, 1 %
 e 2.5 % (con cloramfenicolo).
 CORTISON-CHEMICETINA *Erba* — pomata I e II (1 % e 2.5 %); (capilato)
 gocce uso esterno (con cloramfenicolo).
 CORTRIL *Pfizer* — unguento oftalmico 0.5 % e 2.5 %; pomata dermica
 2.5 %.
 DERMOCORTISOLO *Farmigea* — pomata 0.1% semplice e « composto » con
 acido glicirretico (con neomicina).
 DERMOSTERONE *Wassermann* — pomata dermica; liquido otojatrico (con
 cloramfenicolo).

- EF-CORLIN *Glaxo* — lozione 0.5% e 1% semplice e « N » (con neomicina);
« rinojatrico » lozione 0.02 % uso nasale.
- IDROCORTISONE *Roussel Maestretti* — pomata dermica 1.5 % e 3 %.
- IDRONEOMICIL *Poli-Sap* — pomata oftalmica e collirio 0.5% semplice e
« N » (con neomicina).
- TERRA-CORTRII *Pfizer* — sosp. oto-oftalmica 1.5%; pomata 1% (con ossi-
tetraciclina).

Prednisolone.

- CORTISON-CHEMICETINA ANTIEMORROIDALE *Erba* — pomata 0.1 %; 6 supp.
1 mg (con cloramfenicolo).
- DELTACORTENOLO *Lepetit* — pomata dermatologica 0.5 % e 1 %; pomata
oftalmologica 0.5 %; 5 ovuli vaginali 5 mg; « neomicina » pomata
dermatologica 0.5 %.
- DELTELAN *Glaxo* — collirio e pomata oftalmica 0.5% semplice e « N » (con
neomicina).
- METICORTELONE *Schering* — crema 0.5 %.
- METI-DERM *Schering* — pomata 0.5 %, spray 0.35 % (con neomicina).
- ULTRACORTENOL *Ciba* (trimetilacetato) — « oftalmico » unguento 0.5 %,
collirio 0.3 %; con Bradosol » crema 0.25 % e 0.5 %, unguento
0.25%; « Privina » gocce 0.25% uso nasale; « Vioformio » unguento e
crema 0.25 %.
- SINTISONE *Erba* (stearoilglicolato) — crema dermatologica e unguento oftal-
mico 1.9 % (1 % di prednisolone).

6-metil-prednisolone

- MEDROL VERIDERM *Upjohn* — pomata 4.25 %.
- NEO-MEDROL *Upjohn* — lozione antiacne 0.25 %, « Veriderm » pomata
0.26 % (con neomicina).

Triamcinolone.

- AUREOCORT *Lederle* (acetone) — pomata 0.1 % (con clortetraciclina).
- CINOLONE *Pierrel* (acetone) — pomata 0.1 %.
- KAN-CINOLONE *Pierrel* (acetone) — pomata 0.1 % (con kanamicina).
- KENACORT-A *Squibb* (acetone) — unguento oftalmico, lozione, unguento
uso esterno, crema 0.1 % semplice e « con Spectrocina » (con neomi-
cina e gramicidina); spray 0.0066 %; « con Spectrocina nasale » gocce
0.017 %; « con Spectrocina antiemorroidale » unguento 0.025 %, 6
supp. 1 mg; « in Orabase » pasta dentaria 0.1 %.
- LEDERCORT *Lederle* (acetone) — « crema 0.1 % », « pomata 0.10 % »,
« crema con neomicina » 0.1 %.

Desametazone.

- DECADRON FOSFATO CON NEOMICINA *Merck* — « soluzione » 0.1 % (uso oculare e ototattico), « pomata » 0.1 %.
- DESAMETON *Maestretti* — pomata cremosa 0.1 % e 0.25 % (con cloramfenicolo).

Betametazone

- ECOVAL 70 *Glaxo* (valerato) — pomata, unguento e lozione 0.1 % semplice e « N » (con neomicina).

Altri cortisonici (non usati per via sistemica perché dotati di un'azione mineraloattiva troppo spiccata).

- ALACORTIL *Pfizer* (fluprednolone acetato) — pomata dermica 0.1 % semplice e « N » (con neomicina).
- DELMESON *Hoechst-Emelja* (flumetolone) — crema, unguento e schiuma 0.01 % (con neomicina); « tumenol » unguento 0.01 % con tumenolo ammonio).
- DELTARINOLO *Lepetit* (9-fluprednisolone) flac. 0.375 % uso nasale.
- FLORINEF *Squibb* (9-fluprednisolone — « con Spectricin » « con neomicina e gramicidina) unguento dermatologico, unguento oftalmico, sospensione uso oftalmico, lozione uso esterno 0.1 %; « ototattico » flac. 0.1 % (con neomicina, polimixina B e nyastatin).
- LOCALYN *Synctes-Recordati* (fluocinolone acetoneide) — pomata, lozione e unguento 0.025%; « 001 » pomata 0.01%; « glicole » lozione 0.01%^{1/3}; « neomicina » pomata e lozione 0.025 %; « rinologico » lozione 0.01% con e « SV » (senza vasocostrittore).
- LOCORTEN *Ciba* (fluometasone pivalato) — crema e pomata 0.02 % « simplex » (senza neomicina) e con neomicina 0.5 %; lozione (senza neomicina); « vioformio » crema, pomata e pasta 0.02 % (con iodocloro-idrossi-chinolina 3 %).

FARMACI ANTIFLOGISTICI NON STEROIDEI

Derivati salicilici

Salicilato di sodio.

- KERASALICYL *Marchesi* — 40 cheratoidi 0.5 g; 40 cheratoidi con vit. B₁; 20 cheratoidi con vit. H₁; 6 ff 10 cc e. v..
- SALICILATO ATTIVATO ANA *Delalande* — 50 conf. glutinizzati 0.5 g semplici e « con vit. K » (con 1 mg di metil-naftochinone).
- SALICILATO DI SODIO CLIN *Guieu* — 50 caps. 0.5 g; flac. 150 cc sciroppo.

Acido acetil-salicilico.

ASPIRINA Bayer — 2 e 20 compr. 0.5 g; 20 compr. 0.1 g; 5 e 10 supp. 1 g e 0.3 g.

DIAFORIL Maggioni — 4 e 20 compr. 0.5 g semplice e con caffeina; « Kap-pa » 20 compr. 0.5 g (con 1 mg di metil-naftochinone).

RODINA Farmitalia — 20 compr. 0.5 g.

Salicilamide.

CICLAMID O.T.I. — 48 compr. 0.5 g.

SALICILAMIDE De Angeli — 50 conf. 0.55 g; 25 cachets 1.1 g

Gentisato di sodio

GENTISATO ANA Delalande — 50 conf. 0.5 g.

GENTISONE Norton — 20 compr. 0.5 g

Anidride acetil-salicilica.

PIRCAN Zambelletti — 12 e 40 compr. 0.5 g.

Salicilato di morfina.

TARDISAL Sigma-Tau — 40 conf. 0.5 g.

Acido diacetil-pirocatecol-carbossilico.

MOVILENE Ucib — 20 o 100 compr. 0.5 g; 5 ff 1 g i.m. o e.v..

PRENTAN Scharper — 20 conf. 0.35 g; 5 ff 1 g i.m. o e.v.

Acido 4-ossi-ftalico.

EUPIRINA Euterapica — 20 compr. 0.25 g.

Linimenti a base di derivati salicilici.

BALSAMO DI TRASALEN Ciba — esteri metil- ed etil-glicolico dell'acido salicilico, salicilato di metile, trafuril, canfora.

BALSAMO SIFCAMINA Midy — salicilato di glicole, cloridrato d'istamina, nicotato di metile.

DOLODERM Roger Bellon — dietilacetilsalicilato di metile.

DORUBINE Ucib — gentisato di metile, salicilato di glicole, nicotinato di benzile.

ISTAMILE I.F.I. — salicilato di amile, istamina, canfora, mentolo, trementina (linimento e spray).

LINIMENTO Serpero — salicilato di amile, canfora, estratto eterico di belladonna, olio di senape, seridrolin (linimento e pomata).

SLOAN Angiolini — salicilato di metile, capsico, trementina, canfora (balsamo e linimento).

Derivati pirazolici

Aminopirina, o piramidone.

FARMIDONE *Farmitalia* — 5 supp. B 0.2 g; 10 supp. A 0.5 g (con gluconato di calcio, vit. A, vit. D₃); esiste anche nella varietà « antistaminico » (con prometazina).

ITAMIDONE *Farmitalia* — 10 compr. 0.3 g.

PIRAMIDONE *Hoechst-Emelfa* — 10 e 20 compr. 0.3 g; 10 compr. 0.1 g; 10 supp. A 0.5 g; 5 supp. B 0.2 g.

BALPIREN *Baldacci* (o. metossi-fenilossiacetato di aminopirina) — 20 conf. 0.21 g (+ 5 mg tonzilamina, antistaminico); 5 supp. adulti e pediatriche 0.46 e 0.23 g (+ 20 mg e 3.6 mg di tonsilamina); esiste anche nella varietà « papaverina ».

Dipirone, o metimazolo.

NOVALGINA *Hoechst-Emelfa* — 10 compr. 0.5 g; flac. 10 cc gocce 50 %; ff cc 2 e cc 5 soluz. 50 % pari a 1 e 2.5 g; 5 supp. A 1 g, 5 supp. B 0.03 g.

Fenilbutazone.

BUTAZOLIDINA *Geigy* — 20 e 50 compr. 200 mg; 5 supp. 250 mg; « fiale » 3 ff 600 mg i.m..

TICINIL *De Angeli* — 25 conf. A 200 mg; 50 conf. B 50 mg; 6 supp. 300 mg; pomata al fenamidofurile.

TICINIL CALCICO *De Angeli* (sale di Calcio) — 25 conf. A 200 mg; 50 conf. B B 50 mg; 6 supp. 300 mg.

Cheto-fenilbutazone.

CHEBUTAN *Bioindustria* — 24 conf. 300 mg; 5 e 10 supp. 400 mg.

Ossi-fenilbutazone.

BUTANOVA *Schiapparelli* — 30 conf. 100 mg.

FLOGITOL *Lang* — 30 conf. 100 mg.

FLOGOSTOP *Farmacosmici* — 30 conf. 100 mg; 10 supp. 250 mg.

TANDERIL *Geigy* — 30 conf. 100 mg.; 5 supp. A 250 mg; 6 supp. B 100 mg.

Fenildiossone (associato con aminopirina).

LINIDOX *Angelini* — 20 conf. 125 + 250 mg, 6 supp. 250 + 250 mg (con vit. H₁).

OSADRIN *Knoll* — 30 con. 125 + 125 mg, 5 supp. 250 + 250 mg (con vit. H₁).

Benzopiperilone.

REUBENIL *Sandoz* — 40 conf. 150 mg; 6 supp. 300 mg.

Isopirina (associata con fenilbutazone).

TOMANOL *Byk-Gulden* — 20 conf. 200 + 100 mg; 5 supp. 400 + 200 mg;
5 ff 2 cc i.m. 480 + 240 mg; 5 ff 5 cc i.m. 1260 + 600 mg.

Aminopropilone (associato con fenilbutazone).

REUMILENE *Dietopharma* — 20 conf., 30 opercoli, 5 supp. B 125 + 125 mg;
5 supp. A 250 + 250 mg; 5 ff 3 cc i.m. 450 + 480 mg; 3 ff 5 cc i.m.
750 + 800 mg.

Altre associazioni tra derivati pirazolici.

ARTROWAS *Wassermann* (fenilbutazone + aminopirina) — 20 conf. 100 +
+ 100 mg, 5 supp. 300 + 750 mg, « fiale » 5 da 5 cc. 400 + 750 mg
(con vit. C e metil-esculetolo).

IRGAPIRINA *Geigy* (fenilbutazone + aminopirina) — 20 conf. 125 + 125
mg; 5 supp. 250 + 250 mg.

PIRARTRONE *Serpero* (fenilbutazone + aminopirina) — 20 e 50 conf. 125 +
125 mg, 5 e 12 supp. 250 + 250 mg (con vit. B₁).

TRIPLOSIL *Dompé* (aminopirina + dipirone) — 10 compr. 100 + 200 mg,
5 supp. 200 + 500 mg, 4 ff 5 cc i.m. 100 + 100 mg (con un antista-
minico).

Associazioni tra derivati pirazolici e salicilici.

GENTIPIRINA *Farmoch. Emil.* (aminopirina + gentisato di sodio) — 4 e
20 compr.; 8 supp. 500 + 500 mg.

PIRISAL *Menarini* (gentisato di aminopirina + 1-fenil-2,3-dimetil-4-(fenil-
metil-morfolin)-metil-pirazolone; nelle supposte e fiale anche antipi-
rina) — 30 compr. 200 + 100 mg, 10 supp. 250 + 100 + 375 mg, 6 ff
i.m. 150 + 100 + 300 + 150 mg (con un antistaminico).

*Derivati indolici.**Indometacin.*

INDOCID *Merck* — 25 caps. 25 mg, 10 supp. 50 mg, 6 supp. (forte) 100 mg.

Derivati benzossazolici.

Clorossazina

FLOGOPIRONE *Taricco* (clorossazina + aminopirina) — 10 supp. A. 300 + 300 mg, 10 supp. B. 150 + 150 mg.

REUMAGRIP *Borio-Farneti* — 8 e 20 compr. 400 mg, 6 supp. A. 500 mg, 6 supp. B. 250 mg.

Amino-clorossazina.

DEREUMA *I.C.I.* (amino-clorossazina + aminopirina) — 30 conf. 240 + 80 mg, 20 caps. 360 + 120 mg, 10 supp. 600 + 400 mg, 6 supp. (pediatriche) 250 + 100 mg.

NOVAFLON *Hoffmann* (amino-clorossazina + aminopirina) — 30 conf. 240 + 80 mg, 10 supp. 600 + 400 mg.

Derivati antranilici.

Acido mefenamico.

PARKE-MED *Parke-Davis* — 10 compr. 250 mg, 25 caps. 250 mg.

LYSALGO *Schiapparelli* — 24 caps. mg 250.

Derivati indazolici

Benzindamina.

TANTUM *Angelini* — 20 compr. 50 mg, flac. gocce 30 cc 3 %, 6 supp. 100 mg, 6 microsupp. 25 mg.

FARMACI « ANTIARTRITICI »

Sali d'oro

AUROSULFO *Hille Manzoni* (solfuro d'oro colloidale; tenore in oro metallo 86 %) — flac. 5 cc sol. 2 % i.m., e.v..

AURUBIN *Chinoïn* — 50 conf. (tetracloraurato di rubidio mg 1, tricloraurato cloridrato di creatinina mg 1, AMP mg 1, trietanolamina pirofosfato mg 10, creatinina mg 10, NH₄Cl mg 50).

FOSFOCRISOLO *I.C.I.* (sale doppio di sodio e oro degli acidi amino-aril-fosforoso e iposolforoso; tenore in oro metallo 21 %) — 1 ff da mg 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250; 5 ff da mg 25, 50, 100; 10 ff da mg 1, 5, 10; serie progressiva 10 ff.

Derivati chinolinici.

- ARALEN *Winthrop* (cloroquina fosfato) — 10 compr. 250 mg.
 CLOROCHINA *Bayer* (cloroquina fosfato) — 30 compr. 250 mg.
 SOLPRINA *Sigma-tau* (cloroquina fosfato) — 25 compr. 250 mg.
 PLAQUENIL *Winthrop* (idrossicloroquina solfato) — 25 conf.

FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

Azatioprina.

- IMURAN *Wellcome* — 100 compr. divisibili 100 mg.

FARMACI ANTISTAMINICI

Derivati ossietilaminici

- ALLERGAN *Bouty* (difenidramina) — 20 compr. 50 mg, sciroppo 0.25 % 125 cc, 10 ff 10 mg i.m., 5 supp. A e B, crema 2 %.
 ALLERGIL *Schiapparelli* (difenidramina) — 20 conf. 25 mg, unguento 2 % (con Mg canfosulfonato ed efedrina).
 ALLERGINA *De Angeli* (difenidramina) — 20 conf. 25 mg, elixir 0.25 % 100 cc, 10 ff 50 mg i.m. e aerosol, 6 supp. 50 mg, crema 2 %.
 BENADRYL *Parke-Davis* (difenidramina) — 25 caps. 25 mg, elixir 0.25 % 115 cc, pomata 2 %; « con efedrina » flac. 10 cc gocce; « espettorante » sciroppo 0.28 %, 30 compr. 2 mg (con NH₄Cl ed Na citrato).
 DERMISTINA *I.S.M.* (difenidramina) — pomata 2 %.
 ISTAFENE *Ucib* (fenil-p.metossifenil-carbinil-dimetilamino-etil-etero) — 20 conf. 50 mg, flac. 15 cc gocce.

Derivati etilendiaminici

- NILISTINE *Angiolini* (metafenilene — 40 compr. 50 mg
 BENZOCALE *Sigurtà* (tripellenamina) — 20 compr. mg, 2 ff i.m. .
 PIRIBENZAMINA *Ciba* (tripellenamina) — 20 compr. 50 mg.
 PIRISTINA CREMA *Erba* (tripellenamina) — crema.
 NEO-ANTERGAN *Farmitalia* (pirilamina) — 25 conf. 80 mg, 5 ff 40 mg.
 SINOPEN *Geigy* (N-dimetilaminoetil-N-p.clorobenzil- α -aminopiridina) — 20 conf. 25 mg, 5 ff 20 mg, crema 1%.
 HIBERNON *Lang* (N-dimetilaminoetil-N-p.bromobenzil- α -aminopiridina) — 20 compr. 30 mg, 5 ff 20 mg, pomata 2 % con e senza grasso.
 PANTA--VALEAS *Valeas* (clorotenilpiramina) — crema 2.5 %.

- FARGAN *Farmitalia* (prometazina) — 20 conf. 25 mg, sciroppo 0.1 % 125 cc, 5 ff 50 mg, 5 supp. 50 mg, pomata 2 %.
- ALLERGOVIT *I.B.I.* (rutergan) — 25 conf. 30 mg (con vit. C,P,K,H₁).
- DONERGAN *Ibis* (tre derivati della malonilurea ad azione antistaminica) — 30 compr. mg 100.

Derivati alchilaminici

- INHISTON *Foscama* (feniramina) — 6 e 10 compr. 10 mg.
- TRIMETON *Schering* (clorofeniramina) — 20 compr. 4 mg, sciroppo 100 cc (2 mg/4 cc), 5 ff 2 e 10 mg; « AR » (azione ripetuta) 20 conf. 8 mg.
- POLARAMIN *Schering* (d-clorfeniramina) — 30 compr. 2 mg, sciroppo 100 cc (2 mg/5 cc), 10 ff 5 mg, crema 1 %; « AR » (azione ripetuta) 20 conf. 6 mg.
- LENTOSTAMIN *Italseber* (clorofeniramina) — 20 caps, 12 mg (ad azione protratta).
- ILVIN *Bracco* (bromofeniramina) — 10 e 20 duplette 16 mg (9 mg nello strato esterno, 7 mg in quello interno), sciroppo 100 cc 3 ff 5 mg, gel 2 %.
- PRAMIN *Zilliken* (dimetilamino-fenil-benzil-propano) — 6 e 25 conf. 1 mg; tragman gelée 1 %.
- TERALENE *Farmitalia* (trimeprazina) — 40 compr. 5 mg, sciroppo 0.05 % 120 cc.
- ACTIDIL *Wellcome* (triprolidina) — 25 compr. 2.5 mg, sciroppo 0.0282 % 150 cc.
- FENISTIL *An.Chim.Farm.* (dimetilpirindene) — 20 disc. 1 mg, flac. 10 cc. gocce 0.1 %.

Altri derivati (ciclici)

- SOVENTOL *Knoll* (N-fenil-N-benzil-4-amino-1-metilpiperidina) — 20 compr. 50 mg; 30 conf. 15 mg; pomata 2 %.
- DIAFEN *Robin* (difenilpiralina) — 40 compr. 2 mg.
- HISTYN DURULES *Astra* (difenilpiralina) — 20 compr. 5 mg.
- DI-PARALENE *Abbott* (clorciclizina) — 10 e 25 compr. 50 mg.
- NEO-ISTAFENE *Ucib* (clorciclizina) — 20 compr. 25 mg, sciroppo 2 % 100 cc, pomata.
- ANTISTIN *Ciba* (antazolina) — 20 e 50 compr. 100 mg, 5 ff 100 mg i.m., i.v., unguento 2 %.
- ANTADRIL POMATA *Maggioni* (imidazolinil-metil-benzidriletere) — pomata 1 %.
- PERIACIN *Merck* (ciproptadina) — 20 compr. 4 mg, sciroppo 118 cc.
- TAVEGIL *Sandoz* (meclastina) — 20 compr. 1 mg.

totale carico INAM

Bromotiren

PER LA TERAPIA BIOLOGICA

DEGLI STATI DI ANSIA

E DELLE IPERTIREOSI

ATOSSICO ALLE DOSI

TERAPEUTICHE

Tubetti di 25 compresse di g 0,40 - scatole di 5 fiale di cc 2

Confezione economica per uso ospedaliero.

Scatole di 10 fiale di 2 cc; Scatole di 100 compresse.

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

Totale carico INAM

***istidal*c**

a base di ascorbato di istidina

RINITE ALLERGICA

ORTICARIA - ECZEMA

ALLERGOSI DERMATOLOGICHE

**MANIFESTAZIONI TOSSICHE
DA ANTIBIOTICI**

**STATI DI
DEPERIMENTO ORGANICO**

**CARENZE ALIMENTARI
PRIMITIVE E SECONDARIE**

CONVALESCENZE

**ULCERA GASTRO-DUODENALE
GASTRODUODENITI**

**ARTERIOPATIE OBLITERANTI
PERIFERICHE**

CONFEZIONI: Scat. di 10 fiale di 2 ml
Scat. di 10 fiale di 5 ml

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

Associazioni di antistaminici.

- CUTUSTAN *Wassermann* (difenidramina + tripellenamina) — 20 compr. 30+30 mg, 6 ff 50+50 mg, pomata 1 % + 1 %.
- DIBISTIN *Ciba* (antazolina + tripellenamina) — 20 compr. 25+50 mg.
- SINANTINA *I.S.M.* (difenidramina + tenilpiramina) — 50 compr. 15+15 mg.

Antistaminici associati a stimolanti centrali.

- CO-PYRONIL *Lilly* (temilpiramina + pirrobutamina + ciclopentamina) — 25 compr. 25 + 15 + 12.5 mg (la pirrobutamina ha un'azione ritardata rispetto alla tenilpiramina; la ciclopentamina è un vasocostrittore stimolante centrale).
- HISTA-CLOPANE *Lilly* (tenilpiramina + ciclopentamina) — 25 compr. 25+12.5 mg, sol. uso nasale 0.5 % + 0.5 %.
- NISOREX *Geigy* (sinopen + imipramina) — 30 compr. 10+10 mg.
- PLIMASIN *Ciba* (tripellenamina + ritalin) — 20 compr. 25+5 mg

Antistaminici associati a decongestionanti nasali.

- ACTIFED *Wellcome* (triprolidina + pseudo-efedrina) — 4 e 10 compr. 2.5+60 mg, sciroppo 115 cc 25+600 mg %.
- ISTANOVA *Ebifarm* (clorfeniramina + fenilefrina) — 15 compr. 4+20 mg.
- RHINORA *Cilag-Chemia* (cinarizina + norefedrina + isopropamide) - 15 conf. 10+50+2.5 mg.
- TEMPORINOLO *Lepetit* (clorfeniramina + fenilpropanolamina + isopropamide) — 4 e 12 caps. 8+50+2.5 mg.
- TRIAMINIC *Wander* (feniramina + pirilamina + fenilpropanolamina + caffeina) — 3 e 12 bitabs 25+25+50+80 mg; gocce orali 20 cc.

Antistaminici associati a sali di calcio.

- CALCISTIN *Boehringer* (pirrolidin-etil-fenil-benzilamina) — 20 conf. 20 mg + 0.2 g Ca lattato; 3 ff e.v. 25 mg + 0.6 g Ca gluconato; 5 ff i.m.; sciroppo 100 cc; 6 supp. pediatriche.
- SANDOSTEN-CALCIUM *Sandoz* (tenalidina + Ca gluconolattato) — 20 compr. mg + 1.375. effervescenti 25 mg + 1.373 g; sciroppo 105 cc; 10 ff 5 cc e.v. 25 mg + 0.687 g; 5 ff 10 cc e.v. 50 mg + 1.375.
- SANERGINA *Menarini* (difenidramina bromometilata) — 10 ff i.m., e.v. 20 mg + 0.5 anag. Ca e Mg acetilmietionato + 10 mg vit. B₆; 20 con.; sciroppo 100 cc.
- TIOLEN *Zambelletti* (difenidramina) — 5 ff e.v. 10 mg + 1 g Ca canfosulfonato + vit. C + cisteina.

Antistaminici a prevalente azione antichinetosica-antiemetica.

- PARATON *Schiapparelli* (8-cloroteofillinato di difenidramina o dimenidrinata) — 4 e 12 compr., 4 e 12 supp. 50 mg (+ ossalato di cerio 50 mg + metilamfetamina 1 mg).
- TEODRAMIN *B₈ Robin* (dimenidrinata) — 2,4 e 20 compr., 4 supp. 50 mg. (+ vit. B₈).
- VALONTAN *Recordati* (dimenidrinata) — 2,4 e 20 compr., 4 supp. 50 mg.
- XAMAMINA *Zambelletti* (dimenidrinata) — 2, 4 e 20 compr. 4 supp. 50 mg.
- MOVISAN *Sigurtà* (8-cloroteofillinato di tripellenamina) — 3 e 12 compr., 3 e 6 supp. (+ vit. B₈, Ca benzilfitalato, amfetamina).
- ANTEMESYL *Molteni* (pirilamina) — 3 ff i.m., e.v. 25 mg, 3 supp. 30 mg (+ vit. B₁ e B₈).
- MECLIZINA *Aesculapius* (meclizina) — 12 e 24 compr. 50 mg.
- EMIGRIL *Wellcome* (ciclizina) — 10 conf. 50 mg (+ ergotamina tartrato 2 mg, caffeina 100 mg).
- EMAMIN *Carlevaro* (4-(2-dimetilaminoetossi)-N-3,4,5-trimetossi-benzoil)-benzilamina) — 6 e 25 compr. 100 mg, 15 supp. 100 mg, 10 ff i.m. 200 mg.
- XAMETINA *Zambelletti* (4-(2-dimetilaminoetossi)-N-3,4,5-trimetossi-benzoil)-benzilamina) — 4 e 10 compr. 100 mg, 4 supp. 200 mg.
- DEBENDOX *Merrell* — 15 conf. (dimetilaminoetossi-metilbenzil-piridina 10 mg, estere dietilaminoetilico dell'ac. 1-cicloetsil-cicloesancarboneo 10 mg, vit. B₈ 10 mg).

Antistaminici associati a farmaci antipiretici-antireumatici (associazioni ad azione cosiddetta « anti-influenzale »).

- ANTIN-VALEAS *Valeas* (pirilamina + salicilamide, vit. C, Ca pantotenato) — 12 con..
- CAFFEINAL ANTISTAMIN *Schiapparelli* (prometazina + salicilamide, vit. C, Ca pantotenato) — 12 conf..
- CORICIDIN *Schering* (clorfeniramina + ac. acetilsalicilico, fenacetina, caffeina) — 6 e 12 conf..
- FARMIDONE ANTISTAMINICO *Farmitalia* (prometazina + aminopirina, Ca gluconato, vit. A e D₃) — 10 supp. A, 5 supp. B.
- ILVICO *Bracco* (bromofeniramina + isopropilfenazone, salicilamide, chinina cloridrato, caffeina, vit. C) — 10 e 20 compr., 6 supp. A e B.
- MALIVAN ANTISTAMINICO *Recordati* (difenidramina + ascorbato di aminopirina, dimeflina) — 6 supp. A e B.
- POLAGIN ANTISTAMINICO *De Angeli* (bromoderivato della difenidramina + aminopirina, sulfamerazina, vit. B₈ e PP) — 12 compr., 6 supp. A e B.
- TOXIVAL *Sigurtà* (8-cloroteofillinato di tripellenamina + aminopirina, fenacetina, chinina bromidrato, caffeinà-Na benzoato, codeina) — 6 e 20 conf., 6 supp. A e B; « Bismuto » con Bi guajacolglicolato) 4 supp. A e B.

FARMACI DESENSIBILIZZANTI

HISTAMINA SCALARE *Ibis* (istamina bicloridrato) — 30 ff I cc: I serie (10 ff da 1/100 di gamma a 8 gamma), II serie (10 ff da 10 gamma a 20 gamma), III serie (10 ff da 30 gamma a 500 gamma).

FARMACI STIMOLANTI ASPECIFICI

CASEAL *I.O.N.* (caseinato di calcio colloidale) — 3 ff A 5 cc; 6 ff B 2 cc.

LEUCOCITASI *Serono* (timonucleinato di sodio) — 8 ff 2 cc, 3 ff 5 cc. i.m..

NEUROVACCINO *Bruschettini* (stafilococco piogeno aurea, piocianeo, prodigioso) — 6 ff 1 cc normale e forte.

OMNADINA *Hoechst-Emelfa* (corpi albuminoidi, lipoidi, grassi animali) — 3 ff 2 cc i.m..

TRIFENIL *I.F.I.* (acido fenolsolfonico, sodio nucleinato, adrenalina) — 6 ff 2 cc i.m., e.v..

FARMACI ANTI-ASMATICI

Derivati simpaticomimetici.

Per i preparati costituiti da sole amine simpatico-mimetiche, vedi pag. 378 e segg., Fasc. 2. Qui ricordiamo i preparati di adrenalina ad azione ritardata, di adrenalina associata con estratti post-ipofisari o novocaina, di efedrina associata con analettici circolatori o respiratori. I derivati simpatico-mimetici ed in particolare l'efedrina entrano nella composizione di molti preparati ad azione anti-asmatica, che saranno ricordati nei paragrafi seguenti.

ADRENORITARD *Serpero* (mucato di adrenalina) — 10 ff i.m. 0.75 mg di adrenalina + 0.75 mg di acido mucico.

ASMOGANGLINA *I.S.M.* (estr. midollare surrenale, estr. post-ipofisi, efedrina) — 50 conf., 6 ff 1 cc i.m..

ASTHMOLYSIN *Kade-Candido* (estr. midollare surrenale, estr. post-ipofisi) — 5 e 10 ff 1 cc s.c..

ANTIASMATICO HECKEL *Del Sax e Filippini* (adrenalina e novocaina) — 12 ff 2 cc i.m..

CANFOXIL EFEDRINA *Gentili* (canfocarbossilato di ammonio, efedrina) — flac. 15 cc gocce, 6 ff 2 cc i.m..

CARDIAZOL EFEDRINA *Knoll* (pentametilentetrazolo, efedrina) — flac. 10 cc gocce, 10 compr., 6 ff 1.1 cc i.m..

- CORAMINA EFEDRINA *Ciba* (nicoetamide, efedrina) — flac. 15 cc gocce, sciroppo 100 cc, 5 ff 1 cc i.m..
- CORAZONE EFEDRINA *Zambelletti* (nicoetamide, efedrina) — flac. 15 cc gocce.
- MICOREN EFEDRINA *Geigy* (dimetilamidi degli ac.crotonil-etilamino-butirrico efedrina) — flac. 15 cc gocce.

Farmaci spasmolitici.

Per i preparati a base di derivati xantینici, vedi anche pag. 545 e segg., Fasc. 3. Qui ricordiamo i derivati solubili della teofillina e le loro associazioni con efedrina, papaverina e fenobarbital, utilizzati più largamente nella terapia anti-asmatica, i derivati solubili della teobromina, i preparati di kellina.

- AMINOMAL *Malesci* (aminofillina) — 20 conf. cg 10; 5 ff 2 cc 35 cg; 6 ff 10 cc 24 cg; « sedativo » (con fenobarbital) 20 conf. normale e forte, 10 supp., « antiasmatico » (con efedrina e fenobarbital) 20 conf., 10 supp.; « con papaverina » 20 conf..
- EUPHILLINA *Byk-Gulden* (aminofillina) — 20 compr. cg 10; 5 ff 1 cc; 6 ff 2 cc; 5 ff 10 cc; 10 supp.; « calcio » (con Ca organico) 20 compr., 5 ff 10 cc, 10 supp. A e B; « sedativa » (con papaverina e fenobarbital) 20 compr., 5 e 10 supp..
- TEFAMIN *Recordati* (aminofillina) — 20 conf. cg 10; 20 enterole cg 20; 6 ff 1.5 cc cg 24; 6 ff 3 cc cg 48; 3 ff 10 cc cg 24; 10 supp. cg 36; TEFADRINA (con efedrina e fenobarbital) 20 conf., 20 enterole, 3 ff 2 cc; 10 supp.; TEFAPAL (con papaverina e fenobarbital) 20 conf., 20 enterole, 3 ff 3 cc, 4 e 10 supp.
- KATASMA *Bruschettini* (diidrossipropilteofillina) — 20 compr. cg 10, 10 ff 2 cc cg 20, 6 supp. cg 40 (con Ca succinato); 3 ff 10 cc cg 30 (con α -dietilamino-2,6-dimetilacetanilide).
- NEUTRAFILLINA *Houdé Lirca* (diidrossipropilteofillina) — 30 compr. cg 15, 6 ff 3 cc 30, 6 supp. A e B cg 40 e 15; « antiasmatica » (con ac.acetilsalicilico e fenobarbital) 25 compr. 6 supp.; « papaverina » (con papaverina e fenobarbital) 25 compr. 6 ff 3 cc, 6 supp.; « sedativa » (con fenobarbital) 30 compr., 6 supp..
- ETAFFILLINA *Delalande* (teofillinetoato di dietilendiamina) — 20 conf. cg 25; 6 ff 5 cc; 10 supp. cg 50; « sedativa » (con fenobarbital) 20 conf. 200 cc sciroppo, 10 supp.; « antiasmatica » con efedrina, papaverina, fenobarbital) 30 conf., 10 supp.; « papaverina » (con papaverina e fenobarbital) 20 conf., 10 supp..
- TEOSITMINA *Sit* (sali dell'ac.teofillinacetico) — 20 compr. cg 20, 5 supp. cg 30 (sale di Ca); 5 ff 2 cc i.m. e 4 ff 10 cc e.v. cg 30 (sale di dietilendiamina); « antiasmatica » (sali di Ca, efedrina e papaverina + fenobarbital) 40 conf., 5 supp..

- PROCOR *Granelli* (idrossipropil-teobromina) — flac. 30 cc gocce 20 %; 5 ff 1 cc i.m. cg 30; 10 supp. cg 40.
- TEBE *Simes* (idrossipropil-teobromina) — 20 compr. cg 15; 10 ff 2 cc i.m., e.v. cg 30.
- CHELLINA *Delalande* — 20 compr., 6 ff i.m., 5 supp..
- VASOCHELLINA *Angelini* — 15 conf. 40 mg, 6 ff i.m. 50 mg, 6 supp. 100 mg; « con papaverina » 6 ff i.m., 6 supp.

Preparati per aerosolterapia.

Possono essere impiegati per aerosolterapia alcuni dei preparati di amine simpatico-mimetiche, citati a pag. 380 e segg., Fasc. 2, e le fiale per uso endovenoso di alcuni derivati xantinnici, citati nel paragrafo precedente. Qui ricordiamo alcuni preparati per esclusivo impiego in aerosolterapia.

- ASMALAR ADRENALINA *Emeral* — microinalatore con 70 mg di adrenalina bitartrato.
- ASMALAR ISOPRENALINA *Emeral* — microinalatore con 20 mg di isoproterenolo.
- ASMAN-VALEAS SPRAY *Valeas* — flac. 10 cc (adrenalina bitartrato mg 20, atropina metilbromuro mg 7.5, papaverina cloridrato mg 60).
- ASMA-VYDRYN LEWIS *Farmimport* — flac. 15 cc (estr. postipofisario mg 90, adrenalina mg 66, atropina metilbromuro mg 16.8, papaverina cloridrato mg 105,6, Na nitrato mg 1.3).
- CORT-INAL *Proter* — 15 ff 2 cc (idrocortisone acetato mg 4, diidrossipropil-teofillina mg 6, Na benzoato mg 20, etere guajacolglicerico mg 14, eucaliptoli mg 14, olio di niaouli mg 6, mentolo mg 4).
- DYSPNÈ-INHAL *Tosi* — flac. 10 cc sol. adrenalina al 4 %.
- SINDRECO *Recordati* — flac. 10 cc (adrenalina, efedrina, fenilamino-propano).

Associazioni di farmaci antiasmatici.

- AMOFEN *Delalande* (cumefedrina, diidrossipropilteofillina, Ca succinato) — 20 conf., 6 supp. A e B.
- ANEMOS *Selvi* (clorferinamina, efedrina, m. idrossifenil-isopropilminoetanoli, difenil-dimetilamino-valeramide, clorpromazina) — 20 compr., 10 supp..
- ANTIASMATICHE SILBE *Sigurtà* (efedrina, teofillina, aminopirina, Ca benzilftalato) — 20 compr.
- ASMAC *Wander* (efedrina, aminofillina, allobarbitale, caffeina, ipecacuana) — 20 compr..
- ASMAFIN *Valeas* (efedrina, isoproterenolo, Ca pantotenato, difenil-idantoina) — 20 compr..

- ASMARECTAL *Serpero* (difenil-metossi-etiltrimetilammonio bromuro, aminofillina, pentobarbital) — 10 supp. A e B.
- ASMINALE *Sigurtà* (efedrina, teofillina, fenobarbital, aminopirina, Ca benzil-falato) — 20 compr., 6 supp. A e B.
- ASMISTAN *Wassermann* (difenidramina, tripellenamina, efedrina, papaverina, barbital) — 20 compr., 6 ff 2 cc i.m..
- EU-PHED-AMIN *Fulton* *Euforbia* pilulifera, efedrina, aminofillina, fenobarbital) — 18 e 40 conf..
- NETAPRINA *Merrell* (metilamino-fenilpropanolo, fenilefrina, teofillina-aminoisobutanolo, doxilamina) — sciroppo 120 cc; « Dospan » 15 e 30 compr..
- NORIL *Poli-Sap* (isoproterenolo, efedrina, kellingina, belladonna, difenilidantoina) — 20 compr..
- PIRASMIN *Erba* (tripellenamina, efedrina, teofillina, fenobarbital) — 20 discoidi, 6 supp. A e B.
- PRIATAN *Knoll* (dimetilfenil-iminotiazolidina idrorodanato, efedrina idrorodanato, teofillina, aminopirina) — 20 compr..
- TECALDRINA *Abbott* (tenilpiramina, efedrina, pentobarbital, Ca ioduro) — sciroppo cc 90.
- TEDRAL *Angiolini* (racefedrina, teofillinato di colina, pentobarbital, fenobarbital) — 25 conf..

FARMACI ANTI-ARTROSICI

Delle numerosissime specialità delle quali viene vantata l'efficacia terapeutica come anti-reumatiche (ma che, in pratica, si possono considerare come preparati anti-artrosici, non avendo alcuna attività anti-flogistica, tale da giustificare l'impiego nelle artropatie infiammatorie) ricordiamo qui solo alcuni preparati di solfo ed esametilentetramina, di solfo e iodio, di glicerofosfati, di estratti di cartilagine.

- SULFORAMINA *Fism*. (solfo colloidale + esametilentetramina) — flac. gocce 60 cc, 12 ff 1.8 cc (1° grado), 20 ff 3 cc (2° grado) nelle varietà « semplice » e « iodata »; flac. gocce 33 cc, 10 ff 2 cc nelle varietà « con vit. B₁ » e « iodata B₁ ».
- TIOLAMINA *Ellem* (solfo soluto + esametilentetramina) — 5 e 10 ff 2 cc i.m..
- ARTROSIL *Dompé* (bisiodometilato di piperazina, tiosolfato di piperazina) — 6 ff 5 e 10 cc; « B₁ » 5 ff 5 cc.
- SOLFIOZINA *Midy* (solfurea + diozina M (iodio organico) + piperazina) — 10 ff 5 cc i.m., e.v.; « B₁ » gocce 50 cc, 30 conf., 10 ff 5 cc i.m. normale 5 ff 5 cc i.m. forte, 10 supp. normale e forte; « B₁-B₁₂ » 5 ff liofilizzate.

- SOLFIOCAINA *Midy* (solfurea + diozina M + dunacaina) — 4 ff 20 cc per infiltrazioni locali.
- VIARTRIL *Rotta* (glucosamina solfato + glucosamina iodidrato) — 6 ff 5 cc i.m., e.v. 200+200 mg; 6 ff 10 cc e.v. 300+300 mg.
- ARTROSOLVINA *Menarini* (Na glicerofosfato, Na cacodilato, Na formiato, Na ioduro, procaina, Na arseniato, stricnina nitrato) — 6 ff 5 cc i.m.; 6 ff 5 cc e.v..
- ARUMALON *Berna* (estr. cartilagine di animali giovani, estr. midollo osseo) — flac. 5 cc multidose i.m..

FARMACI MIORILASSANTI

Derivati del propandiolo ed altri derivati alcanolici.

- RELAXAR *Bouty* (mefenesina) — 50 conf. 25 cg, pomata 25 g .
- TOLOFREN *Taricco* (mefenesina) — 20 compr. 25 cg.
- TOLSERON *Squibb* (mefenesina) — 25 compr. 50 cg.
- MIOLAXENE *Lepetit* (metocarbamolo) — 12 compr. 50 cg.
- MIOWAS *Wassermann* (metocarbamolo) — 10 e 30 compr. 50 cg; 5 ff 10 cc e.v.; 6 supp..
- RELAX *I.O.N.* (metocarbamolo) — 20 compr. 50 cg.
- DIOLENE *Intra* (carisoprodol) — 20 conf. 35 cg.
- MIORIDOL *Rossini* (carisoprodol) — 25 conf. 34 cg.
- SOMA *Erba* (carisoprodol) — 20 discoidi 35 cg.
- GAMAQUIL *Recordati* (fenprobamatot) — 20 conf. 40 cg; 10 supp. 80 cg.
- ARAMIDOL *A.B.C.* (feniramidolo) — 12 compr. 20 cg; 5 supp. 17.5 cg.
- MIODAR *I.S.M.* (feniramidolo) — 20 opercoli 20 cg.

Derivati del difenilmetano.

- ARTANE *Lederle* (triesifenilide) — 50 e 100 compr. 2 mg.
- LYSEEN-HOMMEL *Bonomelli* (triesifenilide) — 30 compr. 4 mg; 5 ff 1 cc 2 mg; 6 supp. 6 mg.
- PIPANOL *Winthrop* (triesifenilide) — 100 compr. 2 mg.

Derivati del metatazanzone.

- RILAQUIL *Guidotti* (clorometazanzone) — 20 compr. 10 cg e 20 cg.
- TRANCOPAL *Winthrop* (clormetazanzone) — 12 compr. 20 cg.

Derivati del benzossazolo.

- BIOMIORAN *Bioindustria* (clorzoxazone) — 24 compr. 25 cg.
 PABAFLEX *Cilag-Chemie* (clorzoxazone) — 25 tavolette 25 cg.

Derivati del colchicoside.

- MUSCORIL *Inverni-Della Beffa* (tiocolchicoside) — 20 comp, 4 mg; 6 ff 2 cc i.m., e.v. 4 mg.

Associazioni tra miorilassanti ed antireumatici.

- REUMAL 3 *Norton* (metocarbamolo, aminopirina, Ca difenilacrilato) — 50 conf. 5+15+5 cg; 10 supp. A e B 10+30+10 cg e 5+15+5 cg.
 FLEXIDONE *Pierrel* (carisoprodol + aminopirina) — 6 e 24 compr 30+20 cg; 5 e 10 supp. A 60+40 cg; 5 e 10 supp. B 30+20 cg.
 MIOREUMA *Robin* (carisoprodol + aminopirina) — 6 supp. 50+15 cg (+ vit. B₁ e B₆).
 MIOSEDOL *Sossi-Bios* (carisoprodol + ac.acetilsalicilico) — 25 discoidi e 10 supp. 18+20 cg.
 REUSTRIALGIN *Farmacosmici* (carisoprodol, dipirone) — 20 conf. 10+20 cg; 10 supp. 30+60 cg.
 SOMA COMPLEX *Erba* (carisoprodol, ec.acetilsalicilico, dipirone) — 12 e 30 discoidi 14+18+15 mg; 5 supp. A 60+45+36 cg; 5 supp. B 30+22.5+18 cg.
 MIOREUMINA *Fargal* (clormetazanone + aminopirina) — 10 supp. A 15+35 cg; 10 supp. B 7.5+17.5 cg.
 FEBUTOLO *I.S.M.* (salificazione tra feniramidolo ed ossi-fenilbutazone) — 25 opercoli 15 cg; 5 supp. 20 cg.
 OPEROL *Cilag-Chemie* (clorzoxazone + aminopirina) — 20 compr. 25+25 cg.
 GUARIDOL *Gentili* (clorzoxazone, aminopirina, clorossazina) — 20 conf. 12.5+17+12.5 cg; 5 supp. 25+34+25 cg (+ ditiopropiltiamina e vit. B₁₂).

MALATTIE ALLERGICHE

a) SHOCK ANAFILATTICO E MALATTIA DA SIERO

Lo *shock anafilattico* è una reazione acuta, talora esplosiva, che compare pochi minuti dopo la reintroduzione in un organismo sensibilizzato di un antigene specifico, abitualmente un siero eterologo. Le manifestazioni cliniche possono essere lievi (prurito, eritema, orticaria), piú gravi (dispnea, diarrea sanguinolenta) o gravissime, spesso rapidamente mortali (cianosi ed asfissia da edema della glottide e/o bronco-spasmo, collasso vascolare). Una reazione simile (*reazione anafilattoide* o *idiosincrasia*) si può osservare dopo punture da insetti (api, vespe) e dopo somministrazione di alcuni farmaci (penicillina, nitrofurantoina, procaina, aminopirina, ecc.) o di mezzi di contrasto iodati, anche in soggetti non sensibilizzati preventivamente.

La *malattia da siero*, in senso stretto, è una reazione che compare a distanza di 1-2 settimane dalla somministrazione di un siero eterologo, verso il quale l'organismo non era preventivamente sensibilizzato; reazioni analoghe, peraltro, possono verificarsi anche dopo la somministrazione di molti farmaci. La differenza dall'anafilassi consiste nel quadro clinico (febbre, orticaria, artrite, talora segni di interessamento cardiaco o renale), ma soprattutto nel lungo intervallo tra l'introduzione dell'agente responsabile e la comparsa della reazione; tale intervallo corrisponde a quello che è necessario per la sensibilizzazione.

Profilassi — La *prevenzione delle reazioni da siero eterologo*, oggi divenute piú rare perché la diffusione delle vaccinazioni anti-difterica ed anti-tetanica ha limitato le indicazioni della sieroterapia, si avvale di vari accorgimenti: impiego di *sieri anallergici* (cioè poveri di albumine, le proteine verso le quali

l'organismo suole immunizzarsi; le proteine anticorpali, cui si deve l'azione profilattica o terapeutica del siero, sono notoriamente delle globuline), impiego di *sieri ottenuti da specie animali diverse* (gli immunsieri di uso piú comune sono ottenuti dal cavallo, ma in commercio ve ne sono anche di altre specie animali: bue, montone, ecc.), somministrazione del siero con la *tecnica di Besredka* (che consiste nell'iniettare il siero in dosi frazionate e progressivamente crescenti a distanza di 1-2 ore l'una dall'altra, oppure, se il siero deve essere iniettato endovena, nel far precedere 1-2 iniezioni intramuscolari di una piccola quantità di siero, sempre a distanza di 1-2 ore). Anche la somministrazione, insieme al siero, di un antistaminico iniettabile o di tiosolfato di calcio e magnesio (10 cc di sol. 10 % endovena) avrebbe una certa efficacia profilattica.

La *prevenzione delle reazioni da farmaci* è indubbiamente piú difficile. A parte la regola generica di limitare l'impiego dei farmaci, che danno piú frequentemente queste reazioni, alle sole indicazioni specifiche ed insostituibili, è necessario informarsi dall'ammalato (o dai parenti) su eventuali precedenti episodi di intolleranza verso il farmaco che si vuole prescrivere; anche una storia di pregresse malattie allergiche (asma, febbre da fieno, ecc.) deve invitare ad una maggiore cautela nella prescrizione dei farmaci. Le reazioni da farmaci, peraltro, sono abitualmente imprevedibili. L'utilizzazione dei tests cutanei, largamente sperimentati nel caso della penicillina, non dà praticamente alcuna informazione sicura; anche nel caso dei mezzi di contrasto iodati il test congiuntivale o l'introduzione endovena di una minima quantità del composto iodato non offrono una garanzia sufficientemente valida.

Terapia fisiopatologica. — Nello shock anafilattico la terapia fisiopatologica (antistaminici, cortisonici) non ha effetto immediato: può essere utile per evitare successive ricadute o se la sintomatologia è persistente, ma non deve in alcun modo far ritardare il trattamento sintomatico, il solo che nei casi piú gravi

consente di salvare la vita dell'ammalato. La via di somministrazione è, comunque, endovenosa (difenidramina 100 mg, prometazina 50 mg, clorfeniramina 10 mg, idrocortisone 100 mg o dosi corrispondenti degli altri cortisonici).

Nella malattia da siero e nelle reazioni simili dovute a farmaci la terapia fisiopatologica, consistente nella somministrazione di antistaminici e di cortisonici, rappresenta, invece, il trattamento di elezione; entrambi i suddetti farmaci vengono somministrati abitualmente per via orale a dosi piene (per i cortisonici, ad es., dell'ordine dei 30 mg al giorno di prednisone), che vengono rapidamente ridotte nei giorni successivi.

Gli antistaminici, peraltro, hanno scarsa influenza sulle manifestazioni articolari, che richiedono l'uso di acido acetil-salicilico o di farmaci analoghi. La stessa terapia (antistaminici o cortisonici per os) è indicata anche nelle reazioni idiosincrasiche da farmaci a carattere meno grave, con esclusive manifestazioni cutanee; in questo caso, peraltro, è spesso sufficiente la sospensione del medicamento incriminato (o sospetto di essere tale) per fare regredire rapidamente il « rash » cutaneo.

Terapia sintomatica. — Lo shock anafilattico, come abbiamo precisato, richiede un immediato ed energico trattamento sintomatico: adrenalina 1 mg sottocute (o, se lo shock è tale da rendere precario l'assorbimento dai tessuti, 0.2-0.4 mg endovena in 2-5 min); metaraminol 2 mg endovena; se la pressione non tende a risalire, infusione di plasma o di succedanei del plasma o anche semplicemente di sol. fisiologica con 2 mg di metaraminol o 10 mg di noradrenalina; se domina la broncostenosi e la pressione non è molto bassa, aminofillina 250 mg endovena in 5-10 minuti; se domina l'edema della glottide può rendersi necessaria l'intubazione tracheale o la tracheotomia; in caso di arresto cardio-respiratorio, le varie tecniche di rianimazione (respirazione bocca-a-bocca, massaggio cardiaco esterno, ecc.).

b) ORTICARIA ED EDEMA DI QUINCKE

L'*orticaria* è una dermatosi eruttiva acuta, caratterizzata dalla comparsa di manifestazioni essudative a focolaio, fortemente pruriginose, dette *pomfi*. Una orticaria occasionale e localizzata può essere provocata da stimoli esterni, quali il trauma, il contatto con sostanze irritanti (foglie di ortica o di altre piante), le punture da insetti; una orticaria apparentemente spontanea ed abitualmente generalizzata è provocata, invece, da una sensibilizzazione verso allergeni diversi, introdotti di solito per via digestiva (alimenti, medicinali) o verso parassiti intestinali o, più raramente, per altre cause. L'*edema di Quincke* è un edema a focolaio, acuto, circoscritto, di breve durata; ha una patogenesi analoga a quella dell'orticaria endogena, ma è legato più spesso alla sensibilizzazione verso sostanze medicamentose.

Profilassi. — La prevenzione dell'orticaria consiste nell'evitare il contatto con l'antigene, quando questo sia conosciuto, il che è relativamente facile nel caso che la sensibilizzazione avvenga nei confronti di alimenti di consumo non abituale (fragole, crostacei, cioccolata, ecc.). Sembra utile anche la correzione di eventuali disturbi gastro-enterici (dispepsie intestinali da putrefazione e da fermentazione), di affezioni epato-biliari, di disfunzioni endocrine, che possono rappresentare il terreno predisponente alla sensibilizzazione o, comunque, concomitano con l'orticaria.

Terapia fisiopatologica. — L'orticaria e l'edema di Quincke rappresentano due delle indicazioni più importanti degli *antistaminici*, la cui somministrazione dà generalmente risultati favorevoli con sorprendente prontezza; un trattamento continuativo sufficientemente prolungato (15-30 giorni o più, se occorre) dà di solito un effetto curativo duraturo. Nei casi ribelli si può ricorrere ai *cortisonici*, il cui impiego sistematico non è

invece, giustificato. Del pari ingiustificato è attualmente l'impiego di altre terapie, che pure in passato avevano fornito, talora, risultati anche assai brillanti: la terapia desensibilizzante aspecifica con iniezioni intradermiche o intramuscolari di quantità minime e progressivamente crescenti di sostanze proteiche alimentari (latte, albume d'uovo, peptone, ecc.) o di istamina; la proteinoterapia aspecifica e la piretoterapia; i farmaci antiallergici sintomatici (tiosolfato di calcio e magnesio, adrenalina, ecc.).

Terapia sintomatica. — Localmente, oltre agli antistaminici in pomata, possono essere utili, per dominare il prurito, spugnature con alcool mentolato o canforato (all'1-2 %), con acqua e aceto, con acido fenico sol. 1-2 %; lozioni con decotti di camomilla; applicazione di polveri inerti (talco mentolato all'1-3%, fecola di patate). Il prurito ribelle ai comuni trattamenti si può giovare della somministrazione di fenotiazinici per via generale (pag. 408 del Fasc. 2).

c) FEBBRE DA FIENO E RINITE VASOMOTORIA

Le reazioni allergiche che si estrinsecano a livello della mucosa nasale possono avere due aspetti clinici: una rinite acuta, parossistica, a carattere tipicamente stagionale, dovuta abitualmente a sensibilizzazione verso allergeni inalanti di origine vegetale (*febbre da fieno o pollinosi*) oppure una rinite cronica, intermittente, non stagionale, dovuta a sensibilizzazione verso allergeni inalanti di varia origine (*rinite vasomotoria*)

Profilassi — Nel caso della febbre da fieno è abbastanza facile identificare il polline responsabile della sensibilizzazione ed è quindi possibile l'allontanamento del paziente dalla zona in cui avviene la fioritura della pianta incriminata. Nel caso della rinite vasomotoria la profilassi è più difficile e riguarda, soprattutto, l'igiene dell'abitazione, come sarà illustrato a proposito

dell'asma bronchiale (pag. 1975). Se vi sono ostruzioni delle vie nasali (deviazioni del setto, iperplasia delle adenoidi) può essere considerata l'opportunità di correggerle.

Terapia fisiopatologica. — Quando l'allergene è stato identificato mediante l'indagine anamnestica o per mezzo delle cutireazioni e non è allontanabile dall'ambiente in cui vive il paziente, si può tentare la *terapia desensibilizzante specifica*, i cui risultati possono essere favorevoli a patto che si tratti di sensibilizzazione verso uno solo o pochi allergeni e si tratti di allergeni ben definiti e non ubiquitari, come è, invece, il caso delle cosiddette polveri domestiche. In tutti gli altri casi la terapia di elezione è quella con *antistaminici*; essi danno buoni risultati in circa il 60% dei casi, più spesso nella febbre da fieno (in cui, oltretutto, la durata del trattamento è limitata nel tempo), meno frequentemente nella forma non stagionale. L'impiego dei *corticoidi* non è giustificato dall'entità del disturbo e, in particolare, è sconsigliabile nei bambini.

Terapia sintomatica. — I *vasocostrittori simpaticomimetici* per instillazioni nasali determinano una riduzione della rinorea, più spesso nella febbre da fieno che nella rinite vasomotoria. Non raramente questi pazienti presentano uno stato di tensione emotiva, che beneficia dell'impiego dei *farmaci ansiolitici* (benzodiazepine, ecc.). La presenza non rara di complicanze infettive a carico delle prime aeree richiede una adeguata *terapia antibiotica*.

d) ASMA BRONCHIALE E BRONCHITE ASMATICA

L'*asma bronchiale* è una malattia allergica, caratterizzata da crisi di dispnea espiratoria, provocata da un broncospasmo e da edema della mucosa bronchiale ed indotta da sensibilizzazione nei confronti di allergeni, solitamente inalatori. Dall'asma bronchiale viene tenuta distinta la *bronchite asmatica*, caratte-

rizzata dalla presenza, nei periodi intervallari tra gli accessi, di una sintomatologia da infezione bronchiale e che rappresenta una complicanza della bronchite cronica (la sensibilizzazione avviene verso allergeni di origine batterica o è facilitata dalle alterazioni della mucosa bronchiale indotte dalla flogosi).

Nel trattare la terapia dell'asma bronchiale e della bronchite asmatica si suole fare una distinzione tra la terapia dell'accesso asmatico e quella dei periodi intervallari; ma, per uniformarci allo schema adottato in quest'opera, abbiamo distinto, oltre ad una *terapia preventiva* e ad una *terapia etiologica*, una *terapia fisiopatologica* ed una *terapia sintomatica*, intendendo per quest'ultima la terapia broncodilatatrice dell'accesso asmatico, mentre nella terapia fisiopatologica abbiamo comprese tutte quelle modalità terapeutiche che vanno al di là di un semplice trattamento sintomatico delle crisi asmatiche e possono essere considerate, quindi, come la terapia di base dell'asma.

Terapia preventiva

Nell'ambito piú generale della prevenzione della malattia asmatica sono da prendere in considerazione, come misure di carattere collettivo, la protezione e la lotta contro gli inquinamenti atmosferici, soprattutto nelle città e nelle zone industriali, e, come misure di carattere individuale, il trattamento pronto ed adeguato di ogni infezione bronchiale e la rimozione di ostacoli meccanici alla respirazione nasale.

Nell'ambito piú specifico della prevenzione degli attacchi asmatici sono da prendere in considerazione tutte le misure atte a prevenire il contatto con l'allergene o con gli allergeni responsabili della sensibilizzazione. Tali misure sono diverse da caso a caso e la loro realizzazione può essere piú o meno difficile: sostituzione di cuscini e materassi di lana, di crine o di piume con cuscini e materassi di gommapiuma, allontanamento dall'abitazione di animali, tappeti, arazzi, ecc., uso di mobili sui quali

sia difficile il deposito di polvere, pittura delle pareti con tinte lavabili ed anti-muffa (un allergene molto diffuso è rappresentato dalla *Parietaria*, una muffa microscopica delle pareti), condizionamento dell'aria, eventuale cambiamento di mestiere, se questo comporta il contatto con polveri (falegnami, fornai, ecc.), ecc..

Terapia etiologica

Nell'*asma bronchiale* l'unica terapia che ha il significato di terapia etiologica è la *terapia desensibilizzante specifica* (per le sue modalità si veda a pag. 1942), che, peraltro, si può mettere in atto solo nel caso dell'*asma bronchiale* ad allergene noto ed i cui risultati, comunque, sono per lo più deludenti.

Nella *bronchite asmatica* il significato di terapia etiologica lo assume la *terapia anti-infettiva* (per le cui modalità si rimanda alla terapia delle bronchiti croniche: pag. 707 del Fasc. 4). A prescindere dalla possibilità di ottenere una reale sterilizzazione dell'albero bronchiale in presenza di una bronchite cronica, si deve tener presente, tuttavia, che la sindrome asmatica è solo una conseguenza indiretta della bronchite (in fin dei conti l'infezione bronchiale ha consentito l'impianto dell'*asma*, ma quest'ultimo è divenuto ben presto un processo « self-perpetuing »), pur essendo molto importante spezzare il circolo vizioso che si stabilisce tra infezione bronchiale ed *asma* (la prima ha consentito l'impianto del secondo, ma quest'ultimo favorisce la persistenza della prima).

In alcuni casi può essere considerata l'opportunità di rimuovere alcuni fattori che intervengono come elementi indiretti nell'etiopatogenesi dell'*asma*. La *terapia sedativa* può essere variamente valutata, non essendo chiaro se l'eretismo psichico degli asmatici è una condizione predisponente alla malattia (che alcuni includono tra le cosiddette malattie psico-somatiche) o non piuttosto una sua conseguenza. La *correzione di squilibri endocrini*, quando esistono, è senza dubbio utile, anche se l'etio-

patogenesi disendocrina dell'asma, che un tempo aveva molti sostenitori, non può essere più sostenuta; in questo ambito rientrano i tentativi compiuti, talora con qualche successo (ma si ricordi che l'evoluzione della malattia è tale da poter fare apparire una remissione spontanea come un successo terapeutico), con estratti tiroidei, follicolina o gonadotropina corionica.

Terapia fisiopatologica

La terapia fisiopatologica dell'asma bronchiale si identifica con la *terapia antireattiva* in senso lato, cioè con ogni misura atta a diminuire la reattività della mucosa e della muscolatura bronchiale a tutti gli stimoli che in via chimica o neurogena determinano il broncospasmo. Sostanzialmente il beneficio della terapia fisiopatologica deve andare al di là della semplice remissione del broncospasmo (che, comunque, essa determina, anche prontamente), per ridurre la frequenza delle crisi o provocarne la completa scomparsa. Nella valutazione dei risultati di ogni terapia anti-asmatica, peraltro, occorre tener presente che questa malattia presenta una vasta gamma di quadri clinici di varia intensità che vanno, senza confini netti, da una condizione di latenza clinica a quella di accessi conclamati, ma isolati tra loro e più o meno frequenti, oppure di accessi subentranti e praticamente continui (*stato di male asmatico*).

In pratica la terapia fisiopatologica dell'asma bronchiale si identifica con la *terapia cortisonica* (o corticotropinica); l'unica alternativa concreta (ma da riservare, come vedremo, a singoli casi e solo quando la terapia cortisonica ha fallito) è la *terapia immunosoppressiva*. Di entrambe queste terapie parleremo dettagliatamente tra poco.

La *terapia antistaminica* dà solitamente risultati deludenti e sembra giovare solo in pochi casi di asma bronchiale giovanile da allergeni esogeni (ricorrenza stagionale, assenza di ogni sintomatologia bronchitica, eosinofilia). Qualche tentativo isolato,

dettato soprattutto dal desiderio di evitare il ricorso ai cortisonici, è stato compiuto con fenilbutazone, indometacin o derivati chinolinici; mancano sperimentazioni controllate che consentano di stabilire il posto che questi farmaci hanno (se lo hanno) nella terapia anti-asmatica, ma i risultati sono certamente inferiori a quelli che si ottengono con gli steroidi cortisonici e con la corticotropina. Non hanno, invece, alcun motivo di essere ancora impiegate la terapia desensibilizzante aspecifica (proteino-terapia aspecifica, pireto-terapia, autoemoterapia) e la terapia desensibilizzante istaminica.

1) *Terapia cortisonica o corticotropinica.* — Il problema più importante relativo a questa terapia, sulla cui efficacia non è lecito porre alcun dubbio, è se essa debba essere attuata sistematicamente o limitata ai casi più gravi, ricorrendo negli altri ad una semplice terapia sintomatica. Diciamo subito che riteniamo ingiustificato il primo criterio: dei vari argomenti citati a proposito dell'« abuso » della terapia cortisonica (pag. 1890) i più validi, nel caso dell'asma bronchiale, ci sembrano la diminuita efficacia della terapia sintomatica broncodilatatrice nei pazienti trattati in modo irrazionale e prolungato con i cortisonici e la tendenza ad una sorta di « assuefazione » o di condizionamento psichico all'uso persistente dei cortisonici, favorito dalla particolare neurolabilità di molti asmatici.

Ammettiamo, tuttavia, la difficoltà di stabilire dei criteri oggettivi per scegliere i casi da trattare o non trattare con i cortisonici. Non vi è dubbio che la terapia cortisonica si impone nello stato di male asmatico e nei casi ribelli o divenuti resistenti ad ogni terapia sintomatica; nè sembra contestabile l'opportunità di non ricorrervi nei casi lievi, in cui la frequenza degli attacchi è molto rara e questi sono facilmente controllabili con la terapia sintomatica. Goodman e Gilman affermano che non si deve trattare con i cortisonici « l'asma associata con infezione bronchiale »; per quanto un'affermazione così perentoria sia inaccettabile, è certo che nella bronchite asmatica debba essere esperito anzitutto un tentativo con farmaci sintoma-

tici associati ad un trattamento anti-infettivo adeguato e sufficientemente prolungato, tenendo anche presente che la terapia cortisonica favorisce la persistenza e la diffusione delle infezioni batteriche (onde non va mai praticata in questi pazienti senza una idonea protezione antibiotica).

Le difficoltà sussistono, comunque, nei casi di sindrome asmatica di media gravità, che sono poi la grande maggioranza di quelli che ricorrono al medico. Se teniamo presente che i risultati del trattamento cortisonico possono essere diversi da caso a caso (alla sua sospensione può far seguito un lungo periodo di benessere o una pronta ripresa della sintomatologia) e come la maggior parte degli inconvenienti dei cortisonici conseguono al loro uso continuativo e prolungato, si potrebbe concludere in modo paradossale che i cortisonici sono da preferirsi nei casi più lievi, quando tutto lascia sperare che essi inducano una remissione completa e persistente della broncostenosi, piuttosto che in quelli più gravi, quando è presumibile che, una volta iniziato, il trattamento debba essere proseguito indefinitamente, esponendo i pazienti ai gravi rischi del cortisonismo cronico.

Il criterio più saggio ci sembra, comunque, quello di riservare il trattamento cortisonico ai casi in cui un trattamento sintomatico razionale non sia in grado di controllare in modo sufficientemente completo la sintomatologia broncostenotica. Nei pazienti in trattamento cortisonico, nei quali, a nostro avviso, non ricorrono gli estremi per una indicazione a tale terapia, è opportuno, invece, ridurre progressivamente la posologia cortisonica fino a sospenderne la somministrazione, attuando nel contempo un trattamento sintomatico sufficientemente intenso.

Nello *stato di male asmatico* e nell'*asma grave* i cortisonici o la corticotropina debbono essere somministrati per via parenterale, preferibilmente per fleboclisi lenta: mg 25-50 di ACTH o mg 100 di idrocortisone in 500 cc di sol. glucosata al 5% in 6-8 ore (aggiungendo eventualmente g 0.25-0.5 di aminofillina per ottenere una risoluzione più pronta del broncospa-

smo). Non vi sono criteri precisi per preferire la cortico-tropina o i cortisonici, ma in linea di massima l'ACTH darebbe risultati migliori o piú pronti (contrariamente a quanto sarebbe logico attendersi, se si considera che l'ACTH agisce promuovendo l'increzione di idrocortisone da parte della corteccia surrenale). Le fleboclisi debbono essere ripetute ogni giorno, ma dopo 3-4 giorni il miglioramento è di solito tale da consentire modalità di somministrazione piú pratiche. Nell'impossibilità di praticare le fleboclisi si può ricorrere alle iniezioni endovenose ripetute: mg 10-12.5 di ACTH o mg 25 di idrocortisone ogni 6 ore.

Nell'*asma di media gravità*, quando ricorrono gli estremi per ricorrere al trattamento cortisonico, e nell'*asma grave*, dopo aver attenuato l'intensità della sintomatologia mediante trattamento antireattivo per via parenterale, si ricorre agli steroidi cortisonici per os; nel secondo caso la posologia di solito è decrescente (iniziando, pertanto, con dosi di mg 30-40 di prednisone o dosi corrispondenti degli altri steroidi), mentre nell'*asma di media gravità* in cui si inizia il trattamento cortisonico la posologia di partenza è quella media (mg 20 di prednisone), aumentando solo in caso di resistenza o di risoluzione incompleta della sintomatologia.

Una volta ottenuto il risultato desiderato (quello ottimale consiste nella scomparsa degli accessi asmatici e, nel caso della bronchite asmatica, nell'attenuazione della sintomatologia broncostenotica basale), vi sono due alternative: ridurre rapidamente la posologia fino a sospendere il trattamento o continuare una dose di mantenimento molto ridotta; la prima alternativa è da preferire, anche per evitare i rischi del cortisonismo iatrogeno, la seconda è da attuare solo quando un tentativo precedente di sospensione ha provocato una rapida ripresa della sintomatologia broncostenotica.

2) *Terapia immunosoppressiva*. — Quando fallisce anche la terapia cortisonica o questa deve essere interrotta per la comparsa di effetti collaterali o se vi sono controindicazioni al suo

uso, può essere tentata la terapia immunosoppressiva con 6-mercaptipurina o azatioprina (le azoipriti, utilizzate in passato a questo scopo, sono state praticamente abbandonate). Lo schema posologico dipende in larga misura dalla risposta individuale, dalla tolleranza e dalla precedente esperienza del medico in tema di terapia immunosoppressiva; un ciclo terapeutico medio prevede una posologia di 3 mg/kg al giorno di azatioprina per 2-3 settimane, controllando periodicamente la crasi ematica. I risultati ottenuti dai singoli AA sono discordi, ma possono essere anche molto buoni ed abbastanza duraturi. Si tenga presente, comunque, che la terapia immunosoppressiva dell'asma si deve considerare, tuttora, una terapia allo stadio sperimentale e che essa comporta dei rischi non trascurabili.

Terapia sintomatica

L'accesso asmatico è sostenuto, secondo l'opinione prevalente, da uno spasmo della muscolatura liscia dei bronchioli ed in via accessoria (meccanismo che per alcuni sarebbe, invece, preponderante) dalla congestione e dall'edema della mucosa bronchiale. La muscolatura bronchiale è innervata da fibre simpatiche (beta-recettori) e parasimpatiche, che ne provocano rispettivamente il rilasciamento e la contrazione; onde lo spasmo bronchiolare può essere vinto sia da farmaci simpaticomimetici che da quelli parasimpaticolitici, oltre che da farmaci ad azione diretta sulla muscolatura liscia. Nel trattamento dell'accesso asmatico l'impiego dei farmaci broncodilatatori è fondamentale (l'effetto dei cortisonici sulla sintomatologia broncostenotica è assai meno pronto), ma questi farmaci, o almeno quelli dotati di azione più prolungata, sono utilizzati abitualmente anche allo scopo di prevenire la comparsa degli accessi.

1) *Farmaci simpaticomimetici.* — I recettori simpatici bronchiali sono dei recettori β (come in genere tutti quelli aventi un effetto inibitorio), cioè sono stimolati dall'adrenalina, ma

non dalla noradrenalina. Come è noto, le amine simpaticomimetiche si distinguono in α -adrenergiche e β -adrenergiche, secondo che stimolano in α o β ; le prime hanno un'azione vasoconstrictrice (ipertensiva, decongestionante nasale), le seconde un'azione vasodilatatrice (solo sui vasi muscolari), broncodilatatrice e tachicardizzante (con aumento del metabolismo e del consumo di O_2 da parte del miocardio). Le amine simpaticomimetiche, ed in particolare alcune di esse (amfetamine), hanno, inoltre, un'azione stimolante sul SNC (eccitazione psichica, inibizione del sonno e dell'appetito). La noradrenalina ha effetto stimolante sui soli recettori α , l'adrenalina sia su quelli α che su quelli β . Nel trattamento dell'asma si utilizzano, pertanto, l'adrenalina e le amine β -adrenergiche naturali o sintetiche; è stato ammesso che un effetto α -adrenergico possa essere utile in quanto determina una decongestione della mucosa bronchiale, ma si tratta di un fattore del tutto accessorio, in quanto l'attività antiasmatica delle amine simpaticomimetiche è dovuta fundamentalmente al rilasciamento della muscolatura bronchiale.

L'*adrenalina* è uno dei rimedi tradizionali dell'accesso asmatico, soprattutto per la prontezza della sua azione. Si somministra abitualmente per via ipodermica alla dose di mg 0.5-1 (cc 0.5-1 di sol. 1‰ di cloridrato di adrenalina) piú volte nel corso della giornata e, se occorre, anche a breve distanza da una iniezione precedente. Alcuni AA. consigliano di ricercare caso per caso la dose minima efficace, che talora non supera i mg 0.3. In alcune specialità del commercio l'adrenalina è associata ad estratto post-ipofisario che ne potenzierebbe l'azione; ma l'efficacia di questi preparati non è molto diversa da quella della sola adrenalina. Nei casi piú gravi, quando una o piú iniezioni ipodermiche non sono sufficienti a troncane un accesso asmatico, si può ricorrere alla via endovenosa in soluzioni estremamente diluite, meglio se per fleboclisi (mg 0.2-0.4 in 250 cc di sol. fisiologica). Nello stato di male asmatico, comunque, l'efficacia dell'adrenalina è assai scarsa. Per la somministrazione per via inalatoria si veda piú avanti. L'adrenalina ha un'azione molto fu-

gace e non può essere utilizzata a scopo profilattico; per prolungarne l'azione si può ricorrere all'adrenalina sospesa in tioglicolato sodico o in altri veicoli ritardanti o, meglio, ad alcuni sali (mucato di adrenalina), che la liberano gradualmente.

L'adrenalina, tuttavia, ha numerosi inconvenienti: è inattivata dai succhi digestivi (onde non può essere somministrata per os), è poco stabile in soluzione (la soluzione deve essere incolore; se appare rosea significa che l'adrenalina si è ossidata ad adrenocromo inattivo), determina molto spesso la comparsa di assuefazione (onde l'ammalato, pur praticando un gran numero di iniezioni giornaliere, non ne trae alcun vantaggio). Vi sono poi le controindicazioni: ipertensione arteriosa (controindicazione relativa per la fugacità della vasocostrizione), cardiopatie ischemiche (non tanto per un'ipotetica azione coronarodilatatrice — sembra, anzi, che l'adrenalina determini coronarodilatazione — ma per l'aumento del metabolismo e del consumo di O_2 da parte del miocardio), tachiaritmie, ipertiroidismo per l'azione eccitante sul SNC).

L'*efedrina*, alcaloide presente in molte piante del genere *Ephedra*, ha azione α - e β -stimolante meno pronta, meno intensa e piú protratta di quella dell'adrenalina, di cui sembra avere un maggior potere stimolante sul SNC. Non è attaccata dai succhi digestivi, onde viene somministrata per os (come solfato o cloridrato dell'isomero levogiro o del prodotto racemico sintetico); è utilizzata fundamentalmente per prevenire gli accessi asmatici (mg 15-50 due o piú volte al giorno, tenendo conto delle ore in cui gli attacchi sogliono essere piú frequenti), mentre è di scarsa efficacia negli accessi in atto.

L'*isoproterenolo* è un β -stimolante quasi puro (ha, pertanto, effetto tachicardizzante, ma non vasocostrittore), dotato di una attività broncodilatatrice assai pronta ed elevata. È inattivato dai succhi digestivi, ma può essere somministrato per via sublinguale (mg 5-15, fino a mg 60 nelle 24 ore); iniettato per via parenterale, viene inattivato rapidamente nella sede dell'iniezione. Il suo impiego nella terapia dell'asma bronchiale si limita

fondamentalmente alla via inalatoria (vedi piú avanti), sia per interrompere un accesso in atto che, entro certi limiti, per prevenirlo.

Il *metaproterenolo* è un β -stimolante puro (è dotato di una azione assai spiccata sulla conduzione atrio-ventricolare e sulla contrattilità miocardica, onde trova indicazione anche in alcune aritmie da alterato dromotropismo; al contrario, è praticamente privo di effetti sul circolo periferico), utilizzabile per via orale, parenterale o inalatoria. Nei confronti dell'adrenalina ha il vantaggio di avere un effetto prolungato (2-3 ore per via parenterale, 5-7 ore per via orale o inalatoria) e di non dare fenomeni di assuefazione. Nella terapia dell'accesso in atto si utilizzano la via parenterale (mg 1 per via i.m., mg 0.25-0.5 per via e.v. lenta, fino a mg 5-10 per fleboclisi) o quella inalatoria, nelle forme piú lievi e nella prevenzione delle crisi dispnoiche si utilizzano la via orale (mg 10-20 ogni 4-6 ore) o ancora quella inalatoria. Ad esclusione dell'ipertensione arteriosa vigono le altre considerazioni dell'adrenalina (aggravate dal fatto che l'azione è assai piú prolungata).

Altre amine simpaticomimetiche ad azione relativamente prolungata e somministrabili per via orale sono utilizzate (da sole o in associazione con farmaci diversi) come broncodilatatori ad azione preventiva: l'*etilefedrina* (mg 50 piú volte al giorno) ha un'azione simile a quella dell'efedrina, ma non è praticamente usata; la *metossifenamina* (mg 50-100 piú volte al giorno) ha un'azione quasi elettiva sui β -recettori, onde non modifica la pressione arteriosa.

2) *Farmaci parasimpaticolitici*. — Il loro uso è assai limitato. L'*atropina* è di efficacia assai scarsa; anche sperimentalmente essa è attiva nei confronti del broncospasmo indotto dai parasimpaticomimetici, ma molto meno nei confronti di quello indotto dall'istamina; inoltre, i parasimpaticolitici riducono, ma rendono piú dense, le secrezioni bronchiali, il che ostacola il ripristino di un flusso aereo normale. In passato ebbero una larga diffusione le *sigarette antiasmatiche*, preparate con le fo-

glie di alcune droghe parasimpaticolitiche (*belladonna, stramonio*, ecc.); l'efficacia di questa terapia è molto dubbia, senza contare l'azione irritante del fumo sulla mucosa bronchiale.

3) *Farmaci ad azione diretta sulla muscolatura liscia*. Di grande importanza pratica sono i *derivati solubili della teofillina* (teofillina-etilendiamina o aminofillina, diidrossipropil-teofillina o difillina, teofillina-monoetanolamina, teofillina-sodio acetato, teofillina-sodio glicinato, teofillina-metilglucamina o glucofillina, teofillinato di colina, teofillina-aminoisobutanolo o butafillamina, ecc.; v. pag. 545 e 552, Fasc. 3), che agiscono come broncodilatatori per azione spasmolitica diretta (si è voluto dare importanza anche ad una presunta azione decongestionante sul piccolo circolo). I teofillinici hanno una efficacia notevole, anche nei casi divenuti adrenalino-resistenti, ripristinano sovente la sensibilità dell'adrenalina ed agiscono sinergicamente ad essa (di qui la frequente associazione tra teofillinici ed adrenalina o, meglio, efedrina). L'azione dei teofillinici è pronta (soprattutto per somministrazione e.v.) e prolungata per alcune ore, sí da renderli utilizzabili anche a scopo preventivo.

L'*aminofillina* è, fra tutti i teofillinici, quello utilizzato piú largamente; la via di somministrazione piú efficace è quella e.v. alla dose media di cg 25 (l'iniezione deve essere lenta: 3-5 min, per evitare una caduta pressoria eccessiva), che si può ripetere fino a tre volte nelle 24 ore; nello stato di male asmatico si preferisce la somministrazione per fleboclisi (cg 50-75 e, talora, 100 in 1000 cc di sol. glucosata al 5 %, infuse in 6-8 ore). La via rettale (supposte da cg 30, piccoli clismi da cg 50 in 20 cc di acqua, corrispondenti a 2 fiale per uso e.v.) è utilizzata nella pratica pediatrica (a dosi proporzionalmente ridotte), ma determina notevole irritazione locale, onde si preferiscono altri derivati teofillinici (ad es., la glucofillina). Le iniezioni i.m. sono poco usate perchè molto dolorose. Per os l'attività è assai scarsa ed è piuttosto frequente l'intolleranza gastrica, tanto che alle compresse si preferiscono i confetti ad assorbimento intestinale.

L'aminofillina può determinare una caduta pressoria ed è quindi da usare con notevole cautela nei soggetti che già basalmente sono ipotesici; in questi casi è preferibile ricorrere all'associazione aminofillina-efedrina. L'aminofillina, inoltre, determina una modica eccitazione psichica; per questo motivo è sconsigliabile somministrarla alla sera o è opportuno associarla con barbiturici o con altri sedativi (va tenuto presente, tuttavia, che non pochi malati affermano di dormire meglio dopo avere praticato una iniezione di aminofillina prima di coricarsi; ciò si verifica quando la dispnea è tale da disturbare l'insorgenza del sonno).

Gli *altri derivati teofillinici* sono di uso piú limitato; praticamente nessuno sostituisce l'impiego dell'aminofillina per via e.v. La minore azione irritante di alcuni di essi, invece, li rende preferibili per le altre vie di somministrazione: orale, rettale, intramuscolare. Per quanto riguarda la via orale i derivati utilizzati piú largamente perché meno irritanti per la mucosa gastrica sono la difillina, la teofillina-sodio glicinato ed il teofillinato di colina (cg 10-20 piú volte al giorno); per quanto riguarda la via rettale è usata soprattutto la glucofillina (cg 50, eventualmente ripetibili piú volte al giorno).

La *teobromina* era poco usata fino a qualche anno fa perché non si riusciva a sintetizzarne derivati solubili. Attualmente è disponibile la *idrossipropil-teobromina*, solubilissima e perciò somministrabile per via i.m. ed e.v., oltre che per os; rispetto alla teofillina determina una minore eccitazione psichica ed un maggior effetto diuretico, ma è meno efficace come broncodilatatore. La posologia è di cg 30 per via parenterale e di cg 15 per via orale, piú volte al giorno.

La *kellina*, principio attivo dell'*Ammi visnaga*, è un altro farmaco ad azione spasmolitica diretta sulla muscolatura liscia; chimicamente si tratta del 2-metil-5,8-dimetossi-6,7-furanocromone. Dopo qualche entusiasmo iniziale questo farmaco non ha incontrato molto successo perché la sua efficacia è senz'altro mi-

nore di quella dell'aminofillina e dell'adrenalina, anche se l'effetto è piú prolungato. Può essere somministrata per os, per iniezioni i.m. o e.v. e per via rettale; la posologia media è di cg 20 al giorno.

La *papaverina* è il prototipo degli spasmolitici, ma la sua efficacia sulla muscolatura liscia bronchiale è assai modesta nei confronti di quella dei derivati xantinici ed in particolare della teofillina; lo stesso dicasi per i suoi omologhi sintetici (eupaverina, perparina, ecc.); viene utilizzata, comunque, abbastanza largamente in associazione con i derivati solubili della teofillina, soprattutto per via rettale.

4) *Terapia broncodilatatrice per via inalatoria*. — Una larga diffusione ed una notevole importanza pratica ha la terapia sintomatica broncodilatatrice per via inalatoria. Per mezzo di opportuni apparecchi (*aerosol*), di cui esistono in commercio numerosi tipi, anche tascabili (in genere, peraltro, la semplicità va a scapito dell'efficienza), il medicamento viene inalato in un elevatissimo grado di dispersione, che gli consente di penetrare profondamente nell'albero bronchiale e di esercitare la sua azione « in loco ». In sostituzione degli apparecchi per aerosol si possono utilizzare dei *nebulizzatori a mano*; in questo caso il grado di dispersione nel medicamento, la sua penetrazione nell'albero bronchiale e, in definitiva, la sua efficacia sono minori.

Con la via inalatoria non solo si ottiene un'azione piú pronta, ma si evitano le frequenti iniezioni parenterali e si riducono, fino ad annullarli, gli effetti sistemici dei singoli farmaci. In alcuni casi, resistenti all'adrenalina per via ipodermica, si può ottenere la regressione dell'accesso con l'adrenalina per via inalatoria; ciò sembra avvenire soprattutto quando è presente nei bronchi un tappo di muco vischioso e denso. Va segnalato, tuttavia, che l'aerosolterapia, soprattutto se ripetuta con una certa frequenza, determina una secchezza delle fauci, per sè irritante. Inoltre, alcuni AA. ritengono che l'uso frequente di adrenalina per via inalatoria (l'adrenalina per la sua azione sugli α -recettori determina una vasocostrizione della mucosa bronchiale) pos-

sa indurre un'atonia secondaria delle arteriole, che favorisce la stasi locale e può aggravare la sindrome asmatica (ciò non si verifica, ovviamente, con l'isoproterenolo ed il metaproterenolo).

Le *amine simpaticomimetiche* (adrenalina, isoproterenolo metaproterenolo) sono, appunto, *i farmaci utilizzati più largamente per via inalatoria*. Per ogni applicazione, che può essere ripetuta più volte nel corso della giornata, si somministrano 2-6 cc (secondo le dimensioni ed il tipo dell'apparecchio) di una soluzione del medicamento (sol. 1 % di adrenalina o di isoproterenolo, da diluire 2-5 volte al momento dell'uso, o sol. 2 % di metaproterenolo, se si usa un apparecchio per aerosol; soluzione non diluita di adrenalina o isoproterenolo o sol. 5 % di metaproterenolo, se si usa un nebulizzatore a mano); in genere dopo 5-10 inspirazioni profonde si ottiene la cessazione del broncospasmo. Meno usata in pratica è la somministrazione per via inalatoria dell'*aminofillina*, che ha un effetto meno pronto e di cui occorre impiegare dosi elevate: g 0.5 ed altre (si può utilizzare la soluzione per uso e.v.).

La via inalatoria, oltre che nella terapia sintomatica dell'accesso asmatico, può essere utilizzata per il trattamento di base della malattia; in questo caso si debbono usare amine simpaticomimetiche ad azione protratta (isoproterenolo e, soprattutto, metaproterenolo), cui può essere associato uno *steroide cortisonico* (ad es., idrocortisone 25 mg) ed il trattamento può essere eseguito 1-2 volte al giorno. Questa modalità terapeutica è particolarmente indicata nelle bronchiti asmatiche; in questo caso possono essere associati antibiotici, balsamici, mucolitici, come illustrato a proposito delle bronchiti croniche (pag. 824, Fasc. 4).

5) *Linee direttive per la terapia sintomatica*. — Nei paragrafi precedenti abbiamo illustrato i singoli farmaci broncodilatatori e le rispettive indicazioni; queste ultime si possono riassumere in due: trattamento dell'accesso asmatico in atto, prevenzione degli accessi asmatici.

Per il *trattamento dell'accesso asmatico in atto*, le alternative sono le seguenti: adrenalina per via ipodermica, metaproterenolo per via sottocutanea o intramuscolare, adrenalina, isoproterenolo o metaproterenolo per via inalatoria, aminofillina per via endovenosa. Poiché il trattamento per via inalatoria richiede la disponibilità di apparecchi particolari e la somministrazione di aminofillina richiede la presenza del medico, il trattamento domiciliare d'urgenza dell'accesso asmatico si pratica spesso con adrenalina o con metaproterenolo per via parenterale; l'adrenalina determina tachicardia ed ipertensione, il metaproterenolo solo tachicardia, ma dato che l'effetto della prima è fugace, mentre quello del secondo è assai protratto, l'adrenalina rimane il medicamento di scelta, se è ancora efficace, cioè se non si è instaurata resistenza. Se il paziente dispone di apparecchiature per la terapia inalatoria, questa è indubbiamente preferibile; si tenga presente, tuttavia, che i nebulizzatori a mano risultano efficaci solo negli attacchi lievi, mentre gli apparecchi per aerosol sono assai più costosi. Nella pratica ospedaliera e ogniqualvolta ve ne sia la possibilità riteniamo preferibile la somministrazione di aminofillina endovenosa.

Per la *prevenzione degli accessi asmatici*, le alternative sono le seguenti: efedrina o metaproterenolo per os, derivati solubili della teofillina, idrossipropil-teobromina o kellina per os, per via rettale o per via intramuscolare, iso- o metaproterenolo per via inalatoria. In questo caso le possibilità di scelta sono maggiori e si deve tener presente, oltre ai problemi di carattere pratico, della diversa sensibilità dei singoli pazienti ai vari medicinali, nonché dell'eventuale presenza di controindicazioni al loro uso. In linea di massima, l'efedrina, largamente usata in passato, è da mettere in secondo piano per la sua efficacia relativamente scarsa; il metaproterenolo è molto attivo, qualora non vi siano controindicazioni legate al suo effetto tachicardizzante; volendo o dovendo ricorrere agli spasmolitici, si consideri che la teofillina è più efficace della teobromina e della kellina e che le vie rettale o intramuscolare consentono posologie più elevate ed una utilizzazione più sicura del medicamento; quan-

to alla via inalatoria, spesso efficace per stroncare un accesso asmatico nella sua fase prodromica, è ovviamente poco pratica per un trattamento di fondo continuativo.

6) *Associazioni di farmaci antiasmatici.* — L'opportunità di limitare l'uso degli steroidi cortisonici come trattamento di fondo dell'asma (vedi pag. 1978) giustifica l'impiego ed il successo di associazioni di farmaci antiasmatici, costituite da broncodilatatori ad azione relativamente prolungata, sí da poter prevenire l'insorgenza degli accessi asmatici (come illustrato nel paragrafo precedente) e da altri farmaci che, con diverso meccanismo d'azione, possono ridurre la frequenza degli accessi asmatici o attenuare altri sintomi della malattia.

In commercio esistono numerose associazioni del genere (vedi pag. 1965) di composizione assai varia, ma sostanzialmente riconducibile ad alcuni schemi generali; quasi sempre i preparati sono per somministrazione orale, o, in qualche caso, per somministrazione rettale. I farmaci broncodilatatori sono rappresentati da amine simpatico-mimetiche (quasi sempre efedrina, in qualche caso metilamino-fenilpropanolo, fenilefrina, isoproterenolo, ecc.), da spasmolitici (derivati dalla teofillina, kellingina, papaverina, dimetilfenil-iminotiazolidina), raramente da anti-colinergici (difetil-dimetilamino-valeramide). I costituenti non broncodilatatori sono rappresentati da antistaminici, sali di calcio (per la loro azione antiessudativa-antiallergica), sedativi centrali (barbiturici, fenotiazine, bromici, talora difetil-idantoina), aminopirina (per la sua azione stimolante sul respiro), balsamici.

L'efficacia di queste associazioni è difficilmente valutabile, anche in rapporto alla diversità delle singole formule ed alla sensibilità individuale, ma in molti casi lievi o di media gravità è indubbiamente buona. Il loro impiego è raccomandabile come trattamento di fondo ed anche nei casi piú gravi può essere utile per intervallare o ridurre la terapia con steroidi cortisonici.

Terapia collaterale e delle complicanze

1) *Terapia fluidificante ed espettorante.* — L'intensa ventilazione dell'asmatico conduce ad una perdita di liquidi ed alla formazione di essudati densi e vischiosi nell'albero bronchiale che rendono difficile l'espettorazione (asma secco); questo fatto può essere aggravato dall'uso frequente di adrenalina (che ha azione inibente sulla secrezione bronchiale) e di trattamenti per via inalatoria. Una prima misura per ottenere una fluidificazione delle secrezioni bronchiali consiste nell'abbondante somministrazione di *acqua*; il paziente deve essere invitato a bere abbondantemente e frequentemente e ad umidificare ogni tanto il cavo orale (in genere, peraltro, il paziente adotta istintivamente queste misure); per ottenere un'idratazione ancora più ricca si può e, talora, si deve ricorrere alla somministrazione di fleboclisi di sol. fisiologica o di sol. glucosata isotonica.

Tra i farmaci fluidificanti (pag. 789, Fasc. 4) i più indicati sono gli *ioduri*, che si somministrano per via orale in forma galenica da soli (sol. satura di ioduro di potassio X gtt in acqua tre volte al giorno) o in associazione con altri fluidificanti ed espettoranti (pag. 801, Fasc. 4). Quando vi sia intolleranza allo iodio, si ricorre abitualmente al *guaiacolo e derivati* per os o per via parenterale (pag. 794, Fasc. 4). Alcuni farmaci esercitano un'azione fluidificante e secretolica locale e sono utilizzati per via aerosolica da soli o in associazione con farmaci broncodilatatori o con antibiotici: miscela di alcool alchil-arilici (Alevaire *Winthrop*), N-acetil-L-cisteina (Fluimucil *Zambon*), quest'ultima più efficace della prima.

2) *Terapia sedativa e ansiolitica.* — La terapia sedativa ed ansiolitica è di grande importanza negli asmatici, che sono in genere ipereccitabili, ansiosi ed insonni. Le emozioni possono avere un'importanza notevole nello scatenare un accesso asmatico, indipendentemente dall'inclusione dell'asma bronchiale tra le malattie psico-somatiche, concezione che giustifica i tentativi di psicoterapia e di trattamento psicosomatico, largamente dif-

fusi in alcuni paesi, ma che hanno trovato scarso credito in Italia. D'altro canto gli accessi asmatici inducono reazioni ansiose, tali da creare veri e propri circoli viziosi. Per questi motivi quasi tutte le associazioni di farmaci antiasmatici del commercio (vedi pag. 1965) contengono un sedativo ed abitualmente il *fenobarbital*. Indipendentemente dall'impiego di queste associazioni, la somministrazione di fenobarbital (o di altri ipnotici barbiturici), alla dose di cg 5-10 fino ad un massimo di cg 20 al giorno, preferibilmente alla sera, è indicata negli asmatici ipereccitabili ed insonni. Per evitare una depressione eccessiva del centro del respiro e la facile assuefazione ai barbiturici, sono preferibili gli *ipnotici non barbiturici* o, meglio ancora, gli *ansiolitici* (derivati della benzodiazepina), soprattutto se sono molto spiccate l'iperemotività e l'ansia (pag. 418, Fasc. 2).

3) *Terapia dell'ipossia*. — La necessità di somministrare *ossigeno* agli asmatici si pone solo in presenza di grave ipossia e cianosi (ad es., nello stato di male asmatico), tenendo presente che, anche in questi casi, è più importante eliminare l'ipossia rimuovendo il broncospasmo. La somministrazione di O_2 , inoltre, non deve essere eccessiva per non deprimere l'attività del centro del respiro. Se l' O_2 è somministrato mediante maschera o catetere nasale è importante umidificarlo preventivamente per evitare un eccessivo prosciugamento della mucosa tracheo-bronchiale. Assai più utile è la somministrazione di O_2 mediante *apparecchi a pressione positiva intermittente*, che consentono la somministrazione contemporanea, mediante aerosol, di farmaci broncodilatatori. Negli asmatici è importante, inoltre, evitare la depressione del centro del respiro determinata dalla morfina o derivati o dalla somministrazione eccessiva di ipnotici barbiturici o di sedativi della tosse.

4) *Terapia anti-infettiva*. — La terapia anti-infettiva è di fondamentale importanza nella bronchite asmatica, ma è importante anche nell'asma bronchiale che si complica facilmente con una infezione secondaria. La terapia delle bronchiti croniche è stata illustrata nel Fasc. 4 (pag. 707).

FOSGLUTAMINA B₆

*un perfetto equilibratore fisiologico
delle funzioni cerebrali.....*



*.....provvede al metabolismo
del tessuto nervoso
nel riposo e nella fatica*

CONFEZIONI **Confetti** : tubetto con 20 confetti
Granuli : flacone con 100 g di polvere granulata

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

Totale carico INAM

CONFEZIONI:

Astuccio con 5 supposte
Flac. 25 conf. di g 0,25

uso pediatrico

Astuccio con 5 supposte

BALPIREN

papaverina

IL PREPARATO DI ELEZIONE NELLE BRONCHITI DA CAUSA TOSSICA (FUMO) FLOGISTICHE O ALLERGICHE, NEGLI EPISODI FEBBRILI A COMPONENTE SPASTICA

Guaiacolglicolato

di

confetti g 0,059
supposte g 0,13
supposte ped. g 0,065

Balsamico
Antitermico



Sinergismo di
potenziamento

Fenildimetilisopirazolone *

confetti g 0,151
supposte g 0,33
supposte ped. g 0,165

Antitermico
Analgesico



Tonzilamina

confetti g 0,005
supposte g 0,02
supposte ped. g 0,01

Antistaminico

Papaverina

confetti g 0,025
supposte g 0,05
supposte ped. g 0,005

Broncodilatatore
Antispastico

* Da rilevare il dosaggio minimo del componente pirazolico.

MALATTIE REUMATICHE

a) FEBBRE REUMATICA

La *febbre reumatica* (questa denominazione, propria della letteratura anglo-sassone, è ormai adottata nella nomenclatura internazionale; il termine di *reumatismo articolore acuto*, tradizionale nella letteratura italiana, pone l'accento solo sulle manifestazioni articolari, che non sono neppure le più importanti; il termine di *malattia di Bouillaud*, tradizionale nella letteratura francese, ha tutti i difetti delle denominazioni eponimiche) è una malattia sistemica caratterizzata da manifestazioni articolari e cardiache (*cardite reumatica*), con l'associazione varia e facoltativa di manifestazioni sierosittiche, cerebrali (*corea reumatica*), cutanee, ecc.. Le lesioni articolari guariscono senza alcun reliquato, mentre gli esiti cicatriziali dell'endocardite reumatica fanno capo ai *vizi valvolari reumatici*. La malattia inizia abitualmente nella seconda e terza infanzia, è preceduta da una angina tonsillare, esordisce acutamente, ma può recidivare a distanza di mesi o di anni, di solito in coincidenza con una nuova faringo-tonsillite (in genere le recidive tendono a divenire meno frequenti con il raggiungimento dell'età adulta).

L'angina tonsillare, che precede la febbre reumatica è dovuta ad una *infezione da streptococco β -emolitico*, ma è assai poco verosimile che l'infezione streptococcica come tale sia l'unico agente responsabile della malattia (*teoria streptococcica pura*); basti pensare che solo una piccola parte dei soggetti colpiti da angina streptococcica ammala di febbre reumatica, che la febbre reumatica compare a distanza di 10-15 giorni dall'angina streptococcica, quando abitualmente non si repertano più streptococchi nell'istmo delle fauci e che, infine, la malattia ha un carattere *self-perpetuating*, cioè continua e si cronicizza indipendentemente dalla presenza di streptococchi nell'organismo. È

stata formulata un'ipotesi secondo cui la febbre reumatica avrebbe una etiologia virale, impiantandosi l'infezione virale su una precedente infezione streptococcica (*teoria virale*), ma non vi sono dati per suffragarla.

È molto piú verosimile, invece, che la febbre reumatica rappresenti una modalità di reazione abnorme dell'organismo nei confronti di un'infezione streptococcica (*teoria strepto-allergica*), anche se è assai difficile, allo stadio attuale delle nostre conoscenze, precisare in che cosa consista questa disreattività. È possibile che i fattori responsabili di questa predisposizione ad ammalare di febbre reumatica siano in parte congeniti (vi sono dati probativi per una trasmissione autosomica recessiva della tendenza a reagire in senso reumatico ad una infezione streptococcica), in parte acquisiti (la febbre reumatica colpisce piú frequentemente soggetti che abitano in ambienti umidi e malsani o con alimentazione carentiata). I reumatici tendono ad avere risposte immunitarie assai vivaci (ad es., il titolo antistreptolisinico è in media piú elevato nei reumatici rispetto ai soggetti colpiti da infezioni streptococciche non complicate da febbre reumatica), ma non è chiaro se ciò rappresenta la causa o una conseguenza della risposta abnorme. Un'altra possibilità è che i reumatici non siano in grado, al contrario, di opporre valide difese contro l'aggressione streptococcica, onde le tossine streptococciche potrebbero modificare alcune strutture antigeniche tessutali, sí da trasformarle in auto-antigeni ed evocare in tal modo una risposta auto-anticorpale (*teoria auto-immunitaria*); gli auto-anticorpi sarebbero responsabili della lesione dei tessuti mesenchimali e del carattere *self-perpetuating* che assume la malattia.

In questa sede saranno illustrate la *terapia preventiva ed etiologica* e la *terapia fisiopatologica*, la prima rivolta fondamentalmente a combattere le infezioni streptococciche, la seconda a modificare la reattività dell'organismo. La terapia sintomatica della cardite reumatica e quella dei vizi valvolari reumatici è stata illustrata, invece, nel Fasc. 3.

Terapia preventiva ed etiologica

La terapia preventiva della febbre reumatica comprende misure igienico-sociali e misure medicamentose.

Le *misure igienico-sociali* interessano tutta la popolazione e consistono nel migliorarne il tenore di vita, soprattutto per quanto riguarda le abitazioni, che, se umide e fredde, possono favorire genericamente le infezioni streptococciche e sembrano aggravare la predisposizione ad ammalare di febbre reumatica.

La *profilassi medicamentosa* interessa, al contrario, singoli individui e si identifica con la chemio-antibiotico-terapia anti-streptococcica. È evidente che la chemio-antibiotico-terapia non può essere attuata in tutte le infezioni streptococciche dell'orofaringe (né, tanto meno, in tutte le flogosi delle prime vie aeree fintanto che non ne viene esclusa l'etiologia streptococcica), anche perché non esiste alcun criterio valido per prevedere che un determinato soggetto risponderà in senso reumatico ad un'infezione streptococcica; onde la profilassi medicamentosa si identifica, in pratica, con la *profilassi delle recidive* nei soggetti che hanno superato un primo attacco di febbre reumatica. Se è vero, infatti, che la febbre reumatica, una volta instauratasi, è una malattia «self-perpetuing», svincolata dalla presenza dello streptococco β -emolitico nell'organismo, è altrettanto vero che nuove infezioni streptococciche sono responsabili di recidive reumatiche con la conseguente stimolazione della risposta iperergica e con l'eventuale aggravamento delle lesioni valvolari permanenti. In questo senso, e solo in questo senso, va considerata l'*eliminazione chirurgica dei foci infettivi* (tonsillectomia, asportazione di granulomi dell'apice dentario, ecc.), quando se ne dimostri la presenza e la persistenza dopo un congruo trattamento chemio-antibiotico (a questo proposito si deve ricordare che l'intervento deve essere attuato sotto opportuna protezione antibiotica ed antireattiva in quanto suole accompagnarsi all'immissione in circolo di germi e/o tossine, che possono provocare una

recidiva reumatica). Nel complesso i risultati di questo trattamento, del quale si è tanto abusato in passato, sono assai modesti.

La *chemio-antibiotico profilassi* si avvale fundamentalmente di due agenti: la penicillina ed i sulfamidici; i soli ad avvicinarsi ai requisiti essenziali di un medicamento da utilizzare a questo scopo: notevole attività contro lo streptococco β -emolitico, assenza di tossicità anche per somministrazione prolungata, modalità di somministrazione semplice e pratica, costo non elevato. La profilassi medicamentosa della febbre reumatica ha subito tre fasi evolutive: nella prima (antecedente all'introduzione in terapia dei preparati ritardo di penicillina) furono usati i sulfamidici, nella seconda (conseguente alla disponibilità di dibenzatina-penicillina G e di penicillina V) fu usata la penicillina, nella terza (successiva alla scoperta dei sulfamidici « a basso dosaggio») vi è l'alternativa tra penicillina e sulfamidici.

La *penicillina* ha il grande vantaggio di essere molto attiva contro gli streptococchi (a differenza da quanto avviene per gli stafilococchi, non esistono in pratica streptococchi penicillino-resistenti) e di essere priva di tossicità (anche se non si possono trascurare i frequenti fenomeni di idiosincrasia); ha lo svantaggio, peraltro, di non essere somministrabile per via orale e di essere eliminata molto rapidamente per via renale, sí da richiedere iniezioni assai frequenti. Gli unici preparati di penicillina utilizzabili a questo scopo sono, pertanto, la *dibenzatina-penicillina G*, a lento assorbimento e capace, quindi, di mantenere a lungo una penicillemia sufficientemente elevata, e la *penicillina V* (fenossi-metil-penicillina), acido resistente e somministrabile, quindi, per via orale; la prima è da preferire in quanto il mantenimento di una penicillemia elevata richiede somministrazioni di penicillina V abbastanza ravvicinate. La dibenzatina-penicillina G si inietta per via i.m. alla dose di 600.000 U.I. una volta ogni 12-15 giorni o di 1.200.000 U.I. una volta ogni 25-30 giorni, la penicillina V si somministra per via orale alla dose di g 0.25 ogni 12 ore; nei bambini di peso inferiore a 25 kg la posologia può essere ridotta opportunamente.

I *sulfamidici* « a basso dosaggio » hanno il vantaggio di essere somministrabili per os in unica dose giornaliera (sulfametossipiridazina o sulfametossipirimidina g 0.5 al giorno; dosi inferiori nei bambini che pesano meno di 25 kg) ed anche a intervalli maggiori (sulfametossipirazina g 0.5 a giorni alterni); la loro attività anti-streptococcica è sufficientemente elevata e la loro tossicità è relativamente scarsa. I sulfamidici trovano una indicazione precisa nei soggetti « allergici » alla penicillina, con la quale possono essere, comunque, alternati per evitare gli inconvenienti di una somministrazione continuativa (tossicità e resistenza batterica).

La *durata della profilassi* deve essere notevole; una profilassi « a tempo indeterminato » è solamente teorica e non risponde, oltre tutto, ad una necessità reale, data la riduzione spontanea della frequenza delle recidive con il passare degli anni; comunque, si consiglia di proseguire la chemio-profilassi almeno fino alla pubertà nei casi che insorgono nel bambino e per almeno 5 anni nei casi che insorgono nell'età adulta.

Nella febbre reumatica in atto la terapia anti-streptococcica ha, in un certo senso, il significato di una *terapia etiologica*; la penicillina, che è il farmaco di scelta, va somministrata a dosi elevate perché, anche se non costantemente, gli streptococchi possono essere ancora presenti nei foci faringo-tonsillari (l'entità dei fenomeni disreattivi non è necessariamente proporzionale alla carica tossinica, ma il persistere dell'infezione è senza dubbio un fattore di aggravamento). Nei primi 7-10 giorni si userà la penicillina pronta alla dose di 2.400.000-3.200.000 U.I. al giorno (300-400.000 U.I. ogni 3 ore), poi per 15-20 giorni si potrà ricorrere alla penicillina-procaina (1-2 milioni U.I. al giorno), per passare, infine, alla profilassi chemio-antibiotica con i criteri già ricordati. L'uso della penicillina pronta e procainica è da raccomandare anche nel caso si ritenga opportuno procedere alla rimozione chirurgica dei foci, iniziando qualche giorno prima dell'intervento e proseguendo per alcune settimane.

Terapia fisiopatologica

La febbre reumatica in atto non è piú una malattia infettiva, ma una malattia fundamentalmente disreattiva. La terapia, pertanto, deve mirare all'attenuazione dei fenomeni patologici elementari propri di ogni processo flogistico: essudazione, proliferazione, organizzazione (per quanto riguarda l'endocardio è soprattutto importante impedire gli ultimi due fenomeni, che sono quelli che danno origine ai vizi valvolari irreversibili). I farmaci che si possono utilizzare a questo scopo sono praticamente due: i *derivati salicilici*, il cui uso è tradizionale, ed i cortisonici, che si sono affiancati ai primi negli ultimi due decenni; l'impiego di *derivati pirazolici* (aminopirina, fenilbutazone) e di *indometacin* o è stato abbandonato per la scarsa efficacia o non è ancora corroborato da una esperienza sufficientemente lunga.

È ancora oggetto di controversia se si debbano preferire i derivati salicilici o i cortisonici, i primi sembrano piú attivi sulla febbre e sulla componente essudativa e, pertanto, sulle manifestazioni cliniche piú evidenti, i secondi agiscono piú intimamente, forse, sulla componente proliferativa; i salicilici non paiono in alcun modo capaci di evitare gli esiti valvolari dell'endocardite reumatica, ma è per lo meno dubbio che i cortisonici abbiano tale efficacia (in ogni caso il trattamento antiflogistico-antireattivo è opportuno perché dà la possibilità di limitare la entità del danno irreversibile). Una qualche differenza si può stabilire sulla base degli effetti collaterali rispettivi: alcuni di questi effetti (ad es., quelli gastrici) sono comuni ad entrambi; i cortisonici hanno controindicazioni in rapporto alla loro influenza sul metabolismo glicidico e protidico; i derivati salicilici provocano disturbi a carico del sistema nervoso centrale e sembrano dotati di azione lesiva su alcuni parenchimi: fegato, rene, miocardio (pur in assenza di una documentazione precisa in merito, i derivati salicilici devono essere usati con prudenza

se vi è una cardite reumatica grave per non favorire lo scompenso cardio-circolatorio). Un criterio suggerito negli ultimi anni è quello di associare un derivato salicilico ed un cortisonico a dosi dimezzate per utilizzare l'azione qualitativamente un po' differente dei due farmaci e per ridurre, almeno in parte, gli effetti collaterali.

Una norma molto importante è quella di *iniziare la terapia non appena viene formulata o anche solo sospettata la diagnosi di febbre reumatica* (in questo secondo caso la terapia verrà sospesa se il sospetto si rivelerà infondato). Un inizio precoce della terapia è quanto di piú efficace si possa fare per limitare l'entità dei vizi valvolari residui. Quanto alla opportunità di iniziare il trattamento anche in caso di semplice sospetto diagnostico si tenga presente che la febbre reumatica può avere un inizio subdolo ed un carattere oligosintomatico, tanto è vero che non raramente in soggetti adulti con vizi valvolari di verosimile natura reumatica, l'anamnesi è apparentemente muta. È da ritenere si sia trattato, in molti casi, di banali infezioni streptococciche delle prime vie aeree, trascurate dal paziente e dal medico, seguite dall'instaurarsi di una endocardite reumatica, muta o quasi dal punto di vista della sintomatologia articolare e della febbre.

I due derivati salicilici utilizzati piú largamente sono il *salicilato di sodio* (nei paesi latini) e l'*acido acetil-salicilico* (nei paesi di lingua inglese): la posologia del primo è in media di g 8-10 ed anche 12 al giorno per os in confetti cheratinizzati, quella del secondo è in media di g 5-6 al giorno per os in compresse (la posologia viene ridotta nei bambini in funzione del peso). Alcuni AA. raccomandano di determinare periodicamente la salicilemia regolando la posologia in modo da mantenerla entro livelli terapeuticamente efficaci (mg % 30-40); altri AA. ritengono sufficiente e piú pratico regolare la posologia in base alla dose massima tollerata, quella, cioè, che non provoca la comparsa di ipoacusia e di ronzii auricolari (questi disturbi compaiono, in genere, quando la salicilemia è di poco superiore a mg % 40).

Per quanto riguarda i *cortisonici* (l'impiego dell'ACTH è stato praticamente abbandonato, stante la necessità di ricorrere alla

via parenterale), la scelta del preparato dipende solo dall'entità e dalla diversa incidenza degli effetti collaterali, secondo quanto esposto a pag. ????. In genere la posologia è piuttosto elevata. mg 30-40 al giorno di prednisone o dosi equivalenti degli altri steroidi (che corrispondono a 6-8 compresse al giorno dei vari preparati del commercio); la posologia va diminuita nei bambini in funzione del peso. Una alternativa, seguita assai largamente, è quella di un *trattamento associato con un derivato salicilico e un cortisonico* a dosi ridotte: g 4-5 di salicilato di sodio (o g 2.5-3 di acido acetil-salicilico) e mg 15-20 di prednisone (o 3-4 compresse di un altro preparato) al giorno.

La *durata del trattamento* deve essere regolata sulla regressione del quadro clinico e sulla negativizzazione delle cosiddette « reazioni aspecifiche di malattia » o « indici di attività reumatica » (proteina C-reattiva, velocità di eritrosedimentazione, dosaggio dei seromuroidi o del fibrinogeno): solitamente la proteina C-reattiva scompare per prima, poi si riduce la VES, infine si normalizzano i seromuroidi ed il fibrinogeno (ricordiamo a questo proposito come il titolo anti-streptolisinico dipende più dal tempo trascorso dallo stimolo antigenico streptococcico che non dall'attività reumatica; onde non ha alcuna importanza nella condotta del trattamento). Si ritiene che *la terapia anti-reumatica debba essere proseguita a piene dosi per almeno 15-20 giorni da quando è scomparso ogni segno clinico o di laboratorio della malattia* (in pratica dalla normalizzazione dei seromuroidi); le dosi vengono allora ridotte (di solito dimezzate rispetto a quelle usate nella fase acuta della malattia) ed il trattamento proseguito ancora per 3-4 settimane.

Un comportamento analogo deve essere tenuto nel corso delle recidive. Nell'età adulta i vizi reumatici non si accompagnano abitualmente a segni clinici di attività reumatica; quando, tuttavia, le indagini già citate fanno sospettare una attività reumatica anche moderata, è opportuno istituire per qualche settimana (o, comunque, fino alla normalizzazione di tali indici) un trattamento anti-reumatico, eventualmente a dosi ridotte. Un ciclo di terapia anti-reumatica è consigliabile anche dopo interventi di

cardio-chirurgia per la correzione dei vizi valvolari; gli interventi di commissurotomia e di valvuloplastica, infatti, sono seguiti abbastanza spesso da una riaccensione della flogosi reumatica, che può essere la causa di una ricomparsa del vizio valvolare.

Terapia collaterale e delle complicanze

Nella fase acuta della malattia è prescritto il *riposo assoluto* in letto. Una volta scomparsa la febbre, con l'attenuazione dei segni di attività reumatica e la normalizzazione della frequenza del polso, si potrà consentire all'ammalato di alzarsi solo per recarsi nel bagno. Le tappe successive consistono nell'autorizzazione a rimanere seduto in poltrona, a camminare, ad uscire di casa, a riprendere un'attività fisica prima moderata (ad es., per frequentare la scuola), poi normale (con esclusione, comunque, di sforzi fisici e violenti e di sport agonistici). La successione di questi eventi dipende dalla scomparsa dei segni di attività reumatica, dal fatto se nella fase acuta vi siano stati segni di intensa compromissione miocardica e/o cardiomegalia, dalla stagione e da altri fattori ambientali; in linea di massima l'ammalato può lasciare definitivamente il letto quando riduce il trattamento medicamentoso, può uscire di casa dopo 1-3 mesi secondo la stagione e l'entità della cardite, mentre la ripresa dell'attività fisica avverrà dopo altri 2-4 mesi.

La presenza di manifestazioni di *corea minor* non richiede di solito terapie particolari all'infuori di quella salicilica-cortisonica già citata (la corea, pur avendo una stretta affinità etiopatogenetica con la febbre reumatica, non è necessariamente associata con le manifestazioni articolari o cardiache della malattia). A scopo sintomatico possono essere somministrati i barbiturici (fenobarbital cg 2-10 al giorno per os) o i tranquillanti tipo meprobamato, mentre è stata praticamente abbandonata la terapia arsenicale.

La comparsa di manifestazioni di *scompenso cardio-circolatorio* richiede l'impiego dei farmaci di uso corrente in questa

condizione morbosa (cardiotonici, diuretici, ecc.), per i quali rimandiamo al Fasc. 3. Sempre al Fasc. 3 rimandiamo per quanto concerne il trattamento medico e chirurgico dei vizi valvolari reumatici.

b) ARTRITE REUMATOIDE

L'*artrite reumatoide* (denominazione anglo-sassone che, per quanto non felice, ha ormai sostituito quella tradizionale di *poli-artrite cronica primaria*) è un'affezione sistemica delle strutture mesenchimali — onde viene anche inclusa nel gruppo delle malattie del collagene —, la cui espressione clinica dominante è, comunque, un interessamento articolare, a tipo flogistico cronico, con localizzazioni sufficientemente caratteristiche, che decorre con fasi alterne di miglioramenti e riesacerbazioni, ma con evoluzione progressiva verso deformità articolari irreversibili e con compromissione funzionale, anche molto grave, delle articolazioni colpite. Per quanto l'etiopatogenesi e lo stesso inquadramento nosografico della malattia presentino ancora molti lati oscuri, l'*artrite reumatoide* ha una fisionomia sintomatologica e clinica ben caratteristica e le acquisizioni relativamente recenti sulla presenza nel siero di questi ammalati di una proteina anormale (il *fattore reumatoide*, una macroglobulina-19S con le proprietà immunologiche di un auto-anticorpo anti-gamma-globuline-7S) hanno contribuito ulteriormente a caratterizzarla da un punto di vista diagnostico differenziale.

Introduzione e norme generali

L'esposizione delle linee direttive del trattamento dell'*artrite reumatoide* e la sua attuazione pratica nei singoli ammalati debbono tener conto di una considerazione molto importante: *l'artrite reumatoide è malattia che non guarisce e la terapia che noi istituamo dovrà essere proseguita, nella migliore delle ipotesi, molti mesi o qualche anno, se non praticamente per tutta la vita.* Questo comporta necessariamente una gradualità nelle scelte

ed una attenta valutazione degli effetti collaterali e dei rischi a distanza.

Come per ogni altra condizione morbosa, la terapia dell'artrite reumatoide dovrebbe essere suddivisa in terapia etiologica, fisiopatologica e sintomatica. Per l'artrite reumatoide, tuttavia, non è possibile parlare di una *terapia etiologica* nel vero senso della parola. La terapia antibiotica, proposta nell'ipotesi di un'etiologia infettiva batterica, non dà alcun risultato. La rimozione di eventuali foci infettivi tonsillari, dentari, sinusali o viscerali sembra aver dato talora brillanti risultati, se intrapresa in una fase precoce della malattia (e solo a tale condizione può essere presa in pratica considerazione), ma non riesce di solito a modificarne l'evoluzione.

Quanto alle misure di carattere generale, il *riposo* è un elemento essenziale della terapia, ma deve essere praticato con criterio, in quanto, se l'attività fisica aggrava da un lato lo stato flogistico delle articolazioni sollecitandone il movimento, la completa inattività ed il riposo continuativo in letto aggravano dall'altro il trofismo muscolare e favoriscono la comparsa di deformità articolari. La degenza in letto è necessaria solo nei periodi di riesacerbazione della malattia, mentre nei periodi di quiescenza sono sufficienti ripetuti, brevi periodi di riposo in poltrona o in letto e l'astensione da sforzi fisici eccessivi, essendo consentita, ed anzi consigliabile, una relativa attività fisica, compatibile con l'età e la compromissione funzionale delle articolazioni. In presenza di deformità articolari, poi, la *cinesiterapia* e la *ginnastica medica* rappresentano uno dei cardini del trattamento, come vedremo più avanti.

Terapia fisiopatologica

I medicinali che si possono utilizzare nel trattamento dell'artrite reumatoide appartengono schematicamente a tre gruppi.

Il *primo gruppo* è costituito dai farmaci antireattivi veri e propri, ad azione sostanzialmente aspecifica e caratterizzati dal

fatto che il beneficio terapeutico, se s'insatura, è relativamente pronto (viceversa è abbastanza frequente che, una volta interrotta la somministrazione, il beneficio regredisca in modo relativamente rapido): vi appartengono gli *steroidi cortisonici* ed i farmaci antiflogistici non steroidei tra i quali i piú importanti sono il *fenilbutazone* e l'*indometacin*.

Il *secondo gruppo* è costituito da farmaci, che abbiamo definito « antiartritici », efficaci in modo piú specifico nell'artrite reumatoide ed in condizioni morbose analoghe e caratterizzati dal fatto che il beneficio terapeutico compare dopo un periodo di latenza di qualche settimana (viceversa, una volta interrotta la somministrazione, esso suole persistere a lungo): vi appartengono i *sali d'oro* ed i *derivati chinolinici* (un'altra differenza tra i due gruppi, anche se di significato poco chiaro, è il fatto che le reazioni sierologiche per la ricerca del fattore reumatoide restano immutate nel corso del trattamento con farmaci del primo gruppo, mentre divengono meno intensamente positive o si negativizzano nel corso del trattamento con farmaci del secondo gruppo).

Il *terzo gruppo* è rappresentato dai *farmaci immunosoppressori*, fra i quali soprattutto la 6-mercapto-purina e l'azatioprina.

Una prima scelta è dettata dalla considerazione generale già enunciata, relativa alla presumibile durata del trattamento. In base ad essa *gli steroidi cortisonici*, farmaci che hanno molte controindicazioni, che causano non pochi effetti collaterali e che, soprattutto, determinano una certa « resistenza » a beneficiare di altri farmaci che venissero somministrati eventualmente dopo, *non debbono mai essere usati come farmaci di prima scelta*. Anche i sali d'oro sono farmaci potenzialmente molto tossici e debbono essere riservati, se mai, ai casi nei quali si è instaurata una resistenza ai primi trattamenti istituiti. Infine, i farmaci immunosoppressori debbono rappresentare, almeno per ora, una sorta di « extrema ratio » da impiegare solo quando gli stessi cortisonici hanno fallito e non possono essere somministrati ulteriormente (oltre tutto, l'esperienza con i farmaci immuno-

soppressori nel trattamento dell'artrite reumatoide è ancora limitata ed anche se vi sono rapporti favorevoli per quanto concerne l'incidenza degli effetti collaterali, i rischi teorici di una immunosoppressione sono tali da invitare ad una notevole prudenza).

Un secondo criterio di scelta è suggerito dai vantaggi che si possono ottenere mediante le *associazioni terapeutiche*, abitualmente attuate tra due farmaci di gruppi diversi ed in particolare tra un farmaco del primo gruppo ed uno del secondo gruppo. I vantaggi sono duplici: da un lato vi è la possibilità di ottenere un'efficacia clinica maggiore e sovente buoni o discreti risultati anche in casi nei quali la somministrazione isolata dei singoli farmaci aveva dato risultati scarsi o nulli; dall'altro la possibilità, consentita dalla riduzione della dose dei singoli farmaci, di evitare alcuni degli inconvenienti che la somministrazione isolata di ciascuno di essi provoca sovente. Nel caso particolare dell'associazione tra un farmaco del primo gruppo ed uno del secondo vi è anche da considerare il fatto che si possono utilizzare contemporaneamente l'azione pronta degli uni e quella prolungata degli altri.

Si deve tener conto anche delle proprietà dei singoli farmaci (i cortisonici ed i sali d'oro sarebbero i più attivi, i salicilici quelli meno), della *gravità della malattia*, del *suo stadio evolutivo* (tutti i farmaci, ma in particolare i sali d'oro, sono inefficaci in presenza di lesioni osteo-cartilaginee molto avanzate), di *eventuali trattamenti precedenti* (l'impiego indiscriminato e precoce dei cortisonici rende più difficile il trattamento con gli altri farmaci; talora non è possibile rinunciare completamente ad essi e, comunque, non è bene interromperne bruscamente la somministrazione) e, ovviamente, della *presenza di controindicazioni o idiosincrasie* e della *comparsa di intolleranze*.

In base a queste premesse è possibile stabilire una certa scala di priorità tra i molti schemi terapeutici possibili; ci limiteremo a riferire quelli che sono più seguiti o che preferiamo per esperienza diretta.

Le associazioni che conviene utilizzare come prima scelta

sono quelle *fenilbutazone* + un *chinolinico* o *indometacin* + un *chinolinico*; per quanto concerne l'efficacia non vi sono differenze sostanziali tra le due, mentre l'incidenza di effetti collaterali è minore, tutto sommato, con la prima. Qualora il risultato non sia del tutto soddisfacente o il paziente sia già in cura con i cortisonici, si possono associare piccole dosi di un cortisonico, che potenzia l'efficacia del fenilbutazone, facendo così l'associazione *fenilbutazone* + *cortisonico* + *chinolinico* (l'*indometacin* può sostituire il fenilbutazone).

Se vi è intolleranza ai chinolinici ci si può limitare all'associazione *fenilbutazone* + un *cortisonico* a piccole dosi (o a quella *indometacin* + un *cortisonico*) oppure si può ricorrere ai *sali d'oro da soli* o all'associazione *indometacin* + *sali d'oro* (l'associazione dei sali d'oro con il fenilbutazone, invece, è sconsigliata, potendo entrambi i farmaci provocare disturbi a carico del sistema emopoietico o alterazioni cutanee). Considerato che l'efficacia dei sali d'oro sembra essere superiore a quella dei chinolinici, il loro impiego sarebbe giustificato anche dai risultati non del tutto soddisfacenti del trattamento con fenilbutazone + chinolinici; personalmente, tuttavia, facciamo scarso uso dei sali d'oro, ritenendo che la loro tossicità sia tale da consigliarne l'impiego solo in casi particolari.

Nei casi resistenti a queste associazioni o nei quali la loro efficacia si sia ridotta con il passare degli anni o con la ripetizione dei cicli terapeutici, si deve ricorrere all'impiego dei *cortisonici* a dosi piene, da soli o alle associazioni *cortisonici* + *chinolinici* e *cortisonici* + *sali d'oro*. Nei casi più gravi, divenuti cortisono-resistenti o cortisono-dipendenti o in cui sono comparse gravi manifestazioni collaterali da cortisonici, si potrà ricorrere, infine, agli *immunosoppressori*.

Un problema comune a tutti questi schemi terapeutici riguarda la loro *programmazione nel tempo*. Una volta ottenuta la remissione clinica e tenendo presente l'evoluzione spontanea della malattia con alternative di miglioramenti e riesacerbazioni, si tratta di stabilire se si debba interrompere ogni terapia in attesa della ripresa dei disturbi o istituire una terapia di mante-

nimento a piccole dosi. Il problema è molto importante, anche perché siamo convinti che *niente nuoccia di piú ad un paziente con artrite reumatoide che il praticare terapie irregolari*, secondo schemi estemporanei, spesso modificati direttamente dall'ammalato, sperimentando ogni nuova specialità che viene introdotta in commercio. Due errori molto frequenti sono quello di pretendere un risultato immediato (il che conduce a modificare frequentemente lo schema terapeutico), e quello di ritenere che la remissione clinica equivalga alla guarigione (il che conduce ad interrompere precocemente il ciclo terapeutico previsto).

Non esiste una soluzione univoca al problema della programmazione della terapia. I criteri generali (il criterio della *sospensione del trattamento* trae origine dalla considerazione che quanto meno durerà la somministrazione dei farmaci, tanto minore sarà l'incidenza degli effetti collaterali; il criterio della *terapia di mantenimento* trae origine dalla considerazione che è meglio prevenire una riesacerbazione piuttosto che trattarla una volta che si sia manifestata) hanno scarso valore. È preferibile decidere caso per caso in rapporto alla gravità della malattia, alla rapidità con cui si è ottenuta la remissione, all'esperienza di precedenti cicli terapeutici nello stesso ammalato, al comportamento degli « indici di attività » (VDS e sieromucoidi; non la reazione di Waaler-Rose o il test al lattice!), ma soprattutto in rapporto al farmaco usato.

Nel caso dei sali d'oro non è possibile istituire un trattamento continuato, mentre per i cortisonici è bene limitare il periodo di somministrazione piú che possibile. Per il fenilbutazone e l'indometacin la possibilità di una terapia di mantenimento dipende in larga misura dalla tolleranza individuale, che è molto variabile nei singoli pazienti. Sembra, infine, che i derivati chinolinici a piccole dosi possano essere somministrati ininterrottamente per molti mesi o addirittura per qualche anno.

Una soluzione intermedia, che di solito dà risultati assai soddisfacenti, è quella di proseguire il ciclo terapeutico molto a lungo (in rapporto anche al risultato ottenuto e compatibilmente con la tolleranza dei farmaci usati), sospenderlo, ma *non at-*

tendere la ripresa della sintomatologia dolorosa per iniziare un nuovo ciclo, che dovrà essere programmato dopo un intervallo piú o meno lungo e praticato, comunque, anche se non vi è alcun segno di una ricaduta. In tal modo è possibile mantenere i pazienti pressoché asintomatici anche per lungo tempo.

Dopo queste premesse esaminiamo schematicamente alcuni esempi di cicli terapeutici.

a) *Fenilbutazone + chinolinici, o indometacin + chinolinici.* La posologia giornaliera iniziale è di mg 400-600 per il fenilbutazone o il suo sale calcio, mg 75-100 per l'indometacin, mg 500 per la cloroquina oppure mg 400 per l'idrossicloroquina; i farmaci vengono somministrati in linea di massima dopo i pasti per migliorarne la tolleranza gastrica (in qualche caso può essere opportuno l'uso di alcalini o di gastroprotettori). Dopo 15-30 giorni (l'intervallo dipende in larga misura dall'entità dei risultati conseguiti) la posologia del derivato chinolinico viene dimezzata, mentre il fenilbutazone o l'indometacin vengono somministrati per 3-4 giorni consecutivi di ogni settimana (alterando così brevi cicli di cura con intervalli di 3-4 giorni di riposo). Questa posologia viene mantenuta per 2-4 mesi, secondo la gravità del caso; poi si interrompe la somministrazione del fenilbutazone (o dell'indometacin) e si prosegue con il solo derivato chinolinico per alcuni mesi. Se il paziente rimane asintomatico od oligosintomatico si potranno programmare 1-2 cicli l'anno a dosi ridotte (fenilbutazone o indometacin 3-4 giorni consecutivi di ogni settimana per 2-3 mesi; derivato chinolinico a dosi piene per 1 mese ed a dosi dimezzate per altri 2-3 mesi). Se prima del nuovo ciclo previsto compare una ricaduta si dovrà cominciare da capo a dosi piene.

b) *Fenilbutazone (o indometacin) + cortisonici a basso dosaggio.* Questo schema terapeutico può essere praticato da solo (ad es., se il paziente non tollera i derivati chinolinici), o in associazione ai derivati chinolici (ad es., se il paziente non trae beneficio sufficiente dallo schema fenilbutazone + chinolinici). La posologia iniziale è di mg 400-600 per il fenilbutazone o il

suo sale calcico, mg 75-125 per l'indometacin, mg 5-10 per il prednisone (o dosi corrispondenti per gli altri steroidi). Questa posologia dovrà essere proseguita fino ad ottenere una buona e stabile remissione clinica (comunque almeno 1 mese), dopodiché si ricorre al trattamento intervallare somministrando la stessa dose di fenilbutazone e di cortisonico per 3-4 giorni consecutivi di ogni settimana. Il programma terapeutico successivo sarà analogo a quello dello schema precedente.

c) *Sali d'oro*. Questa terapia è indicata solo nell'artrite reumatoide in fase attiva senza lesioni osteo-cartilaginee gravi e stabilizzate, quando gli altri medicinali siano inefficaci o controindicati (ad es., in soggetti ulcerosi). I preparati più attivi sono quelli iniettabili per via intramuscolare; le iniezioni vanno eseguite una volta alla settimana ed in ogni ciclo devono essere somministrati mg 500-1000 di oro (come elemento, non come sale). Con il cheratinato di oro (preparato in sol. acquosa contenente il 13 % in peso di oro) si inizia a dosi crescenti di mg 10, 20, 50, 100, 200 e si continua con una dose fissa di mg 200-250 alla settimana (per 15-20 settimane). Con il sale doppio di sodio ed oro degli acidi amino-aril-fosfinoso e iposolforoso (preparato in sospensione oleosa contenente il 22 % in peso di oro) si inizia con dosi crescenti di mg 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250 e si continua con una dose fissa di mg 250 alla settimana (per 8-15 settimane). Se la terapia ha dato buoni risultati ed è ben tollerata si programmano nuovi cicli, con dosaggi complessivi lievemente minori, a distanza di 6-12 mesi l'uno dall'altro. Data la relativa lentezza con cui compare il beneficio terapeutico, si può associare inizialmente l'*indometacin* (mg 75-100 al giorno, prima quotidianamente, poi per 314 giorni consecutivi di ogni settimana) o un *cortisonico* (mg 15-20 di prednisone o 3-4 compresse di un altro steroide, con ritmo analogo).

d) *Cortisonici a pieno dosaggio*. Questa terapia, secondo la nostra opinione, va praticata solo in seconda istanza, quando è stato esperito un tentativo terapeutico con altri farmaci, quali il fenilbutazone o l'indometacin, associati ai chinolinici ed, even-

tualmente, agli stessi cortisonici a basso dosaggio. Per motivi pratici, l'ACTH non viene utilizzato (salvo l'uso saltuario dell'ACTH per evitare l'atrofia surrenale nel corso del trattamento con steroidi cortisonici; vedi pag. 1893); la scelta dello steroide viene fatta in base a criteri generali (vedi pag. 1899); in molti casi può essere preferibile l'uso del desametasone o del betametazone, che sono i due steroidi che hanno la maggiore influenza sulla cenestesi e sull'appetito (spesso depressi nei pazienti con artrite reumatoide). La posologia iniziale è di mg 30-40 e, in qualche caso, fino a mg 60 di prednisone (o dosi corrispondenti degli altri steroidi); dopo il conseguimento di un risultato terapeutico sufficiente, la posologia viene ridotta di mg 5 ogni 3-5 giorni fino a trovare la dose minima capace di mantenere il miglioramento clinico conseguito con la terapia d'attacco.

Dopo un periodo variabile da alcune settimane a 2-3 mesi si deve prendere una decisione: o si sospende del tutto il trattamento (con gli accorgimenti citati a pag. 1894) e lo si continua (il che accade forse più spesso, anche perché i pazienti che devono ricorrere alla terapia cortisonica sono di solito in una fase relativamente avanzata della malattia); in questo secondo caso può essere necessario continuare con lo stesso dosaggio, ma si può tentare o di diminuirlo ulteriormente (ricorrendo, ad es., alla somministrazione a giorni alterni; oppure alla somministrazione intervallare, cioè per 3-4 giorni consecutivi alla settimana).

Il trattamento con cortisonici a pieno dosaggio può essere associato a quello con *chinolinici* o con *sali d'oro* (questi ultimi sono più tossici e meno attivi nelle fasi più avanzate della malattia, anche se più efficaci in senso assoluto); il trattamento associato, in molti casi, dà risultati migliori di quello con i cortisonici da soli e consente abbastanza spesso di sospendere la somministrazione di questi ultimi, una volta conseguito un risultato soddisfacente (in questo caso si continua con il solo chinolinico). Le modalità di somministrazione dei chinolinici e dei sali d'oro sono quelle ricordate nelle pagine precedenti. Nei

casi in cui la terapia viene sospesa debbono essere programmati, comunque, nuovi cicli terapeutici ogni 6-12 mesi; la ricomparsa di segni clinici di attività impone il ritorno alla posologia di attacco, sia che ogni trattamento fosse stato sospeso, sia che il paziente stia praticando una terapia di mantenimento.

e) *Farmaci immunosoppressori*. Questa terapia è da riservarsi ai casi piú avanzati, quando ogni altro trattamento, ivi compreso quello con cortisonici, ha fallito o è, comunque, inutilizzabile e la malattia è sicuramente in fase attiva. I pazienti debbono essere ospedalizzati e sorvegliati strettamente dal punto di vista ematologico. I due farmaci piú usati sono il *chlorambucil* e l'*azatioprina* alla dose, rispettivamente, di mg/kg 0.1-0.2 e 2-4. La durata del ciclo terapeutico non è ancora standardizzata e varia caso per caso in rapporto alla risposta terapeutica ed alla comparsa di complicanze ematologiche.

f) *Altri farmaci*. L'impiego dei *salicilici* ed in particolare dell'acido acetil-salicilico (alla dose di g 1.5-2 o piú al giorno), per quanto giudicato positivamente da alcuni AA. che ritengono i salicilici non inferiori agli stessi cortisonici, è giustificato solo nelle forme iniziali ed ha, soprattutto, un effetto analgesico. L'*acido flufenamico* e l'*acido mefenamico* (alla dose media giornaliera, rispettivamente, di mg 250 e 750) sono stati sperimentati piú recentemente; per quanto la loro valutazione non sia definitiva, la loro efficacia sembra pari o un po' inferiore a quella del fenilbutazone e dell'indometacin.

Terapia sintomatica

In questo paragrafo saranno illustrate la terapia sintomatica medicamentosa, rappresentata dalla terapia analgesica, la terapia fisica e la terapia ortopedica.

Terapia cortisonica per via intra-articolare. — Un aspetto particolare della terapia antireattiva è rappresentato dalla terapia con cortisonici per via intra-articolare che deve essere presa in

considerazione solo nei casi che interessano una o poche grandi articolazioni o con alterazioni residue in una o due articolazioni dopo un trattamento per via generale. La terapia locale con cortisonici può provocare inconvenienti legati a difettosa tecnica di iniezione, ma ha il vantaggio di determinare più raramente i disturbi abituali di ogni trattamento cortisonico per via generale. Qualche AA. ha sottolineato il fatto che il trattamento locale può determinare un peggioramento del quadro radiologico (osteoporosi, erosioni della cartilagine articolare, diminuzione della rima articolare) e, di conseguenza, risultati clinici peggiori a distanza; ciò sarebbe dovuto al fatto che la scomparsa del dolore e la maggiore mobilità articolare possono indurre il paziente a richiedere dalle proprie articolazioni prestazioni funzionali eccessive.

I farmaci più utilizzati per l'impiego intra-articolare sono l'*idrocortisone acetato*, l'*idrocortisone butilacetato terziario*, il *prednisolone acetato*, il *prednisolone butilacetato terziario*, il *prednisolone trimetilacetato*, il *6-metilprednisolone acetato*, il *triamcinolone acetoneide*. Le iniezioni intra-articolari sono assai facili nel ginocchio, relativamente facili nella spalla, nel gomito, nel polso, nell'anca, nella caviglia, piuttosto difficili nelle articolazioni più piccole; la loro tecnica è stata illustrata nel Fasc. I. La posologia per ogni singola iniezione è di mg 20-50 (a differenza da quanto si verifica nell'impiego dei cortisonici per via orale la posologia non presenta variazioni sostanziali da uno steroide all'altro). L'effetto terapeutico (scomparsa del dolore, miglioramento della funzione articolare, regressione dei reperti infiammatori del liquido sinoviale) è assai rapido e persiste per un tempo variabile da pochi giorni a qualche settimana. Il ritmo delle iniezioni dovrà appunto essere regolato sulla risposta terapeutica di ogni singolo caso.

a) *Terapia analgesica*. — Molti dei farmaci che si utilizzano per la terapia fisiopatologica dell'artrite reumatoide hanno anche un'azione analgesica e si possono considerare, pertanto, anche come farmaci sintomatici. Nel caso dell'acido acetil-sali-

cilico e dell'acido mefenamico l'azione analgesica sarebbe preminente, tanto che l'uno o l'altro possono essere aggiunti occasionalmente alla terapia medica di base per attenuare una sintomatologia dolorosa particolarmente spiccata; un'azione strettamente analgesica è quella dell'aminopirina e dei suoi derivati.

b) *Terapia fisica.* — Nella fase acuta o nelle fasi di riattivazione della malattia, la terapia fisica è praticamente controindicata; possono essere consentite solo *applicazioni caldo-umide* sulle articolazioni tumefatte e dolenti e, nei casi ribelli ad altre terapie, *roentgen-irradiazioni* a scopo antalgico (70 r per 4-5 giorni consecutivi).

Nelle fasi croniche e nelle forme torpide dell'artrite reumatoide, la terapia fisica è consentita e può essere di qualche vantaggio, specialmente nelle forme oligoarticolari. Le modalità di applicazione della terapia fisica sono molteplici, ma sostanzialmente si risolvono tutte nell'applicazione di calore; tra le applicazioni generali ricordiamo i *bagni di luce* ed i *raggi ultravioletti*; tra le applicazioni locali le *stufe a secco*, i *bagni di paraffina*, i *raggi infrarossi* e le applicazioni ad alta frequenza (*diatermia*, *marconiterapia*, *radarterapia*).

Un cenno particolare merita, piú per la sua diffusione che per la sua efficacia, la *crenoterapia*. Il tipo di fanghi da preferire varia secondo che domini la sintomatologia dolorosa ed il quadro sia decisamente cronico con tendenza alla evoluzione in anchilosi. Nel primo caso sono da preferire i cosiddetti *fanghi «sedativi»* (Lacco Ameno di Ischia, Lurisia, Agnano, Viterbo, Pozzuoli, Bagni di Casciana), nel secondo i cosiddetti *fanghi «risolventi»* (Abano, Acqui, Salsomaggiore, Salice, Castrocaro, Montecatini). Le singole applicazioni di fango-terapia devono essere della durata di 10-15 od anche 20-25 min, secondo la loro maggiore o minore estensione; un ciclo terapeutico completo comprende da 10 a 20 applicazioni, da farsi una al giorno, preferibilmente con un giorno di sosta ogni quattro di cura. Non infrequentemente, dopo una settimana di trattamento, soprattutto con i fanghi risolventi, può verificarsi la cosiddetta *crisi ter-*

male, consistente in una transitoria riesacerbazione della sintomatologia dolorosa e flogistica, accompagnata da disturbi generali (astenia, malessere, febbre, ecc.); per tale motivo la crenoterapia è sconsigliabile nelle persone molto anziane e defedate, nei cardiopatici, nell'insufficienza renale e nelle forme tubercolari in atto.

c) *Terapia ortopedica*. — Mentre, da una parte, la disponibilità di farmaci assai attivi per il trattamento dell'artrite reumatoide tende a limitare le indicazioni per una terapia ortopedica, dall'altra i progressi della tecnica ortopedica tendono ad estendere le sue possibilità di applicazione. Scopo fondamentale della terapia ortopedica dell'artrite reumatoide è quello di assicurare una buona funzionalità articolare e di prevenire l'insorgenza di anchilosi o di far sí che queste avvengano nella posizione piú favorevole quando è inevitabile che si manifestino o, in qualche caso, di correggerle chirurgicamente quando si sono già instaurate.

Fondamentali sono le norme di *igiene posturale*, soprattutto nelle ore notturne: i pazienti tendono ad assumere delle posizioni antalgiche od a rimanere a lungo immobili in letto o in poltrona e queste posizioni si fissano con il tempo in deformazioni irreversibili. Per limitare queste conseguenze il letto deve essere abbastanza duro (i materassi debbono essere di crine o di gommapiuma, mai di lana e sulla rete del letto deve essere posta eventualmente una tavola di legno), il paziente deve usare un solo cuscino per evitare la flessione della testa e la cifosi dorsale, mentre all'altezza dei piedi deve essere posto un archetto ad impedire che il peso delle coperte tenda a deformare i piedi in equinismo.

Queste norme vanno completate da *esercizi posturali* da eseguire piú volte nella giornata, nel corso dei quali il paziente deve assumere degli atteggiamenti opposti a quelli antalgici o semplicemente abituali: abduzione delle spalle, flessione dei gomiti, estensione dei polsi, semi-flessione delle dita, abduzione dei pollici, estensione delle anche e dei ginocchi, flessione dor-

sale dei piedi. Sempre piú volte nella giornata vanno eseguiti degli esercizi di mobilitazione, prima passiva o attiva assistita, infine attiva (*kinesiterapia*); i movimenti debbono essere fatti in tutte le direzioni del gioco articolare e l'estensione deve essere la massima possibile che non provoca dolore. Un altro mezzo, che richiede, peraltro, un'organizzazione sociale molto avanzata, quale non si ha ancora nel nostro paese, consiste nell'esecuzione di alcuni piccoli lavori, che comportano una certa mobilitazione delle articolazioni infiammate ed impediscono il loro irrigidimento: tessitura, ceramica, impagliatura (*terapia occupazionale o ergoterapia*). Per prevenire l'atrofia muscolare e ridurre la contrattura si possono eseguire dei *massaggi*, avendo però cura di tenersi lontano dalle articolazioni in fase infiammatoria acuta.

L'impiego di *docce gessate o di plastica*, opportunamente preparate, risponde a diversi scopi: attenua il dolore, la contrattura muscolare ed, entro certi limiti, la flogosi articolare, corregge la tendenza ad assumere posizioni viziate e fa sí che le anchilosi avvengano nella posizione piú favorevole per non compromettere la statica e l'espletamento dei movimenti e delle attività elementari. Le posizioni in cui le articolazioni debbono essere poste nelle docce sono: estensione del polso con semiflessione delle dita e abduzione del pollice, estensione del ginocchio e flessione dorsale del piede (una doccia unica per il ginocchio ed il piede viene sopportata meglio di due docce separate); per il gomito è preferibile alternare l'uso di una doccia in flessione e di una doccia in estensione. Nella fase piú acuta della malattia queste docce debbono essere tolte piú volte nella giornata per mobilitare l'articolazione ed impedirne l'irrigidimento, infine debbono essere tenute solo di notte per evitare gli atteggiamenti viziosi durante il sonno.

Nei casi piú gravi possono trovare indicazione *interventi chirurgici*, che consistono nella fusione provocata di due capi articolari in posizione ottimale (*artrodesi*), nell'interposizione di parti molli tra due capi articolari per impedirne la fusione (*artroplastica*), ecc..

c) ALTRE ARTROPATIE INFIAMMATORIE CRONICHE

Le artropatie infiammatorie croniche, esclusa l'artrite reumatoide tipica, rappresentano un raggruppamento eterogeneo che comprende condizioni morbose più o meno rare e più o meno ben definite, alcune considerate come varianti cliniche dell'artrite reumatoide, altre come entità autonome; tutte hanno in comune un interessamento articolare, a carattere infiammatorio non suppurativo ed un decorso clinico ricorrente o cronico. La loro terapia ha molti punti in comune con quella dell'artrite reumatoide, il che ci consente di essere abbastanza sommari, ad evitare ripetizioni inutili.

Morbo di Still-Chauffard

Il *morbo di Still-Chauffard*, considerato come la variante infantile dell'artrite reumatoide, è caratterizzato da febbre e dalla triade sintomatologica: artropatie, adenopatie multiple, splenomegalia. L'artropatia ha evoluzione anchilopoietica e la malattia, quando non ha esito letale, provoca una compromissione assai grave della funzione articolare.

La *terapia* non differisce sostanzialmente da quella dell'artrite reumatoide, a parte la riduzione della posologia dei vari medicinali in rapporto all'età del paziente (solo per i cortisonici le dosi consigliate nelle prime settimane di trattamento sono molto vicine a quelle dell'adulto). Fondamentali sono le misure ortopediche, atte a prevenire le anchilosi nei limiti del possibile, per evitare che questi bambini divengano permanentemente invalidi.

Morbo di Felty

Il *morbo di Felty* è una variante dell'artrite reumatoide, che colpisce l'età media o avanzata, caratterizzata dall'associazione di un'artropatia infiammatoria ad evoluzione anchilosan-

te con una splenomegalia, che si accompagna a leucopenia con elettiva neutropenia e, talora, ad altri segni di ipersplenismo, mentre le adenopatie possono essere presenti, ma sono meno costanti che nel morbo di Still-Chauffard. Accanto ai vari trattamenti medicamentosi già descritti si pone l'indicazione eventuale alla *splenectomia*; nei casi, nei quali è stata eseguita, tuttavia, si è avuta solo una correzione del quadro ematico, mentre l'evoluzione dell'artropatia non è stata modificata.

Spondilite anchilopoietica

La *spondilite anchilopoietica* o *rizomelica* è un'artropatia cronica che si localizza in modo elettivo e diffuso al rachide (talora con inizio lombare: forma ascendente di Strümpell-Pierre Marie, talaltra con inizio cervicale: forma discendente di Bechterew), ma può colpire nella sua evoluzione anche le articolazioni periferiche; ha evoluzione progressiva con esito in anchilosi. Considerata da taluni una variante atipica di artrite reumatoide, la spondilite anchilopoietica è, con ogni verosimiglianza, un'affezione autonoma, come fanno supporre, tra l'altro, la netta predilezione per il sesso maschile e la negatività delle reazioni sierologiche di agglutinazione, positive nell'artrite reumatoide e dovute alla presenza nel siero del cosiddetto fattore reumatoide.

Terapia medicamentosa. — Sull'efficacia della terapia medicamentosa della spondilite anchilopoietica le opinioni sono in parte discordi: secondo alcuni è molto scarsa, secondo altri è relativamente buona, anche se solitamente inferiore a quella della roentgenerapia. Evidentemente l'efficacia dei vari medicinali dipende molto dallo stadio evolutivo della malattia. I risultati migliori si hanno nelle forme iniziali, acute o riacutizzate, con spiccata componente flogistica; quelli minori o nulli nelle forme avanzate con anchilosi già in atto. Anche nel caso della spondilite anchilopoietica i risultati migliori nelle fasi

iniziali si ottengono con il *fenilbutazone* (o l'*indometacin*) ed i *chinolinici*; i *cortisonici* sono assai meno efficaci che nell'artrite reumatoide; i *sali d'oro* sono di efficacia scarsa o nulla; l'*acido acetilsalicilico* dà qualche beneficio transitorio, piú che altro sul sintoma dolore.

Terapia fisica. — La *roentgenterapia* rappresenta, secondo molti AA., il trattamento di elezione della spondilite anchilopoietica; un ciclo terapeutico comprende l'irradiazione di piú campi (sacro-iliaco, lombare, dorsale, cervicale) con dosi di 50-150 r per seduta a giorni alterni e per un totale di 450-800 r per campo; a distanza di qualche mese si può ripetere un nuovo ciclo a dosi minori. Oltre ai disturbi propri di ogni trattamento roentgenterapico (nausea, astenia, anoressia; anemia e leucopenia), l'irradiazione del campo sacro-iliaco può provocare amenorrea e sterilità nella donna. Il rischio maggiore, peraltro, sembra essere rappresentato dall'incidenza di leucemie in soggetti già sottoposti a trattamento roentgenterapico per una spondilite anchilopoietica, che è maggiore di quella che si può registrare in soggetti sottoposti a trattamenti roentgenterapici per condizioni morbose diverse. Per questo motivo negli ultimi anni si tende a limitare l'impiego della roentgenterapia.

Anche nella spondilite anchilopoietica può essere utilizzata la *crenoterapia* ed in particolare i fanghi cosiddetti « risolvanti » (salso-jodici), ma i risultati non sono così buoni come in altre artropatie croniche, ad es. nell'artrite reumatoide.

Terapia ortopedica. — La scarsa efficacia delle altre terapie rende particolarmente importante negli spondilitici l'adozione di tutte quelle misure atte a prevenire l'insorgenza di anchilosi in posizione viziata o di deformazioni della colonna. Il letto deve essere rigido (è consigliabile l'uso di una tavola di legno sotto il materasso) e deve essere evitato l'uso di guanciali sotto il capo; se il paziente dorme in posizione supina è raccomandabile porre due piccoli guanciali di crine o di gommapiuma a livello delle lordosi fisiologiche cervicale e lombare (in pratica

sono molto comodi due sacchetti di giuste dimensioni, pieni di grani di miglio o di panico); se il paziente dorme in posizione prona o su un fianco altri guanciali o sacchetti possono essere utilizzati in modo tale da mantenere la colonna in posizione corretta.

Per la rigidità delle articolazioni costo-vertebrali è frequente una insufficiente ventilazione a tipo sindrome restrittiva; sono consigliabili, pertanto, la ginnastica respiratoria e tutti quegli esercizi che possono rinforzare la muscolatura dorsale e addominale.

Artropatia psoriasica

L'*artrosi psoriasica*, una poliartrite simil-reumatoide che si manifesta non infrequentemente nella psoriasi, è attualmente considerata una condizione morbosa autonoma; la differenziano dall'artrite reumatoide il carattere distale e mutilante dell'interessamento delle dita e l'abituale negatività delle reazioni sierologiche per la ricerca del fattore reumatoide.

La *terapia medicamentosa* si giova, al pari di quella per l'artrite reumatoide, del fenilbutazone, dei chinolinici e dei cortisonici (e in particolare del triamcinolone, che sarebbe sensibilmente più attivo degli altri steroidi); l'uso dei sali d'oro, invece, è sconsigliabile per la frequente intolleranza cutanea. Di solito la psoriasi è meno influenzata dal trattamento che non la sindrome articolare, ma non mancano dei casi nei quali la sintomatologia cutanea regredisce più rapidamente e completamente di quella articolare (ciò si verifica soprattutto nel corso del primo ciclo terapeutico).

Sindrome di Sjögren

La *sindrome di Sjögren* è caratterizzata dall'insufficienza delle secrezioni lacrimale e salivare, che provoca una cheratocongiuntivite secca ed una xerostomia, associata spesso, ma non

necessariamente, ad una poliartrite cronica molto simile all'artrite reumatoide (è da notare che una compromissione più modesta delle secrezioni lacrimale e salivare si osserva anche in circa il 10 % dei casi di artrite reumatoide).

Oltre alla *terapia dell'artropatia*, non dissimile da quella delle altre condizioni morbose qui esaminate, si consiglia l'uso di collirii o pomate oftalmiche a base di cortisonici, al fine di ottenere un'azione antiflogistica locale, e di antibiotici, per evitare infezioni secondarie, i cui esiti possono essere assai gravi per la funzione visiva. Gli eccitanti della secrezione salivare, tipo prostigmina e derivati, sono, invece, di scarsa efficacia pratica.

Idrarto intermittente

L'*idrarto intermittente* è una forma morbosa piuttosto rara, caratterizzata da versamenti articolari (per lo più ad un ginocchio), accompagnati da dolore e impotenza funzionale, che si riassorbono spontaneamente in 4-5 giorni, senza lasciare esiti di rilievo, e che recidivano anche 2-3 volte al mese; l'evoluzione della malattia è varia: persistenza del quadro clinico a tempo indefinito, guarigione apparente (sono possibili ricadute anche a lunga distanza di tempo), evoluzione progressiva verso una tipica artrite reumatoide.

La *terapia* dà risultati nel complesso scarsi: i farmaci anti-essudativi (sali di calcio, antistaminici) sono privi di efficacia, i salicilici, il fenilbutazone ed i cortisonici (anche per iniezione intra-articolare) danno un beneficio transitorio, soprattutto sulla sintomatologia dolorosa; risultati migliori sono stati ottenuti, talora, con la piretoterapia, con i sali d'oro, con la roentgenoterapia; il riposo in letto è utile nella fase più acuta; se la pressione intra-articolare diviene eccessiva può rendersi necessaria un'artrocentesi decompressiva.

Reumatismo palindromico

Il *reumatismo palindromico* è una forma morbosa assai rara, caratterizzata da attacchi di artite acuta (solitamente viene colpita un'articolazione per volta) della durata di poche ore o 2-3 giorni al massimo, che non si accompagnano a disturbi di carattere generale, guariscono perfettamente senza reliquati, ma tendono a recidivare anche più volte al mese.

La *terapia* è puramente sintomatica: riposo in letto e salicilici come analgesici; il fenilbutazone, i chinolinici, i cortisonici per via generale o locale sono di efficacia assai scarsa; risultati più duraturi e, talora, definitivi sono stati ottenuti in qualche caso con i sali d'oro.

Sindrome di Reiter

La *sindrome di Reiter* è caratterizzata dalla triade sintomatologica: artropatia, uretrite abatterica, congiuntivite. L'artropatia è quasi sempre oligoarticolare e non evolve quasi mai verso danni permanenti o anchilosi; l'uretrite è abatterica (forse di genesi virale o micoplasmica?) e questo è importante per differenziare questa sindrome dallo pseudo-reumatismo gonococcico; la congiuntivite si accompagna, talora, ad una irite o iridociclite. Il decorso è subacuto e l'esito in guarigione è abituale.

La *terapia* deve essere antibiotica, per combattere l'ipotetico agente etiologico (sono da preferire gli antibiotici a largo spettro ed in particolare le tetracicline), ed antireattiva: il fenilbutazone, l'indometacin, i cortisonici, la piretoterapia danno buoni risultati, ma i salicilici (ad es., l'acido acetil-salicilico alla dose di 2-3 g al giorno) sembrano particolarmente attivi e rappresentano la terapia di elezione.

Pseudo-reumatismi infettivi

Nel gruppo dei cosiddetti *pseudo-reumatismi infettivi* vengono inclusi tutti quei casi, non inquadrabili in nessuna delle altre affezioni articolari note, in cui un interessamento articolare a carattere flogistico, ma non suppurativo ed a decorso subacuto si accompagna a febbre e ad un quadro clinico generale di tipo infettivo, talora, ma non sempre, ad etiologia nota. È evidente come sotto questa denominazione rientrino quadri morbosi diversi, sia come gravità, sia come evoluzione.

La *terapia* risente, ovviamente, di questo incerto inquadramento nosologico, ma consta fundamentalmente di due tipi di trattamento. Il trattamento antibiotico, se l'etiologia è nota, varia da caso a caso; se è ignota, va condotto preferibilmente con antibiotici a largo spettro (tetracicline, ampicillina, cloramfenicolo). Il trattamento antiflogistico si avvale dei farmaci abituali; le modalità e la durata del trattamento non possono essere in alcun modo schematizzate, dovendo basarsi in ogni singolo caso sull'evoluzione dell'intero quadro clinico ed in particolare su quella delle manifestazioni articolari.

d) ARTROSI

L'*artrosi* o *osteoartrosi* è una affezione articolare di tipo degenerativo, che inizia nelle cartilagini articolari, la cui progressiva distruzione induce una stimolazione dell'osso subcondrale, che si ispessisce e determina la formazione di osteofiti, mentre la sinoviale presenta lesioni flogistiche croniche incostanti e secondarie. L'*artrosi*, nella cui etiopatogenesi intervengono fattori ereditari, meccanici, circolatori e forse disendocrini, consiste fundamentalmente in un processo di invecchiamento e di usura delle cartilagini articolari, pur potendo colpire, in determinate circostanze, anche soggetti in età media o giovanile. L'*artrosi* al pari dell'*arteriosclerosi*, è un processo para-fisiologico della sene-

scenza, ma solo nel 10 % circa dei casi provoca una sintomatologia clinica. L' *artrosi senile asintomatica* è, naturalmente, priva di interesse e non richiede alcun trattamento specifico.

Sebbene di apprezzamento non sempre facile, può valere anche per l'artrosi la distinzione in primitiva e secondaria, che si basa sull'identificazione o no di cause ben definite di maggiore usura delle cartilagini articolari.

L' *artrosi primitiva generalizzata*, che interessa quasi esclusivamente il sesso femminile in età post-climaterica consiste in un invecchiamento precoce delle cartilagini articolari per cause che ancora ci sfuggono; è localizzata più spesso ai ginocchi (gonartrosi) ed alle piccole articolazioni delle mani (dove si accompagna alla presenza dei cosiddetti *noduli di Heberden*, in prossimità delle articolazioni interfalangee distali), ma colpisce anche la colonna, le anche, i gomiti, i piedi.

L' *artrosi secondaria* è caratteristicamente localizzata ad una o poche articolazioni e consiste nell'usura particolare di alcune cartilagini articolari, che sono sottoposte a maggior carico funzionale, come nel caso della colonna (spondiloartrosi) o delle anche (coxartrosi), a traumi ripetuti per motivi professionali o per attività sportive (ad es., ginocchio nelle lavandaie o gomito nei tennisti) o che sono sede di lesioni flogistiche di qualsiasi natura (artrite reumatoide, gotta, artrite settica, ecc.).

Dopo avere esposto alcune misure terapeutiche generali, illustreremo la terapia medicamentosa (nella quale è quanto mai aleatoria la distinzione tra terapia fisiopatologica e terapia sintomatica), la terapia fisica e la terapia ortopedica.

Misure generali

Nell'artrosi secondaria una misura di ordine generale, da attuare quando è possibile, consiste nella correzione di tutte quelle condizioni che, aggravando l'usura di questa o di quella articolazione, facilitano l'insorgenza di lesioni degenerative del-

le cartilagini. Si tratta, ad es., di atteggiamenti viziati dovuti ad alterazioni scheletriche congenite (lussazione dell'anca, piede e ginocchio varo o valgo, scoliosi, cifosi, ecc.) o acquisite (fratture mal consolidate, amputazioni di arti o segmenti di arti, differenze di lunghezza tra i due arti, ecc.), che richiedono quasi sempre una correzione ortopedica o chirurgica. In particolare, per quanto riguarda la spondiloartrosi, è importante ottenere un riduzione del peso, se questo è eccedente o se il paziente è francamente obeso; l'obesità, infatti, alterando la statica del corpo, modifica la distribuzione del carico sulle varie articolazioni, favorendo la comparsa di un'artrosi soprattutto a livello lombare o alle anche.

Nell'artrosi primitiva, frequentemente legata a predisposizione costituzionale od ereditaria e che talora si associa a disturbi metabolici (tendenza all'ipercolesterolemia o all'iperuricemia), è necessario ricercare e correggere queste eventuali alterazioni, così come eventuali alterazioni endocrine.

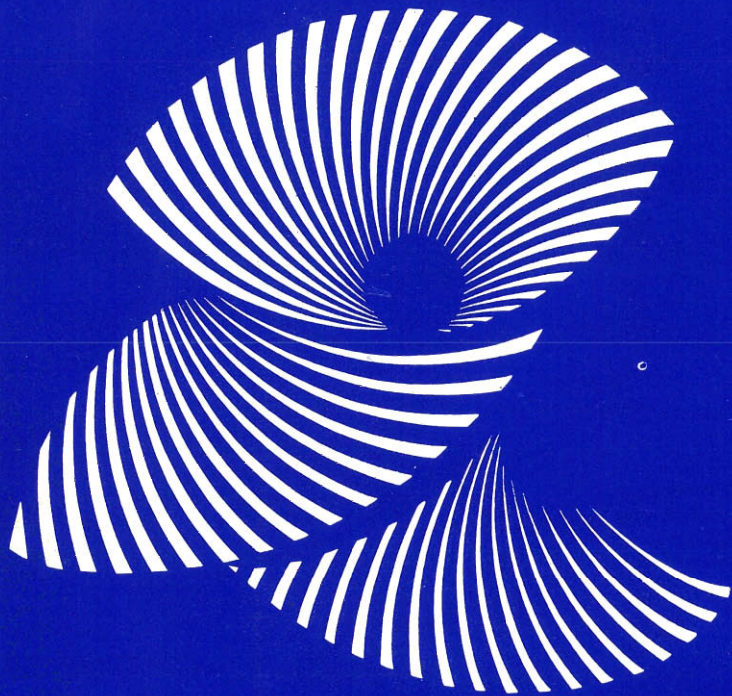
In ogni caso è opportuno evitare tutte quelle cause (raffreddamento, umidità) che aggravano il quadro clinico dell'artrosi, forse attraverso complicanze flogistiche.

Terapia medicamentosa

Non esiste, e non può esistere se si considera quello che ne è il substrato anatomico-patologico, una terapia specifica dell'artrosi. Esiste, comunque, il problema di curare degli ammalati che accusano una sintomatologia dolorosa, anche assai intensa, ed una compromissione funzionale, spesso gravemente invalidante. I farmaci che si utilizzano nella terapia dell'artrosi si possono riunire in tre gruppi; il *primo gruppo* comprende i comuni farmaci antiflogistici-antireattivi, dai quali si richiede fundamentalmente un effetto analgesico ed il cui impiego può essere giustificato dal fatto che le riesacerbazioni dolorose della sintomatologia artrosica potrebbero essere legate ad una componente flogistica complicante o reattiva alle lesioni degenerative; il *secondo gruppo* comprende farmaci che non hanno un'azione strettamente sintomatica e

nucleodoxina

totale carico I.N.A.M.



*il cardio-neurotrofico
degli arteriosclerotici*

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

nucleodoxina

**neurotrofico su base biologica
ad azione terapeutica polivalente**

*con la Nucleodoxina si introduce per la prima volta nella terapia cardio-neurotrofica degli arteriosclerotici, la **TAURINA** aminoacido solforato.*

MIOCARDIO-ANGIOSCLEROSI

**INSUFFICIENZA MIOCARDICA
DI TIPO DINAMICO-ENERGETICO**

INSUFFICIENZA EPATICA

TURBE NEUROPSICHICHE DA ALCOOLISMO

POLIRADICOLONEURITI

MIOPATIE

SCLEROSI MULTIPLA - SCLEROSI A PLACCHE

CONFEZIONI fiale: scatole da 10 fiale e da 20 fiale (totale carico IN)
confetti: flacone da 20 confetti (totale carico INAM)

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

che sono usati, spesso in modo empirico, perché si pensa che possano agire su quelle alterazioni biochimiche e metaboliche che sono alla base della degenerazione delle cartilagini articolari; il *terzo gruppo* comprende farmaci dotati di un effetto sintomatico nei confronti di alcune conseguenze delle lesioni osteoarticolari (contratture muscolari riflesse, sindromi radicolari, ecc.).

Farmaci antiflogistici. — Come abbiamo detto, l'impiego dei farmaci antiflogistici-antireattivi nell'artrosi è giustificato dalla possibile presenza di una reazione flogistica, presumibilmente di modica entità, ma a decorso torpido e protratto, durante le fasi di riesacerbazione del quadro clinico. Per questo stesso motivo, tuttavia, il problema dell'impiego pratico di questi farmaci si imposta in modo del tutto diverso da quello che abbiamo discusso a proposito dell'artrite reumatoide; l'artrosi è una malattia cronica e le sue lesioni sono irreversibili, ma la componente flogistica secondaria ha un carattere tipicamente intermittente, anche se spesso imprevedibile nella sua evoluzione, che consente periodi anche molto lunghi di completa tregua sintomatologica. Non si pone, dunque, nel caso dell'artrosi il problema della terapia di mantenimento o della programmazione di nuovi cicli terapeutici, di così difficile risoluzione nel caso dell'artrite reumatoide.

I farmaci ai quali si può fare ricorso sono non soltanto quelli antiflogistici ad azione pronta ed aspecifica (cortisonici, fenilbutazone, indometacin, ecc.), ma anche i farmaci più limitatamente analgesici (acido acetilsalicilico, aminopirina e derivati), mentre non trovano alcuna indicazione i derivati chinolinici ed i sali d'oro.

Il carattere limitato nel tempo o ad ampi intervalli della terapia elimina in buona parte le remore che, nel caso dell'artrite reumatoide, si oppongono all'impiego indiscriminato dei *cortisonici*. Per giustificare l'uso dei cortisonici nella terapia dell'artrosi è stato anche supposto che l'azione antianabolica di questi farmaci possa ostacolare o ridurre i fenomeni iperplastici dell'osso, reattivi alla degenerazione cartilaginea. Va tenuto presente, d'al-

tra parte, che proprio per la loro azione catabolica i cortisonici possono aggravare i fenomeni osteoporotici, spesso presenti in questi ammalati. Alcuni AA. ritengono per tale motivo che i cortisonici non trovino indicazione nel trattamento dell'artrosi; senza essere così drastici, sembra opportuno riservare il loro uso ai soggetti con sintomatologia molto acuta, che non presentano una osteoporosi rilevante.

La posologia da impiegare è quella media (dell'ordine dei mg 20 al giorno di prednisona o dosi corrispondenti degli altri cortisonici) e la durata del trattamento dipende in larga misura dalla gravità del caso e dalla rapidità della risposta; di solito 1-2 settimane dopo la regressione della sintomatologia la posologia può essere ridotta progressivamente (riducendo la posologia giornaliera o alternando alcuni giorni di trattamento con altri di sosta) fino a sospenderla del tutto in alcune settimane. Nell'artrosi secondaria, limitata ad una o poche articolazioni periferiche, è da tenere in particolare considerazione la via di somministrazione intra-articolare, con le modalità ed i limiti esaminati a pag. 2011.

Un farmaco assai efficace e, nel complesso, meglio tollerato dei cortisonici (tanto da poter essere considerato un farmaco di prima scelta) è il *fenilbutazone*, che viene somministrato per os alla dose di mg 400-600 al giorno fino al conseguimento di un risultato terapeutico soddisfacente e di mg 200 al giorno (oppure mg 400 al giorno per 3-4 giorni consecutivi di ogni settimana) ancora per circa un mese. Nei casi che dimostrano una certa resistenza a tale trattamento si può utilizzare l'associazione *fenilbutazone-cortisonici*, aggiungendo alla dose abituale di fenilbutazone (mg 400) una piccola dose di uno steroide cortisonico (mg 5 di prednisona). Degli altri derivati pirazolici, alcuni hanno una azione quasi esclusivamente analgesica (*aminopirina e derivati*: per il loro impiego vedi Fasc. 2, pag. 289) o un'efficacia nel complesso minore (*fenildiossone, chetofenilbutazone*: pag. 1915). Un derivato più recente, il *benzopiperilone*, sembra, invece, particolarmente efficace nel trattamento dell'artrosi per la sua buona azione antidolorifica, associata ad un certo effetto miorilassante: si somministra per os alla dose di mg 900 al giorno in tre

volte; la durata del ciclo terapeutico è analoga a quella con altri farmaci.

Una buona efficacia ha l'*indometacin*, che taluni ritengono superiore al fenilbutazone nel trattamento dell'artrosi, ma che si può sostanzialmente considerare pari ad esso. La sua posologia è di mg 75-100 al giorno per os ed i criteri per la prosecuzione e la durata del trattamento sono quelli già citati a proposito degli altri farmaci. La *clorossazina* ha un'efficacia minore del fenilbutazone e dell'*indometacin*; il valore comparativo degli *acidi mefenamico e flufenamico* e, pertanto, il posto che compete loro nella terapia dell'artrosi, sono ancora da precisare. Un effetto che sembra essere solo analgesico, ma che in molti casi è pienamente soddisfacente, è quello dell'*acido acetilsalicilico*, alla dose di g 1-2 al giorno per os.

Preparati di solfo e iodio ed altri farmaci. — I preparati di solfo e iodio, spesso associati tra loro, sono purtroppo usati ancora largamente nel trattamento dell'artrosi, su basi più che altro empiriche e con risultati assai scarsi, ove si escluda l'effetto « placebo » insito in ogni farmaco.

I *preparati di solfo* avrebbero la pretesa di costituire una terapia fisiopatologica per la constatazione che il contenuto in solfo, ed in particolare in acido condroitin-solforico, delle cartilagini articolari diminuisce nella vecchiaia e più nettamente nell'artrosi; alcuni preparati di solfo hanno azione piretogenica ed il loro effetto è probabilmente simile a quello della cosiddetta « protei-noterapia specifica » (pag. 1944).

I *preparati di iodio* avrebbero un'azione « attivatrice » sul ricambio e un'azione risolvente sui processi flogistici ad evoluzione torpida; nelle specialità del commercio lo iodio è spesso associato alla vitamina B₁ ed alla piperazina (che, rispettivamente, hanno azione antineuritica ed uricosolvente).

Per quanto questi preparati non presentino inconvenienti di rilievo, non vi sono giustificazioni sufficienti al loro impiego nella terapia dell'artrosi.

È opportuno ricordare che l'artrosi, malattia invalidante per la quale non esiste in pratica alcuna terapia che dia benefici più

che sintomatici, è uno dei campi d'azione prediletti della medicina « non ufficiale » (omeopatici, secretisti, guaritori, ecc.). Molti di questi trattamenti, ai quali non si può negare in qualche caso una certa efficacia, sia pure transitoria e su base suggestiva, sono basati sull'impiego « in loco » di anestetici o di revulsivi di origine vegetale. Da una ricetta « segreta », un tempo famosa, è derivato l'uso del *glicerofosfato di sodio* a dosi elevate per via endovenosa; una volta conosciuta la formula, peraltro, l'efficacia di questo trattamento è diminuita considerevolmente.

Farmaci miorilassanti. — Nell'artrosi, ed in particolare nella spondiloartrosi, si hanno frequentemente contratture muscolari intense e persistenti. Manifestazioni analoghe si verificano in altre affezioni para-reumatiche (nevralgie, fibrositi, borsiti, ecc.) o di pertinenza strettamente ortopedica (ernie del disco, dolori da frattura ossea, ecc.), mentre sono meno frequenti nelle artropatie infiammatorie, nelle quali, anzi, l'ipotrofia da non uso ed una frequente compartecipazione di tipo flogisitico riducono assai spesso il tono muscolare. Per questi motivi, illustriamo a proposito dell'artrosi il trattamento di queste contratture mediante farmaci miorilassanti. È necessario, peraltro, premettere qualche nozione sulla genesi di queste contratture.

Gli stimoli dolorosi che partono dalla zona colpita giungono attraverso gli archi diastaltici midollari (si tratta, in realtà, di archi diastaltici relativamente complessi, cioè polisinaptici, in quanto richiedono il passaggio dell'impulso attraverso più sinapsi interneuroniche), ai neuroni motori delle corna anteriori, eccitandoli in modo intenso e continuo, sí da provocare la contrattura muscolare. Quest'ultima aggrava la sintomatologia dolorosa, la quale, a sua volta, fa aumentare il numero e l'intensità degli stimoli che raggiungono i neuroni motori. Si crea, in tal modo, un circolo vizioso che, oltre ad aggravare le sofferenze del paziente, ritarda la guarigione stessa del processo morboso, ostacolata dallo stato di contrattura muscolare.

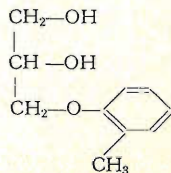
I *farmaci miorilassanti*, che ci interessano, sono i *miorilassanti centrali* o *depressori spinali* (v. anche pag. 342 del Fasc. 2), così detti per tenerli distinti dai *miorilassanti periferici*, cioè

il curaro ed i farmaci curaro-simili, che agiscono a livello della placca neuromotrice del muscolo striato e vengono utilizzati esclusivamente in anestesologia (è bene ricordare, ad evitare equivoci, che si definiscono *spasmolitici* i farmaci aventi un'azione miorilassante diretta sulla muscolatura liscia). Il meccanismo d'azione dei miorilassanti centrali è quello di deprimere l'attività dei neuroni motori delle corna anteriori del midollo spinale, attraverso un *blocco delle sinapsi interneuroniche midollari*. In minor grado questi farmaci agiscono a livello della sostanza reticolare bulbo-mesencefalica, sí da avere anche un *effetto tranquillante ed ansiolitico* (la distinzione tra miorilassanti, tranquillanti ed ansiolitici è sostanzialmente artificiosa; i tranquillanti e gli ansiolitici hanno anche proprietà miorilassanti) ed a livello delle formazioni del corpo striato, sí da avere anche un *effetto anti-ipercinetico* (onde possono essere utilizzati anche nel trattamento delle sindromi parkinsoniane).

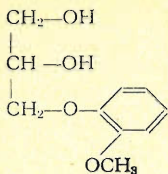
Dal punto di vista chimico i miorilassanti centrali si possono distinguere nei seguenti gruppi:

- a) *derivati dal propandiolo* (mefenesina, metossi-propan-diolo, metocarbamolo, carisoprodol) ed altri *derivati alcanolici* (fenpropamato, feniramidolo);
- b) *derivati del difenil-metano* (triesifenilide)
- c) *derivati del metatiazanone* (clormetazanone)
- d) *derivati del benzossazolo* (zoxazolamina, cloro-zoxazone)
- e) *derivati del colchicoside* (tiocolchicoside).

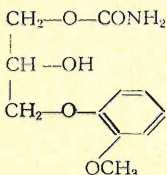
La *mefenesina* o *cresossi-propandiolo* è il 3-0-tolossi-propan-1,2-diolo e rappresenta il prototipo dei miorilassanti centrali; si somministra per os alla dose di cg 50 tre-quattro volte al giorno, ma in alcune indicazioni neurologiche e nel tetano si può iniettare anche per via e.v.



(Relaxar Bouty, Tolofren Taricco,
Tolseron Squibb)

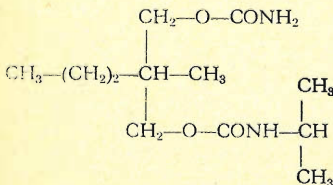


Il *metossipropandiolo* o *metfenossidiolo* o *guaiacolgliceril-tere* è il 3-0-metossifenossi-propan-1,2-diolo; ha un'azione molto simile alla mefenesina ed, al pari di questa, si somministra preferibilmente per via orale alla dose di cg 50 tre-quattro volte al giorno.



(Miolaxene *Lepetit*, *Miowas Was-sermann*, *Relax I.O.N.*)

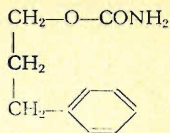
Il *metocarbamolo* o *guaiacolgliceril-tere monocarbammato* è il 3-0-metossifenossi-propan-1,2-diolo-1-carbammato; ha un'azione lievemente più prolungata della mefenesina ed, oltre che per os alla dose di cg 50 tre-quattro volte al giorno, viene iniettato i.m. o per fleboclisi, soprattutto nella terapia del tetano.



(*Diolene Intra*, *Mioridol Rossini*, *Soma Erba*)

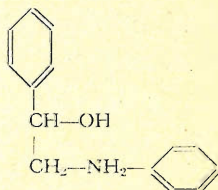
Il *carisoprodol* è il N-isopropil-2-metil-2-propil-propan-1,3-diolo-dicarbammato; oltre all'azione miorilassante esercita un effetto tranquillante ben evidente (differisce dal meprobamato solo per la presenza del radicale isopropilico) ed ha anche un certo effetto antipiretico; la posologia per via orale è di cg 35 tre-quattro volte al giorno.

Il *fenprobamato* o *proformifen* (3-fenil-propil-carbammato) è lievemente diverso dai precedenti come struttura chimica, ma ha un'azione similare, oltre ad un ben evidente effetto tranquillante; si somministra per os alla dose di cg 40 tre-quattro volte al giorno.



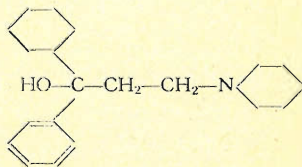
(Gamaquil *Recordati*)

Il *feniramidolo* è la 21(idrossi-fenetilamino)-piridina e si può considerare anch'esso strutturalmente simile ai precedenti, al pari dei quali è dotato di azione miorilassante e tranquillante; la posologia per via orale è di cg 20 tre-quattro volte al giorno.

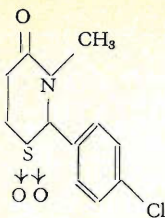


(Aramidol *A.B.C.*, Miodar *I.S.M.*)

La *triesifenilide* (1-cicloesil-1-fenil-3-piperidino-propan-1-olo), pur avendo una struttura simile ai precedenti, viene considerata a parte, anche perché esercita fondamentalmente un'azione anti-parkinsoniana; ha una posologia molto minore di quella dei derivati propandiolici: mg 4 per os tre-quattro volte al giorno, mg 2 per via parenterale.

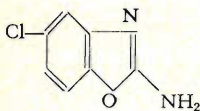


(Artane *Lederle*, Lyseen-Hommel *Bonomelli*, Pipanol *Winthrop*)

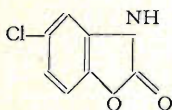


(Rilaquil *Guidotti*, Trancopal *Winthrop*)

Il *clorometazalone* o 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-metatazianone-1,1-diossido è un mi Rilassante dotato anche di notevole azione tranquillante e di una significativa azione sedativa centrale; la posologia per via orale è di cg 20 tre-quattro volte al giorno.



La *zoxazolamina* (2-amino-5-cloro-benzossazolo) è un mi Rilassante e tranquillante (dotato, tra l'altro, di un'azione uricurica assai marcata), oggi ritirato dal commercio a causa della sua notevole epato-tossicità.



(Biomioran *Bioindustria*, Paraflex *Cilag-Chemie*)

Il *clorzoxazone* (5-cloro-benzossazolin-2-one) è un composto analogo al precedente, ma privo di tossicità rilevante; è un buon mi Rilassante e non ha alcun effetto uricurico; la sua posologia per via orale è di cg 25 tre-quattro volte al giorno.

Il *tiocolchicoside* è un mi Rilassante del tutto diverso da quelli finora ricordati; è un derivato semi-sintetico del colchicoside naturale, che si estrae dal *Colchicum autumnale*; si può somministrare per os o per via parenterale (i.m. o e.v.) e la sua posologia è di mg 4 più volte al giorno.

Nelle contratture muscolari delle artrosi dolorose i farmaci miorilassanti esercitano una buona efficacia terapeutica solo se vengono somministrati in associazione con i salicilici-pirazolonici in quanto non hanno alcun effetto diretto sulla condizione morbosa, che è alla base della sintomatologia dolorosa. Da soli la loro efficacia è scarsa (è assai migliore, ad es., nelle contratture muscolari acute da causa traumatica: distorsioni, strappi muscolari, ecc.). La loro somministrazione, in ogni caso, è priva di effetti collaterali di rilievo, se si eccettuano un'astenia muscolare, talora un po' eccessiva, ed una lieve sonnolenza, imputabile alla loro azione centrale.

Farmaci antinevralgici. Le varie forme di artrosi ed in particolare le spondiloartrosi si accompagnano non raramente a sindromi nevralgiche (afezioni morbose caratterizzate da dolori spontanei nel territorio del nervo colpito); nella spondiloartrosi le sindromi nevralgiche sono dovute fondamentalmente alla compressione delle radici spinali a livello dei forami di coniugazione. La terapia sintomatica delle nevralgie si identifica con la *terapia del dolore*, i cui farmaci sono stati già descritti (pag. 273 e segg., Fasc. 2); non si può fare una scala di intensità di azione antidolorifica di questi farmaci: molto dipende dalla sensibilità individuale, per cui un individuo trova più efficacia in un antidolorifico piuttosto che in un altro, e viceversa. Di solito, si dimostra più utile l'associazione tra loro di più antidolorifici, che non la somministrazione di uno solo di essi, anche se non è sicuro se si possa parlare di un sinergismo di potenziamento.

Accanto ai farmaci del dolore, è divenuto ormai quasi d'obbligo usare nella terapia delle nevralgie le *vitamine B₁ e B₁₂*. L'uso di queste vitamine nella terapia antinevralgica è nato dall'osservazione che nelle rispettive avitaminosi (beri-beri e anemia perniziosa) vi sono gravi alterazioni delle fibre nervose e che l'uso di queste vitamine dà buoni risultati nel trattamento di alcune affezioni del sistema nervoso periferico su base tossica e dismetabolica (neuropatia degli alcoolisti, neuropatia diabetica, denominate impropriamente neuriti).

Nelle nevralgie radicolari degli spondiloartrosici, peraltro, la efficacia di questo trattamento è assai relativa, anche se è accertato che, a dosi molto elevate, le vitamine, B₁ e B₁₂ esercitano una certa azione analgesica, i fondamenti della quale, peraltro, non sono mai stati ben chiariti. La posologia, come abbiamo detto, deve essere molto elevata: vitamina B₁ 100 mg e piú al giorno per os o per via i.m., vitamina B₁₂ 1000 γ e piú al giorno per via i.m.. Oltre alla tiamina e alla cianocobalamina sono stati utilizzati la forma coenzimatica (co-carbossilasi o estere pirofosforico della tiamina) o alcuni derivati della prima (tiamindisolfuro), ditio-propil-tiamina) o della seconda (idrossicobalamina), con risultati sostanzialmente uguali, cioè piuttosto modesti. In alcuni preparati del commercio alle vitamine B₁ e B₁₂ sono associate la vitamina B₆ o alcuni nucleosidi (ATP, UTP).

Se il dolore nevralgico è particolarmente intenso e resistente ai comuni farmaci, si può procedere alle *infiltrazioni con anestetici* (ad es., novocaina al 2%) lungo il decorso del nervo.

e) REUMATISMI NON ARTICOLARI

I reumatismi non articolari rappresentano un raggruppamento assai eterogeneo, che comprende condizioni morbose di varia natura, accomunate da una sintomatologia dolorosa riferita agli organi di movimento, che giustifica la loro inclusione tra le malattie reumatiche, e dall'interessamento, flogistico o non, di strutture anatomiche extra-articolari (borse sierose, tendini, guaine sinoviali, tessuto fibroso, dischi intervertebrali). Qui saranno ricordate solo le affezioni che interessano maggiormente il medico pratico e l'internista, escludendone altre di stretta competenza dell'ortopedico.

Periartrite scapolo-omerale

La *periartrite scapolo-omerale* o *malattia di Duplay* (denominazioni che oggi si tende a sostituire con quella di *spalla dolorosa*) comprende tutte le condizioni morbose che hanno sede nella

cosiddetta « seconda articolazione della spalla » (costituita dalla cuffia dei tendini dei muscoli rotatori e dalla volta acromio-clavicolare, tra le quali si interpone la borsa sierosa sotto-acromiale) e che sono caratterizzate da una sintomatologia dolorosa, o da una limitazione dei movimenti, o da entrambe. Si distinguono vari quadri clinici: la *spalla dolorosa semplice*, nella quale la sintomatologia è solo soggettiva; la *spalla dolorosa acuta*, caratterizzata da una sintomatologia dolorosa violenta e improvvisa, talora accompagnata da febbre, e da blocco dei movimenti (in questa forma si osserva non infrequentemente una calcificazione della borsa sotto-acromiale); la *spalla bloccata*, nella quale la limitazione dei movimenti prevale sulla sintomatologia dolorosa e che è determinata da una capsulite retrattile dei muscoli rotatori; la *sindrome spalla-mano*, costituita dall'associazione di una periartrite scapolo-omerale (con il quadro della spalla dolorosa acuta o della spalla bloccata) con lesioni trofiche della mano omolaterale.

La *terapia* è diversa secondo il tipo e l'entità della sintomatologia. Nella *spalla dolorosa semplice* sono sufficienti il riposo e la somministrazione di analgesici (salicilici, pirazolici, acido mefenamico, ecc.); nei casi più resistenti si può ricorrere ad iniezioni locali (nella borsa sotto-acromiale) di uno steroide cortisonico o ad una roentgen-terapia a piccole dosi (50 r per 6 sedute).

Nella *spalla dolorosa acuta* la terapia antiflogistica-antireattiva deve essere praticata sia per via generale (a dosi piene: prednisone 30 mg, fenilbutazone 600 mg o indometacin 200 mg al giorno), che per via locale (idrocortisone 50 mg al giorno per alcuni giorni, nella borsa sotto-acromiale); si deve associare l'immobilizzazione della spalla e si possono somministrare anche dei farmaci analgesici (acido acetilsalicilico, acido mefenamico, ecc.). Recentemente è stata segnalata la notevole efficacia della griseofulvina (un antibiotico antimicotico), somministrata per os alla dose di g 1.5-2.0 al giorno per 2-3 settimane.

Nella *spalla bloccata* la terapia antiflogistica per via generale è poco efficace, mentre le iniezioni « in loco » di un cortisonico (ad es., mg 30-50 di idrocortisone, inizialmente ogni 5 giorni, poi a intervalli maggiori) accelerano il recupero della motilità e faci-

litano l'esecuzione della fisioterapia, che rimane la terapia fondamentale. Essa consiste in esercizi attivi e passivi di mobilizzazione, associati a massaggi (al fine di conservare e migliorare il trofismo dei tessuti della spalla e del braccio), a raggi infrarossi (meno efficaci le altre forme di terapia fisica: Marconi, radar-, ultra-suono-terapia), ad applicazioni fangoterapiche e, soprattutto, ad infiltrazioni anestetiche del ganglio stellato (2-3 alla settimana per un totale di 8-12 infiltrazioni). Nei casi resistenti si può considerare l'opportunità di un intervento chirurgico (rottura meccanica della capsula tendinea, acromiectomia), i cui risultati, peraltro, sono assai incostanti.

Nella *sindrome spalla-mano*, infine, la mobilizzazione ed i massaggi, eventualmente facilitati nella loro esecuzione dalle iniezioni di idrocortisone « in loco », ma soprattutto le infiltrazioni anestetiche del ganglio stellato rappresentano il trattamento di elezione.

Tendiniti e teno-sinoviti

I tendini possono essere la sede di affezioni caratterizzate da dolore e modica tumefazione, aventi per substrato la necrosi o la rottura fibrillare accompagnate da una reazione infiammatoria e legate a due fattori etiologici fondamentali: l'invecchiamento e i microtraumi ripetuti. La localizzazione è varia, ma solitamente unica: secondo la sede si parla di *tendiniti d'inserzione*, quando la lesione è in vicinanza dell'inserzione di un tendine, e di *teno-sinoviti*, quando la lesione è in corrispondenza delle guaine sinoviali, che ricoprono il tendine nel suo passaggio attraverso dei tunnel osteo-fibrosi, come avviene al polso o alla caviglia.

La *terapia* si basa su un trattamento antiflogistico per via generale (fenilbutazone, indometacin, ecc.) e sull'infiltrazione locale con steroidi cortisonici o con anestetici (data la sede le iniezioni debbono essere praticate quasi sempre da uno specialista), cui si può eventualmente associare una roentgenterapia (600-1000 r).

Fibrosite

La *fibrosite* è una condizione morbosa ancora mal definita, caratterizzata dalla presenza di punti dolorosi localizzati in corrispondenza di muscoli, di inserzioni tendinee o di prominenze ossee ed accompagnati da contratture muscolari; ad essi corrispondono alterazioni flogistiche del tessuto connettivo dei muscoli scheletrici (noduli fibrositici). Questa sindrome può essere primitiva o secondaria ad altre affezioni reumatiche, abitualmente all'osteoartrite. La tensione muscolare è associata abitualmente ad una tensione psichica accentuata, che si manifesta, tra l'altro, attraverso una intolleranza per il dolore; la fibrosite, infatti, non ha confini ben delineati con il cosiddetto *reumatismo psicogeno*, nel quale una sintomatologia dolorosa, mutevole per sede e bizzarra nelle sue manifestazioni non si accompagna ad alcun reperto obiettivo.

La *terapia* della fibrosite, pertanto, si basa ampiamente su misure psicoterapiche (rassicurare il paziente sulla natura benigna della sua malattia, dare una spiegazione del dolore capace di convincere l'ammalato, evitando però di sottolineare il carattere « immaginario » o « esagerato » dei suoi disturbi) e sull'impiego di farmaci ansiolitici e miorilassanti (si tenga presente che quasi tutti i farmaci ansiolitici hanno anche un'attività miorilassante e, viceversa, i farmaci miorilassanti hanno anche un'attività ansiolitica), più che sulla somministrazione di farmaci analgesici-antiflogistici (salicilati, acido mefenamico, ecc.).

MALATTIE DEL COLLAGENO

a) LUPUS ERITHEMATOSUS SISTEMICO

Il *lupus erythematosus sistemico* (l.e.s.), o *eritemato-viscerite*, o *erithematodes* è un'affezione sistemica del tessuto connettivo con manifestazioni cliniche molteplici a carico della cute (che possono essere o rimanere per lungo tempo isolate nella forma cosiddetta *discoide*), delle articolazioni (talora la malattia decorre a lungo con un quadro clinico praticamente identico a quello dell'artrite reumatoide), del cuore (endocardite tipo Libman-Sachs), del rene (glomerulonefrite luposa) delle sierose, del sistema nervoso. La malattia è caratterizzata sul piano biologico dalla presenza nel siero di una γ -globulina particolare, il *fattore LE*, che si comporta come un auto-anticorpo anti-DNA (cioè attivo nei confronti dell'acido desossiribonucleico) e determina la comparsa del cosiddetto *fenomeno LE* (fagocitosi di masserelle di materiale nucleare leucocitario depolimerizzato da parte di altri leucociti, abitualmente di granulociti neutrofili) e la positività di alcune reazioni sierologiche caratteristiche.

Terapia etiologica. — Non esiste, in pratica, una terapia etiologica del l.e.s.. Poiché in questa malattia esisterebbe una reattività abnorme verso stimoli esogeni molteplici, viene raccomandata grande *prudenza nell'uso di alcuni farmaci* che l'esperienza ha dimostrato riacutizzare o aggravare il quadro della malattia: vaccini, penicillina, sulfamidici, sali d'oro. Ricordiamo che un quadro clinico che ricorda il l.e.s. e la presenza stessa del fenomeno LE sono stati osservati in soggetti trattati a lungo con dosi elevate di idralazina (la cosiddetta *malattia da idralazina*), mentre ciò non è mai stato osservato con la didralazina, il derivato ftalazinico abitualmente utilizzato nel nostro paese come ipotensivo.

Terapia fisiopatologica. — I farmaci impiegati più largamente nel trattamento del l.e.s. sono: i cortisonici, i chinolinici ed i salicilici.

La terapia antireattiva con *steroidi cortisonici* o con *ACTH*, che di solito fa regredire in modo rapido, anche se solo transitorio, buona parte della sintomatologia, viene preferita come terapia di attacco (le dosi sono quelle medie-elevate abituali: mg 40-60 di ACTH, mg 30-40 di prednisone o dosi corrispondenti degli altri steroidi al giorno). Una volta ottenuto un risultato terapeutico soddisfacente si riduce la posologia alla dose minima capace di consentire il mantenimento di uno stato di relativa asintomaticità; si può passare anche al trattamento intervallare, alternando 3-4 giorni di somministrazione con altrettanti di sosta, ma di solito non si può sospendere completamente la terapia per lunghi periodi di tempo.

La necessità di proseguire a lungo il trattamento, con tutti gli inconvenienti relativi, e la disponibilità di farmaci altrettanto attivi e meglio tollerati limita in pratica le indicazioni dei cortisonici alle forme gravi del l.e.s., mentre non vi si ricorre quasi mai nelle forme esclusivamente cutanee. Per il trattamento continuativo delle forme di media gravità o lievi del l.e.s. si preferisce ricorrere alla somministrazione dei derivati salicilici o chinolinici. Il trattamento con *derivati salicilici* è preferito nei casi lievi di l.e.s.. La somministrazione di salicilato di sodio (4-6 g al giorno) o di acido acetil-salicilico (2-3 g al giorno) determina una buona remissione del quadro morboso ed in particolare della sintomatologia dolorosa articolare.

Nelle forme resistenti alla terapia salicilica, soprattutto quando sono particolarmente accentuate le manifestazioni cutanee, conviene ricorrere ai *derivati chinolinici* (quelli acridinici, come la chinacrina o atebrina, sono stati abbandonati a causa della loro tossicità relativamente elevata) fra i quali i più usati sono la cloroquina e l'idrossicloroquina. La posologia di attacco è di mg 500-750 al giorno per alcune settimane, dopo di che la

posologia viene ridotta a mg 250-500 ed anche meno e continuata per lunghissimo tempo, di mesi ed anche di anni.

Nei casi acuti, riacutizzati e gravi può essere indicata l'*associazione cortisonici + chinolinici*. La somministrazione contemporanea di chinolinici consente di ridurre il dosaggio dei cortisonici (ad es. a mg 15-25 di prednisone o dosi corrispondenti di altri steroidi) o di limitare il loro impiego alla fase acuta della malattia; in questo secondo caso si inizia con dosi piene dei due farmaci, si riduce progressivamente la posologia dei cortisonici fino ad interromperne la somministrazione e si prosegue con il solo chinolinico a dose di mantenimento (mg 250-500 al giorno per os).

Nei casi ribelli anche a questo trattamento associato ed alla somministrazione dei cortisonici ad alte dosi oppure quando vi sono controindicazioni al loro uso od a continuarlo, si può ricorrere alla *terapia immunosoppressiva*. Abbandonata la mecloretamina per uso endovenoso, attualmente la terapia immunosoppressiva si conduce con il *chlorambucil* o l'*azatioprina* alla dose, rispettivamente, di mg/kg 0.1-0.2 e 2-4 al giorno per os; la durata del ciclo terapeutico dipende, più ancora che dalla prontezza e dall'entità della risposta terapeutica, dalla comparsa e dall'entità delle complicanze ematologiche.

Nel tentativo di limitare l'impiego dei cortisonici sono stati utilizzati nel trattamento del l.e.s. anche farmaci antiflogistici non steroidei, come il *fenilbutazone* e l'*indometacin*: la loro efficacia sembra, nel complesso, sensibilmente inferiore, onde il loro uso trova indicazione in singoli casi come farmaci di seconda scelta.

Terapia sintomatica. — Nel l.e.s., oltre ad una modica anemia, sono presenti leucopenia e piastrinopenia; una accentuazione di queste emocitopenie può occorrere in conseguenza dell'uso dei vari farmaci (chinolinici, fenilbutazone, ma soprattutto immunosoppressori); la compromissione della crasi ematica può essere di tale entità da richiedere l'uso occasionale o periodico di *emotrasfusioni*.

Particolare attenzione deve essere posta nell'evitare l'esposizione alla luce solare, che aggrava in modo evidente le lesioni cutanee. A questo scopo è utile l'uso di « sun screens », di cui riportiamo due formule:

Pr. Acido p.aminobenzoico g 12
alcool 70 % cc 120

Pr. Metil-antranilato g 8.4
diossido di titanio g 18
bentonide e ossido di ferro in polvere anag. 4.8
unguento idrofilo q.b. a g 120

b) SCLERODERMIA

La *sclerodermia* è una malattia caratterizzata da una flogosi del derma, che evolve rapidamente verso la fibrosi e la sclerosi, si accompagna ad atrofia dell'epidermide e può talora esitare in calcificazione. Il tegumento si presenta ispessito, anelastico, retratto e può determinare impaccio ai movimenti e difficoltà alla respirazione per irrigidimento della gabbia toracica. In realtà la sclerodermia è una malattia sistemica (oggi si tende a denominarla *sclerosi progressiva sistemica*), cui partecipano le mucose, il lettovascolare delle estremità (con disturbi a tipo sindrome di Raynaud), le articolazioni, il rene.

Terapia fisiopatologica. — I *cortisonici* sono di efficacia assai scarsa nel trattamento della sclerodermia (e ciò non meraviglia, se si tengono presenti le alterazioni isto-patologiche che ne sono alla base) e sono indicati soprattutto nei periodi di riaccutizzazione con febbre, artralgie, perdita di peso, rapida evoluzione delle lesioni cutanee e viscerali. La posologia è quella media di mg 20-30 al giorno di prednisone o dosi corrispondenti degli altri steroidi. Vi sono segnalazioni isolate di benefici ottenuti con il *benzopiperilone* (mg 900 al giorno), soprattutto in casi con una sintomatologia articolare marcata; in questi casi vengono impiegati abitualmente con risultati altrettanto soddisfacenti i *salicilici* alle dosi consuete.

Terapia sintomatica delle lesioni cutanee. — Allo scopo di ridurre la rigidità cutanea e di aumentarne l'elasticità si possono utilizzare *mezzi fisici* (esercizi correttivi, massaggi, applicazioni di calore mediante diatermia, ultrasuoni) o *mezzi medicamentosi*. Un'azione antifibrotica è stata ottenuta con il *p.amino-benzoato di potassio*, che viene somministrato per os in capsule o in soluzione al 10 %, alla dose media di g 2 ogni 4 ore (la somministrazione deve essere così frequente per la rapida eliminazione renale dell'acido p.amino-benzoico); la terapia va continuata per settimane e mesi e porta lentamente ad un miglioramento delle alterazioni cutanee e ad una maggiore sofficità della cute. Talora possono comparire anoressia e nausea e, in soggetti con disfagia, anche piroisi; questi disturbi richiedono la sospensione del trattamento per qualche giorno. In rari casi si hanno disturbi da ipersensibilità (rash cutanei, febbre). Il meccanismo d'azione del p.amino-benzoato di potassio è praticamente sconosciuto; in via di ipotesi è stato ammesso che la fibrosi sia in rapporto con un eccesso di serotonina e che il p.amino-benzoato di potassio favorisca la degradazione metabolica della serotonina con un meccanismo ossigeno-dipendente (ricordiamo, incidentalmente, che anche l'attività anti-sclerodermica del benzopiperilone è stata attribuita ad un effetto anti-serotoninico).

Un altro farmaco utilizzato abbastanza largamente è il *sale sodico dell'acido etilendiamino-tetracetico* (EDTA-Na₂). Si tratta di un sale chelante, che ha la proprietà di legare il calcio in complessi non jonizzabili e di eliminarlo successivamente per via renale. Quando nell'organismo non vi sono calcificazioni extra-ossee l'EDTA-Na₂ determina una progressiva demineralizzazione dello scheletro, ma quando queste esistono l'EDTA-Na₂ ne determina il lento e progressivo riassorbimento. Nella fase più avanzata della sclerodermia è frequente una calcinosi cutanea; il trattamento con EDTA-Na₂, tuttavia, può fornire risultati assai buoni anche nei casi senza una calcinosi cutanea evidente, onde si è pensato che la sua efficacia possa dipendere da un effetto chelante su alcuni oligo-elementi, presenti in en-

zimi responsabili delle vie metaboliche che conducono alla fibrosi.

L'EDTA-Na₂ è in commercio come reagente chimico e la soluzione può essere fatta preparare in qualsiasi laboratorio galenico; la sol. 10 % viene diluita in sol. glucosata al 5 % e somministrata per fleboclisi (50-60 mg/kg di EDTA-Na₂, cioè 2,5-5 g, in 500-1000 cc di sol. glucosata 5 % da infondere in 6-8 ore), praticando una fleboclisi al giorno (con 2-3 giorni di riposo ogni 4-6 giorni di cura) fino ad totale di g 40-50 di EDTA-Na₂; i cicli terapeutici possono essere ripetuti 1-2 volte l'anno. Se l'infusione viene fatta lentamente non si verifica alcun disturbo, né si hanno crisi tetaniche o disturbi della coagulabilità del sangue. Sono relativamente frequenti le reazioni febbrili dovute a pirogeni o ad impurità del preparato, che abitualmente possono essere prevenute aggiungendo alla fleboclisi un preparato iniettabile di idrocortisone o prednisolone. In rari casi compaiono dei « rash » cutanei. Il trattamento va sorvegliato accuratamente per quanto riguarda lo stato di mineralizzazione dello scheletro e la possibile insorgenza di segni di « irritazione » renale (proteinuria, microematuria), dovuti all'elevata calciuria che si stabilisce; in questi casi, tuttavia, i disturbi scompaiono rallentando un poco il ritmo delle infusioni.

La scarsa disponibilità del farmaco ed il suo costo elevato rendono pressoché inattuabile il trattamento con *relassina*, una sostanza ormonale, di probabile natura peptidica, che si estrae dalle ovaie di mammifere gravide e che avrebbe fisiologicamente il compito di favorire la distensione della sinfisi pubica e delle parti molli durante il parto. Viene preparata in sol. acquosa ed in veicolo gelatinoso ritardo ed è iniettabile per via sottocutanea o intramuscolare. Si somministra per due settimane alla dose di mg 20 due volte al giorno in sol. acquosa, poi alla dose di mg 10 al giorno in veicolo gelatinoso. In molti casi si hanno un miglioramento della sintomatologia cutanea, la guarigione delle ulcere trofiche, che spesso complicano la sclerodermia e la guarigione della sintomatologia Raynaud-simile; le manifestazioni viscerali, invece, rimangono immoificate. L'azione è

strettamente sintomatica e la sospensione del trattamento è seguita in breve da una ricaduta. La relassina sembra essere più attiva dopo trattamento estrogeno, per cui è consigliabile far precedere la somministrazione di estrogeni per due settimane (mg 1,25 di estrogeni coniugati al giorno).

Terapia sintomatica delle altre manifestazioni — I disturbi del transito esofageo, che si verificano frequentemente negli sclerodermici, si possono combattere facendo tenere ai pazienti una posizione semiseduta durante i pasti e somministrando un farmaco colinergico (ad es., carbaminocolina per os o per via i.m.) mezz'ora prima dei pasti. Contro la *pirosi gastrica* sono utili gli antiacidi e contro i *disturbi dispeptici* i preparati a base di enzimi digestivi.

La sclerodermia si associa spesso a *disturbi vasomotori* a tipo sindrome di Raynaud, contro i quali si adoperano i farmaci vasodilatatori. Del trattamento delle *artralgie* abbiamo già trattato.

Una complicanza della sclerodermia grave negli stadi più avanzati è l'*insufficienza ventilatoria* per la rigidità della gabbia toracica; il trattamento è puramente sintomatico. Altra possibile complicanza, che si verifica specialmente nei pazienti con disturbi vasomotori accentuati, è la comparsa di ulcerazioni trofiche alle estremità degli arti; il loro trattamento non è diverso da quello di tutte le altre ulcere cutanee su base circolatoria: vasodilatatori, antibiotici, cicatrizzanti.

c) DERMATOMIOSITE

La *dermatomiosite*, la più rara tra le collagenosi, colpisce la muscolatura striata, la cute e le mucose. Le alterazioni muscolari sono caratterizzate da dolore spontaneo o provocato, da aumento della consistenza e, più tardivamente, da ipotrofia imponente.

Le alterazioni cutanee possono essere di vario tipo: manifestazioni eritematose, che possono ricordare l'erythematodes, iperpigmentazione, edema duro, con aspetto che ricorda la sclerodermia. Le alterazioni mucose sono caratterizzate da arrossa-

menti, atrofia o leucoplachie. Il decorso della malattia è talora lento e progressivo, spesso acuto o acutissimo; nel 15-20 % dei casi la dermatomiosite ha il carattere di una *sindrome para-neoplastica*, che accompagna neoplasie, abitualmente epiteliali, di vari organi.

Terapia fisiopatologica. — Il trattamento di elezione è quello con *cortisonici*, sull'efficacia del quale i pareri sono discordi. Sembra, comunque, che nelle forme acute o in quei casi nei quali la biopsia muscolare rivela segni evidenti di infiltrazione infiammatoria perivasale o interstiziale si possono avere miglioramenti notevoli, mentre i risultati sarebbero modesti nelle forme croniche. La posologia deve essere piuttosto elevata (mg 40-60 di prednisone o dosi corrispondenti di altri steroidi).

Terapia sintomatica. — Le manifestazioni della dermatomiosite sono molto diverse da caso a caso ed il loro trattamento è strettamente sintomatico. Nelle forme in cui si ha una rapida ed accentuata distruzione delle masse muscolari può essere utile la somministrazione di *androgeni* (metiltestosterone 20-80 mg al giorno per os; propionato di testosterone 25-50 mg due-tre volte alla settimana per via i.m.) o, con risultati molto più aleatori, di altri farmaci: *glicocollo*, *vitamina E*, *ATP* (vedi terapia della distrofia muscolare progressiva, pag. 2075).

d) PANARTERITE NODOSA

La *panarterite* o *periarterite nodosa* o *malattia di Kussmaul* è una collagenosi, che colpisce più o meno diffusamente le pareti dei vasi arteriosi. La sintomatologia è varia perché, oltre ad alcuni sintomi generali (febbre, astenia, atrofia muscolare, tachicardia, ecc.) si possono avere i quadri più diversi, secondo la localizzazione delle lesioni; assai frequenti sono l'ipertensione e le alterazioni renali; più rara, ma importante per la diagnosi, è la presenza di noduli sottocutanei, situati lungo il decorso dei vasi. L'evoluzione può essere acuta, subacuta o cronica, ma

l'esito è sempre infausto; una prognosi abitualmente favorevole hanno invece, alcune angioiti da ipersensibilità a farmaci, che possono simulare sul piano clinico ed anche nei reperti istopatologici la vera panarterite nodosa.

Terapia fisiopatologica. — In alcuni casi la panarterite nodosa sembra essere preceduta da una infezione; in questi casi è logico intraprendere un *trattamento chemio-antibiotico*, i cui risultati, peraltro, sono di solito assai modesti.

La terapia di elezione è quella con *cortisonici* a dosi elevate (mg 40-50 al giorno di prednisone e dosi corrispondenti di altri steroidi), i cui risultati sono inizialmente buoni, ma quasi sempre legati alla continuazione del trattamento, la cui sospensione determina facilmente una pronta ricaduta. Secondo alcuni, la terapia cortisonica potrebbe favorire l'occlusione trombotica dei vasi colpiti, ma questo evento è frequente anche nell'evoluzione spontanea della malattia e non sembra imputabile al trattamento.

Altre terapie (*salicilici, fenilbutazone, chinolinici*) sono state tentate con risultati non ancora ben valutabili, ma nel complesso modesti. Gli *antistaminici di sintesi* hanno dato qualche risultato solo nelle angioiti da ipersensibilità.

Terapia sintomatica. — Tra le terapie sintomatiche richieste dalle manifestazioni cliniche delle malattie, che, come abbiamo precisato, sono estremamente polimorfe sono da ricordare: gli ipotensivi per il trattamento dell'ipertensione, i digitallici e le restrizioni in sodio per lo scompenso di cuore, le emotrasfusioni per le frequenti emorragie digestive, la terapia dietetica ed emodialitica dell'insufficienza renale.

ALTRE MALATTIE DISREATTIVE

In questa sede saranno ricordati, per completezza, i principi che guidano il trattamento fisiopatologico di alcune condizioni morbose a patogenesi chiaramente disreattiva, ma che, per consuetudine nosografica, vengono incluse in altri capitoli della patologia; onde sono state illustrate nei fascicoli precedenti, ai quali rinviamo per una trattazione piú dettagliata.

a) EMOCITOPENIE AUTO-IMMUNI

Le *emocitopenie auto-immuni* costituiscono un raggruppamento di condizioni morbose caratterizzate dalla diminuzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi (granulociti neutrofilo) o delle piastrine, determinate dalla presenza nell'organismo di auto-anticorpi (agglutinine o lisine) capaci di ledere in modo irreversibile le cellule ematiche circolanti e, in qualche caso, gli elementi midollari dai quali provengono. Esse sono rappresentate da: a) le *anemie emolitiche acquisite da auto-anticorpi* (pag. 1050 e segg., Fasc. 6); b) le *porpore piastrinopeniche croniche idiopatiche* (ed alcune sintomatiche) e le *porpore piastrinopeniche acute da farmaci* (pag. 1098 e segg., Fasc. 6); c) alcuni casi di *agranulocitosi* e, meno frequentemente, di *pancitopenia* (pag. 1067, Fasc. 6).

La classificazione delle *anemie emolitiche da auto-anticorpi* è stata resa piú complessa dalla recente identificazione di nuovi tipi sierologici; tuttavia, per il fine che ci interessa, resta ancora valida la distinzione in *anemie emolitiche da auto-anticorpi caldi* (dal punto di vista sierologico: agglutinine incomplete, appartenenti alle immunoglobuline G, a specificità anti-Rh; dal punto di vista clinico: forme a carattere subacuto con tendenza all'evoluzione fatale o alla guarigione) e *anemie emolitiche da auto-anticorpi freddi* (dal punto di vista sierologico: agglutinine complete, appartenenti alle immunoglobuline M, cioè a caratte-

re macroglobulinico, a specificità anti-I; dal punto di vista clinico: forme a carattere cronico e prognosi relativamente benigna).

Le forme da auto-anticorpi caldi sono abitualmente sensibili al trattamento antireattivo con *ACTH* o *steroidi cortisonici* e, in caso di recidiva, possono essere sottoposte a *splenectomia* con risultati di solito positivi (la milza può rappresentare una delle sedi di formazione degli auto-anticorpi, ma, soprattutto, rappresenta, come stazione importante del S.R.E., l'organo dove vengono allontanati dal circolo i globuli rossi sensibilizzati in circolo dagli auto-anticorpi agglutinanti).

Le forme da auto-anticorpi freddi sono abitualmente insensibili al trattamento antireattivo con *ACTH* o con *steroidi cortisonici* ed alla *splenectomia*; sono stati compiuti con qualche successo, invece, tentativi terapeutici con *farmaci immuno-soppressori* (azatioprina, 6-mercapto-purina, clorambucil, ciclofosfamide) per bloccare la sintesi degli auto-anticorpi, con *farmaci donatori di sulfidrilici* (penicillamina, cisteamina) per ottenere la frammentazione (clivaggio) delle grosse molecole delle agglutinine fredde in corrispondenza dei ponti —S—S— della cistina, con *eparina*, che si ritiene ostacolare la reazione antigene-anticorpo per la sua attività anticomplementare.

Le *porpore piastrinopeniche croniche idiopatiche* (e le forme sintomatiche che sono dovute ad un meccanismo auto-immune e non alla riduzione della piastrinopoiesi per metaplasia midollare) sono abitualmente sensibili al trattamento con *ACTH* e *steroidi cortisonici* e, in caso di recidiva, possono essere sottoposte a *splenectomia* con risultati di solito definitivi (anche in questo caso la milza sembra rappresentare fundamentalmente l'organo deputato ad allontanare dal circolo le piastrine danneggiate dagli auto-anticorpi); in alcuni casi, resistenti alla terapia antireattiva o associati ad anemie emolitiche da auto-anticorpi, è stato sperimentato con successo il trattamento con *farmaci immuno-soppressori*. Le *porpore piastrinopeniche acute da farmaci* rispondono prontamente ed in modo molto brillante agli *steroidi cortisonici* e, ancor più favorevolmente, all'*ACTH*.

Le *agranulocitosi* e le *pancitopenie* rispondono, talora, in modo favorevole al trattamento antireattivo con *ACTH* e *steroidi cortisonici*, quando la loro patogenesi è chiaramente auto-immune (alcuni casi di agranulocitosi da farmaci con presenza di leucoagglutinine circolanti).

b) TIROIDITE DI HASHIMOTO

La *tiroidite linfoide cronica di Hashimoto* (pag. 1529, Fasc. 9) è una delle piú tipiche malattie auto-immuni; in seguito all'alterazione delle pareti dei follicoli, la tireoglobulina, che in condizioni normali è « segregata » dagli elementi anticorpo-poitici, esce dai follicoli e stimola nelle cellule linfoidi la produzione di auto-anticorpi anti-tireoglobulina; l'azione auto-aggressiva di questi anticorpi determina un'atrofia del parenchima ghiandolare ed una sclerosi del connettivo inter-follicolare con esito in ipotiroidismo. Il trattamento di elezione è quello antireattivo con *ACTH* e *steroidi cortisonici*; nell'animale sono stati compiuti, con buon esito, dei tentativi di trattamento con *6-mercaptopurina*, ma questa modalità terapeutica non è stata ancora introdotta nell'uomo. Occorre tener presente, tuttavia, che molto spesso la diagnosi di tiroidite di Hashimoto viene posta tardivamente, quando si è già instaurato l'ipotiroidismo o quando si sono determinate, comunque, lesioni irreversibili del parenchima ghiandolare; in questa fase della malattia i risultati del trattamento anti-reattivo sono molto scarsi o nulli.

c) NEFROPATIE GLOMERULARI

Le *glomerulonefriti*, sia *primitive* che alcune forme *secondarie* (luposa, della s. di Schönlein-Henoch, della s. di Good-pasture, ecc.), riconoscono una patogenesi disreattiva, in una parte dei casi auto-immunitaria, come risulta dalla presenza di immuno-globuline a livello della membrana basale dei capillari

glomerulari, trovate anche nella *glomerulonefrosi membranosa*, ma non in quella epiteliosica.

La terapia fisiopatologica di elezione della sindrome nefrosica dovuta a nefropatia di genesi immunologica è quella con *ACTH* e *steroidi cortisonici*; i risultati del trattamento sono molto vari da caso a caso, sia come entità di risposta, sia come persistenza della remissione dopo la sua sospensione, ma, in linea di massima, sono migliori per la sindrome nefrosica da glomerulonefrosi epiteliosica (più frequente nell'infanzia) ed in quella paranefritica. La sensibilità ai cortisonici in quest'ultima tende a diminuire, sia pure lentamente, col prolungarsi del trattamento, sia continuo che a cicli, il che costringe ad aumentare progressivamente le dosi, finché la comparsa di manifestazioni collaterali spiacevoli ne impedisce l'uso ulteriore. Una limitazione all'uso dei cortisonici consiste nella presenza di una grave compromissione della funzione renale; a parte l'insensibilità al trattamento che si ha in questi casi, l'aumento del catabolismo proteico indotto dai cortisonici determina un aumento, anche cospicuo, dell'azotemia, non correggibile o correggibile solo in parte con adeguate misure dietetiche.

L'alternativa al trattamento antireattivo è costituita, nella glomerulonefrosi membranosa e nella glomerulonefrite a progressione rapida o con sindrome nefrosica, dal *trattamento immuno-soppressore* (dapprima furono utilizzate a questo scopo le *azoiprati*, successivamente la *6-mercapto-purina*, attualmente l'*azatioprina*). Dati i suoi pericoli potenziali, la terapia immuno-soppressiva deve essere praticata in ambiente ospedaliero ed in casi resistenti ai cortisonici; i risultati sono molto vari e talora scarsi o nulli; le indicazioni attuali sembrano perciò limitate ai casi nei quali esiste una controindicazione all'impiego dei cortisonici o in cui questi sono mal tollerati o sono inefficaci. L'impiego dell'*azatioprina* in sostituzione dei cortisonici, come farmaco di prima scelta (i risultati sarebbero più completi e duraturi) può essere indicato nella glomerulonefrosi membranosa, abitualmente insensibile al trattamento corticosteroidico. In alcuni casi di glomerulonefrosi membranosa e di glomerulone-

frite con sindrome nefrosica sembra essere utile il trattamento con *indometacin*; quello con *fenilbutazone* è assai meno efficace.

È stata abbandonata del tutto, ma merita di essere ricordata in questa visione panoramica della terapia delle malattie disreattive, la *piretoterapia* delle glomerulonefrosi (provocazione del contagio del morbillo o, preferibilmente, *malarioterapia*, mediante inoculazione di *Plasmodium vivax*).

d) COLITE ULCEROSA

La *colite ulcerosa idiopatica* (pag. 1220, Fasc. 7) è una colite cronica con alternative di miglioramenti e riacutizzazioni, caratterizzata da febbre, dolori addominali, diarrea muco-sanguinolenta e con il reperto endoscopico (o radiologico) di ulcerazioni della mucosa del retto, del sigma o del colon. La patogenesi disreattiva è ritenuta la più probabile sulla scorta di molti elementi indiretti; il carattere auto-immune, prospettato in base al reperto di auto-anticorpi anti-mucosa del colon, richiede, invece, ulteriore conferma.

Il trattamento di scelta della colite ulcerosa è attualmente quello con *salicilazopiridina*, costituita dalla combinazione in un'unica molecola di un nucleo sulfamidico con un nucleo salicilico. La terapia antireattiva con *ACTH* e *cortisonici* per via generale viene usata meno frequentemente che in passato, mentre sono utilizzati ancora largamente gli *steroidi cortisonici per via locale* (microclismi). Si conoscono anche tentativi isolati di trattamento della colite ulcerosa con *farmaci immuno-soppressori* e con *derivati chinolinici*.

e) EPATITE CRONICA ATTIVA

L'*epatite cronica attiva* sarebbe una sequela dell'epatite virale in cui, per il verosimile sovrapporsi di un processo di auto-immunizzazione, l'epatite assume un carattere cronico e ricorrente, probabilmente svincolato dalla persistenza dell'infezione

virale (carattere cosiddetto « self-perpetuing ») ed evolve verso l'insufficienza epatica cronica ed irreversibile. La cosiddetta *epatite lupoide*, che è caratterizzata dalla positività del fenomeno LE e dalla presenza nel fegato di infiltrati plasmacellulari, è verosimilmente una condizione morbosa molto simile alla precedente.

La *terapia* di elezione in entrambi i casi è quella *cortisonica* o, in seconda istanza, quella *immunosoppressiva*, ma i risultati sembrano essere semplicemente sospensivi e transitori.

In connessione con la terapia dell'epatite cronica attiva occorre discutere il problema della terapia cortisonica dell'epatite virale; in questa malattia, infatti, i cortisonici facilitano indubbiamente la risoluzione della sindrome itterica (verosimilmente per uno sblocco dell'infiltrazione flogistica pericolangiolare), ma sembra che a ciò faccia riscontro una maggior tendenza alle ricadute ed un ritardo nella guarigione definitiva (verosimilmente per una inibizione delle difese immunitarie che, in assenza di un trattamento etiologico, sono quelle che assicurano il superamento dell'infezione). Naturalmente ciò non vuol dire che la terapia cortisonica favorisca la comparsa di un'epatite cronica attiva, ma rende preferibile riservarla ai casi di epatite virale che tendono a divenire subacuti o nei quali, malgrado la regressione dei segni della citolisi (riduzione delle transaminasi) persistono quelli del blocco colangiolare (iperbilirubinemia). In singoli casi, tuttavia, può essere difficile stabilire se il blocco delle difese immunitarie pregiudica ancora il superamento dell'infezione o è necessario per inibire sul nascere l'evoluzione verso un'epatite « self-perpetuing ». La terapia cortisonica, a dosi molto alte, trova particolare indicazione nella necrosi acuta e subacuta del fegato, della quale rappresenta il trattamento di elezione.

Illustre Dottore, riceverà, nel corso del 1969, l'ultimo fascicolo di

OMNIA MEDICAMENTA

Guida pratica di Terapia

che ha veduto, nel giro di pochi anni, esaurire due edizioni per complessivi 24 fascicoli e circa 4000 pagine.

Ci accingiamo ora, confortati dalla accoglienza della classe medica, a preparare la terza edizione, che uscirà, come è stato fatto fin qui, completamente aggiornata; e vorremmo chiedere il Suo consiglio in proposito.

Le è stato gradito ricevere « Omnia Medicamenta »?

Ritiene utile un periodico aggiornamento dei singoli capitoli?

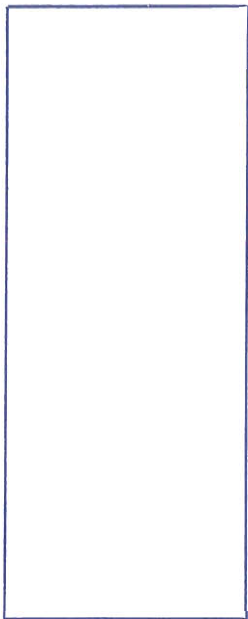
E' conveniente e comodo il formato e la suddivisione in dodici fascicoli?

Le saremo vivamente grati, Illustre Dottore, se vorrà gentilmente trasmetterci la Sua preziosa opinione, utilizzando l'unita cartolina. In attesa, La ringraziamo per la gentile collaborazione, e Le porgiamo i nostri migliori saluti.

EDIZIONI « OMNIA MEDICA »

Si ringraziano vivamente i Sigg.ri Medici che hanno risposto al precedente questionario; e si pregano coloro che ancora non lo avessero fatto, di volerci gentilmente restituire la cartolina con i loro suggerimenti.

MITTENTE :



TERAPIA ANTI-RIGETTO NEI TRAPIANTI D'ORGANO

Da qualche anno il problema dei *trapianti d'organo* è passato dalla medicina sperimentale alla pratica chirurgica, imponendosi come un mezzo certamente drammatico, ma talora privo di alternative altrettanto efficaci, per risolvere in certi casi l'insufficienza funzionale grave ed irreversibile di alcuni organi vitali. La *terapia anti-rigetto*, atta a consentire l'attecchimento dell'organo del donatore nell'organismo del ricevente, esula dagli scopi di questa trattazione eminentemente pratica. Tuttavia, la risonanza che i recenti tentativi di trapianto cardiaco hanno avuto sugli organi di informazione, talché i problemi relativi alla terapia anti-rigetto sono divulgati, spesso in modo del tutto improprio, su giornali e riviste, rende opportuna una breve sintesi dell'argomento. Del resto non vi è dubbio che oggi il problema dei trapianti d'organo è piú di ordine medico-immunologico che di tecnica chirurgica (ad es., il trapianto di rene è relativamente semplice o, comunque, ampiamente risolto dal punto di vista tecnico, mentre vi sono ancora molte difficoltà per assicurarne l'attecchimento e la sopravvivenza). Si tenga presente, tuttavia, che la materia è in rapido progresso; onde è possibile che, entro breve tempo o nelle more stesse della pubblicazione, alcune acquisizioni anche fondamentali si aggiungano alle presenti o le modifichino sostanzialmente.

Premesse di biologia

Non solo ogni specie animale, ma ogni soggetto di una stessa specie ha una propria *individualità immunologica*. Se trapiantiamo un organo da un animale ad un altro, che non appartenga alla stessa linea genetica, l'organo viene « rigettato » dopo poche settimane, necessarie perché il sistema immunitario

dell'ospite reagisca nei confronti di strutture che non appartengono al proprio patrimonio antigenico, cioè al cosiddetto « self » (sé-stesso). La reazione immunitaria che fa capo al rigetto del trapianto fa parte delle cosiddette reazioni da ipersensibilità ritardata, non si accompagna alla comparsa di anticorpi circolanti (almeno in misura rilevante) e viene espletata dalle cellule linfoidi dell'ospite.

Gli antigeni responsabili delle reazioni di rigetto (*antigeni tessutali*) appartengono a diversi sistemi di gruppo e sono trasmessi geneticamente: i gruppi tessutali non hanno alcun rapporto con i gruppi eritrocitari, mentre si identificano con i *gruppi leucocitari*. La nomenclatura degli antigeni leucocitari è assai intricata ed è in corso di unificazione; si distinguono, comunque, antigeni forti, in grado di indurre reazioni di rigetto molto intense, ed antigeni deboli, che non sono atti a provarle. Prima di procedere ad un trapianto d'organo è indispensabile accertare che tra donatore e ricevente vi è una buona isto-compatibilità, cioè che la barriera immunologica tra l'uno e l'altro è tale da poter essere eliminata con relativa facilità dalla terapia medica.

Le condizioni in cui nell'uomo non si verifica la reazione di rigetto sono: *a) la gemellarità monocoriale*: nei gemelli monocoriali, identici dal punto di vista del patrimonio genico, non si verificano reciprocamente reazioni di rigetto, che, invece, avvengono normalmente nei gemelli bicoriali; *b) l'agammaglobulinemia congenita*: in questa condizione morbosa, in cui si ha assenza delle plasmacellule ed ipoplasia del tessuto linfoide, mancano le reazioni di rigetto; gli omotrapianti di tessuto linfoide, anzi, sono stati utilizzati a scopo terapeutico con il recupero parziale della funzione anticorpo-poietica; *c) la sede privilegiata*: i *trapianti di cornea* possono sopravvivere indefinitamente senza alcuna misura anti-rigetto, trattandosi di tessuto non vascolarizzato, che non viene a contatto, quindi, con le cellule linfoidi dell'ospite.

Un altro caso particolare è quello degli *omotrapianti di pelle* (gli autotrapianti, ovviamente, attecchiscono senza difficoltà), che

vengono rigettati dopo qualche settimana, ma che costituiscono una sorta di impalcatura di sostegno che consente la ricopertura della soluzione di continuo ad opera della epidermide che si rigenera ai margini della ferita.

Mezzi terapeutici anti-rigetto

Una limitazione della reazione di rigetto, tale da assicurare in molti casi l'attecchimento di un trapianto di organo, ove sussista una buona isto-compatibilità tra donatore e ricevente, può essere ottenuta nell'uomo con mezzi terapeutici diversi.

1) *Farmaci immuno-soppressori.* — Alcuni farmaci, che inibiscono le divisioni cellulari, sopprimono le difese immunitarie (forse inibendo la moltiplicazione e la differenziazione delle cellule linfoidi) e limitano la reazione di rigetto: il farmaco fondamentale è l'*azatioprina*, mentre sono meno usati la 6-mercaptopurina, il clorambucil, la ciclofosfamide, il metotrexate. La terapia immuno-soppressiva può essere impiegata da sola o in associazione con altre misure anti-rigetto. Il melphalan viene usato quando nell'ospite si sviluppa una iper- γ -globulinemia (il melphalan, infatti, è particolarmente efficace nel ridurre la proliferazione delle plasmacellule, cioè degli elementi cellulari deputati alla sintesi delle γ -globuline). L'actinomicina C viene usata, insieme ai cortisonici, in caso di « minaccia » di rigetto.

2) *Siero-antilinfocitario.* — Un immunsiero attivo contro i linfociti o i timociti umani (preparato immunizzando un animale con linfa prelevata dal dotto toracico o con pappa linfo-giandolare) inibisce la reazione di rigetto; l'effetto sembra essere in rapporto non con l'entità della linfopenia, che in tal modo si provoca, ma probabilmente con il fatto che il siero riveste i linfociti del ricevente « accecadoli » ed impedendo loro di intervenire nella reazione di rigetto. Il siero anti-linfocitario, che nell'uomo è in uso relativamente da poco tempo, si può usare da solo o in associazione alla terapia immunosoppressiva.

3) *Cortisonici*. — Hanno un'azione complessa, ma forse inibiscono, piú che la produzione di anticorpi, la loro interazione con gli antigeni. Non sono piú utilizzati da soli e sono raramente somministrati in modo continuativo; vengono usati, per brevi periodi di tempo, in presenza di una « minaccia » di rigetto.

4) *Irradiazione totale a dosi subletali*. — L'irradiazione totale del ricevente inibisce la reazione di rigetto finché persiste l'aplasia midollare, dopodiché occorre continuare con una chemioterapia immuno-soppressiva. Assai usata negli anni scorsi, viene oggi impiegata sempre piú raramente, perché assai pericolosa e mal tollerata.

5) *Timectomia*. — La timectomia, eventualmente associata alla splenectomia (da praticare prima del trapianto), o l'irradiazione del timo (da praticare prima e dopo il trapianto) sembrano assicurare una maggiore sopravvivenza dei trapianti, in associazione alle altre terapie anti-rigetto. Come è noto, il timo avrebbe un'importanza fondamentale nella produzione dei linfociti e, di conseguenza, nelle reazioni immunitarie. La timectomia è stata praticata occasionalmente, ma non ha incontrato largo favore.

6) *Irradiazione locale dell'organo trapiantato*. — Favorirebbe il superamento della « minaccia » di rigetto, forse per distruzione delle cellule linfoidi dell'ospite richiamate « in loco ».


Questi vari mezzi terapeutici anti-rigetto non hanno, evidentemente, tutti lo stesso valore. È quindi importante valutarli in rapporto ad alcune loro caratteristiche.

1) *Grado di immuno-soppressione*. — Prescindendo dal fatto che la « barriera immunologica » tra donatore e ricevente deve essere la minore possibile, l'irradiazione totale consente di superare « barriere immunologiche » maggiori che non la terapia immuno-soppressiva, mentre il siero anti-linfocitario sarebbe


Zimema K

emostatico fisiologico

emostatico completo




È l'emostatico fisiologico perchè ottenuto dal plasma arricchito di piastrine, cioè dal mezzo naturale che contiene tutti i fattori che controllano l'emostasi.



È l'emostatico completo perchè integrato con Vitamina K, e pertanto efficace anche quando esiste deficit di protrombina.

confezioni: per uso intramuscolare od endovenoso:

- 
- scatole di 4 fiale di 2 cc. (totale carico INAM)
 - scatole di 3 fiale di 5 cc. (totale carico INAM)
 - scatole di 10 supposte adulti
 - scatole di 10 supposte pediatriche

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

Zimospuma

spugna di fibrina

riassorbibile priva di potere antigene
per l'emostasi locale

**per tamponamento di emorragie
in corso di intervento chirurgico**

CONFEZIONI

Scat. contenente: 1 tampone 6 x 6 x 2
(per uso ospedaliero)

Tubo contenente: 2 tamponi 2 x 1 x 1

Zimotrombina

**a base di POLVERE DI TROMBINA PURISSIMA
per L'EMOSTASI LOCALE IMMEDIATA**

nelle

EMORRAGIE "A NAPPO", da lesione parenchimale di
natura chirurgica o traumatica.

EMORRAGIE DELL'ESOFAGO e DELLO STOMACO

confezioni

USO TOPICO: flaconi con 1.000 Unità N.I.H.

USO ORALE: flaconi con 2.500 Unità N.I.H.

laboratorio chimico farmaceutico v. baldacci / pisa

il mezzo che consente il grado piú elevato di immuno-soppressione. La timectomia, poco efficace da sola, potenzia tutte le altre terapie anti-rigetto.

2) *Momento in cui va iniziata la terapia.* — L'irradiazione totale e la somministrazione di siero anti-linfocitario devono essere iniziate 5-7 giorni prima del trapianto. La terapia immuno-soppressiva deve essere iniziata, secondo alcuni AA., una settimana prima del trapianto, ma, secondo altri, può essere iniziata il giorno stesso. La timectomia deve precedere il trapianto, ma è stata eseguita anche contemporaneamente.

3) *Retroattività della immuno-soppressione.* — L'irradiazione totale e probabilmente la chemioterapia immuno-soppressiva hanno scarso effetto sulla « memoria » immunologica, mentre lo ha ben evidente il siero anti-linfocitario. La retroattività dell'immuno-soppressione può avere aspetti positivi (il ricevente poteva essere immunizzato contro gli antigeni tessutali del donatore, ad es. in occasione di precedenti trasfusioni) o negativi (il ricevente può contrarre nuovamente malattie infettive, che sogliono dare immunità permanente).

4) *Possibilità di ridurre o interrompere il trattamento* — Il problema non si pone per l'irradiazione totale, che ha un effetto solo temporaneo. La posologia dei farmaci immuno-soppressori può essere ridotta in molti casi dopo alcune settimane, ma la terapia non può essere mai sospesa. La somministrazione di siero anti-linfocitario viene proseguita abitualmente per alcuni mesi a dosi progressivamente minori, poi interrotta, mentre si prosegue la chemioterapia immuno-soppressiva. Non si sa ancora con esattezza se è possibile sospendere del tutto la somministrazione di siero anti-linfocitario, quando quest'ultimo costituisce l'unica terapia anti-rigetto.

5) *Resistenza alle infezioni.* — Il problema della diminuita resistenza alle infezioni è il piú grave tra quelli relativi alla terapia anti-rigetto. La resistenza alle infezioni è assai migliore

dopo chemioterapia immuno-soppressiva che dopo irradiazione totale; gli effetti del siero anti-linfocitario sono piú discussi, ma esso ridurrebbe la resistenza alle infezioni, soprattutto virali, anche quando il soggetto era attivamente immunizzato.

Schema di terapia anti-rigetto

La condotta pratica della terapia anti-rigetto non è stata ancora codificata; esistono numerosi schemi terapeutici ed ogni AA. ha un suo schema preferito. Quello che noi riportiamo nelle sue grandi linee ha un valore puramente esemplificativo.

a) Una settimana prima del trapianto viene iniziata la somministrazione di siero anti-linfocitario (iniezioni biquotidiane).

b) Il giorno del trapianto viene iniziata la somministrazione di azatioprina (Imuran) alla dose di 3-5 mg/kg/dí; nel caso che non si disponga di siero anti-linfocitario l'azatioprina viene iniziata una settimana prima del trapianto alla dose di 5-6 mg/kg/dí.

c) Dopo due settimane circa dal trapianto, cioè nel periodo in cui sono piú frequenti le reazioni di rigetto, viene somministrato uno steroide cortisonico (prednisone 4-5 mg/kg/dí per alcuni giorni, diminuendo poi progressivamente); il trattamento cortisonico va ripreso ogni volta che si presenta « minaccia » di rigetto.

d) Dopo alcune settimane dal trapianto la posologia dell'azatioprina può essere ridotta in molti casi a 2-3 mg/kg/dí; l'azatioprina può essere anche sostituita con 6-mercapto-purina alla dose di 1.5 mg/kg/dí.

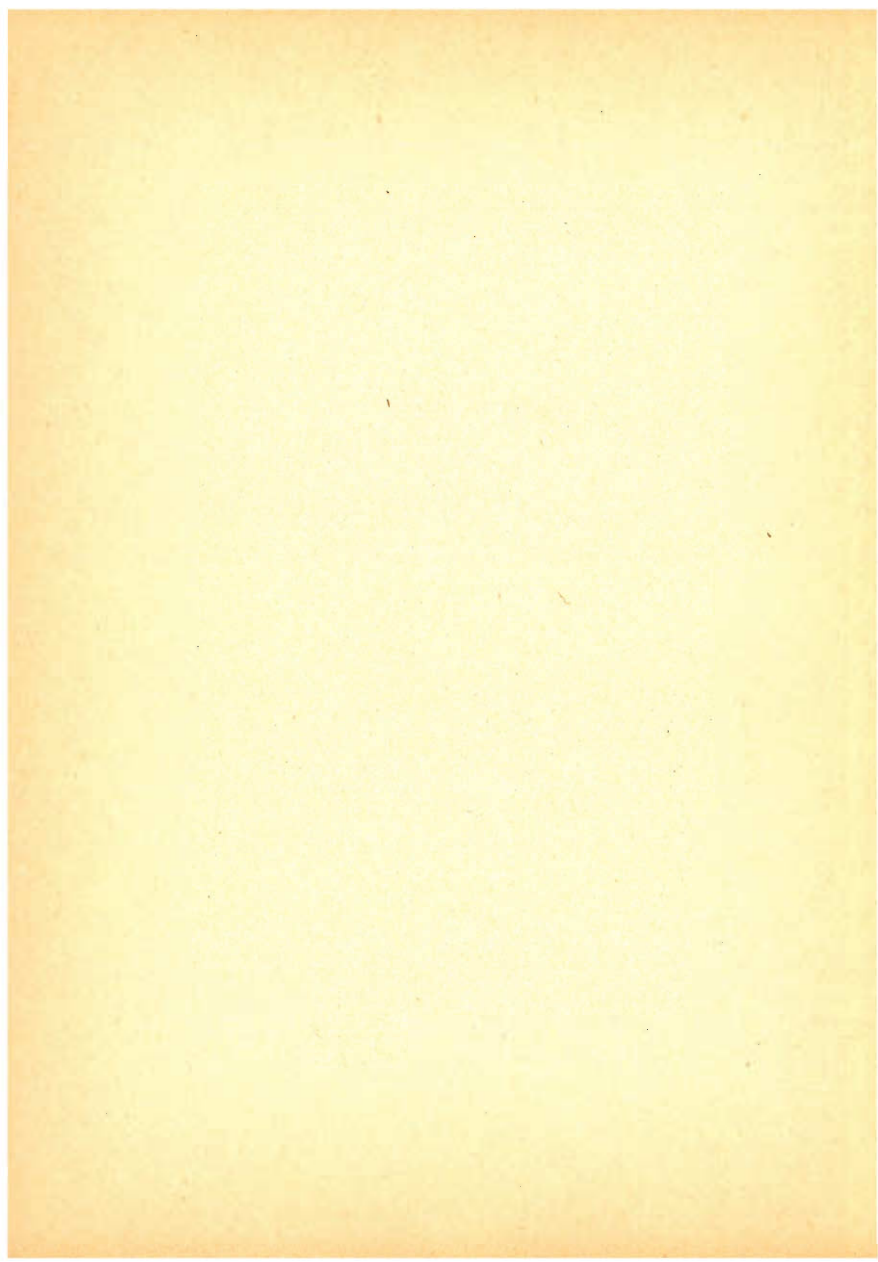
e) A partire da un mese dopo il trapianto la posologia di siero anti-linfocitario viene progressivamente ridotta (intervallo sempre piú lungo tra le singole iniezioni) ed è probabile (ma deve essere definitivamente confermato) che il trattamento possa essere interrotto definitivamente.

f) In caso di nuova « minaccia » di rigetto si riprende la terapia con steroidi cortisonici, cui si possono associare la somministrazione di actinomicina C (200 mg endovena 1-3 volte alla settimana) ed eventualmente l'irradiazione locale dell'organo trapiantato.

g) In alcuni casi dopo il trapianto compare una iper- γ -globulinemia; in questi casi sembra essere indicato un ciclo di trattamento con melphalan.

AUGUSTO LATTANZI

TERAPIA DELLE MALATTIE DELLE OSSA



TERAPIA DELLE MALATTIE DELLE OSSA

OSTEOPOROSI

L'*osteoporosi* è una sindrome clinica caratterizzata da una decalcificazione ossea, circoscritta o diffusa, la cui causa risiederebbe in uno squilibrio tra formazione dell'osso (la matrice proteica dell'osso, infatti, oltre che a venire prodotta in quantità insufficiente, perderebbe anche la capacità di fissare il calcio) e suo riassorbimento (maggiore attività osteoclastica), essendo difficile, peraltro, stabilire quale dei due fenomeni è il predominante. La calcemia e la fosforemia sono in genere normali, la calciuria può essere aumentata in conseguenza della mancata utilizzazione del calcio, la fosfatemia alcalina è ai limiti bassi della norma o diminuita in seguito alla ridotta attività degli osteoblasti. Le cause dell'osteoporosi (o.) possono essere molteplici: da non uso, da carenza proteica, da deficit degli steroidi sessuali ad azione proteo-anabolizzante (o. senile, o. post-menopausa, o. nell'eunucoidismo), da eccesso di steroidi surrenali ad azione proteo-catabolizzante (o. nel m. di Cushing, o. da somministrazione prolungata di cortisonici), ecc..

Terapia preventiva. — La o. da eccessiva somministrazione di steroidi cortisonici può essere evitata mediante il contemporaneo uso di steroidi anabolizzanti (vedi più avanti); quella da non uso riducendo al minimo l'immobilizzazione degli arti nei pazienti anziani, favorendo nei limiti del possibile la mobilità articolare nei poliomielitici, negli emiplegici, nei paraplegici e negli artropatici in genere, sia per mezzo di movimenti attivi che di movimenti passivi o di massaggi. In particolare bisogna evitare l'errore di somministrare cortisonici o di sottoporre a lunghe ingessature pazienti con sintomatologia dolorosa osteo-articolare, la quale, a sua volta, è proprio legata ad un processo osteoporotico.

Terapia etiologica. — Nelle osteoporosi da malnutrizione, la terapia causale consiste nella correzione degli errori alimentari; nelle o. da disturbi endocrini e metabolici, nella correzione di questi disturbi, ove sia possibile. La terapia etiologica delle o. dovute a deficit di steroidi sessuali si identifica con il trattamento fisiopatologico di tutte le sindromi osteoporotiche, che veniamo ora ad illustrare.

Terapia fisiopatologica. — Gli steroidi sessuali, sia gli estrogeni (ma non i progestinici) che il testosterone, hanno un'azione stimolatrice sulla formazione della matrice ossea e rappresentano la terapia di elezione di tutte le sindromi osteoporotiche. Gli estrogeni agirebbero piú direttamente sugli elementi osteoblastici, di cui stimolano la capacità osteosintetica; il testosterone e i suoi « congeneri » protido-anabolizzanti (v. pag. 1581 del Fasc. 9) agirebbero piú direttamente sull'anabolismo proteico. È stato infatti constatato che l'associazione estrogeni + testosterone dà risultati piú pronti e migliori dei due ormoni usati singolarmente. A causa dell'azione femminilizzante degli estrogeni e di quella mascolinizzante degli androgeni si preferisce ricorrere ai soli steroidi corrispondenti al sesso dell'ammalato, riservando l'uso dell'associazione (con prevalenza degli steroidi corrispondenti al sesso del paziente) solo nelle forme piú gravi e resistenti.

La *terapia androgena*, che può essere condotta con il testosterone o con i suoi congeneri non virilizzanti (questi ultimi sono senz'altro da preferirsi, nelle donne, al testosterone), deve essere continuativa, con dosi variabili a secondo della gravità del caso, ma da considerarsi nell'ordine delle dosi medie: mg 10-25 di propionato di testosterone per via sublinguale. Oggi si preferisce ricorrere ai cosiddetti « esteri lunghi » la cui azione terapeutica, in seguito ad una sola iniezione, dura alcune settimane.

La *terapia estrogena* viene solitamente praticata in modo discontinuo, al fine di permettere la desquamazione dell'endo-

metrio proliferato ed evitare la metropatia emorragica. Nelle donne già in menopausa si possono fare cicli di 4-5 settimane di cura alternati con 7-12 giorni di sosta; nelle donne ancora in fase di attività sessuale si devono somministrare gli estrogeni solo nei 15 giorni, al massimo 20 giorni, successivi alla fine di ogni ciclo mestruale. La via di elezione è quella orale; alla via intramuscolare si ricorre solo in caso di intolleranza gastrica per gli estrogeni. La terapia può essere condotta con estrogeni naturali (estrogeni coniugati naturali o premarin: mg 1.25-2.50 al giorno), semisintetici (etinilestradiolo: mg 0.1 al giorno) o sintetici (diethylstilbestrolo; mg 1-5 al giorno); per via intramuscolare si usano solitamente il benzoato o il dipropionato di estradiolo alla dose di mg 2-4 al giorno.

La terapia dell'osteoporosi con steroidi sessuali sia femminili che maschili dà risultati tanto migliori quanto più è prolungata; dopo qualche settimana di trattamento si ha una regressione della sintomatologia clinica dolorosa, e, dopo un tempo più lungo, anche un miglioramento più o meno sensibile del quadro radiologico. Se necessario, la terapia può essere prolungata anche per alcuni anni.

La *tirocalcitonina* è un ormone secreto della tiroide (precisamente dalle cellule parafollicolari, o cellule C), di recente scoperto, il quale è dotato di una intensa azione ipocalcemizzante, nonché della proprietà di inibire il catabolismo osseo. Questa sua ultima proprietà farebbe presupporre il suo impiego favorevole nella terapia dell'osteoporosi, ma i risultati finora conseguiti (la casistica, in verità, è ancora limitatissima) non sembrano incoraggianti; onde la tirocalcitonina rimane, per ora, il farmaco di elezione dei soli stati di ipercalcemia.

Terapia sintomatica. — La *dieta* di questi ammalati deve essere ricca di proteine (ma tale accorgimento ha un valore limitato, essendo l'osteoporosi legata, il più delle volte, non a carenza proteica, ma a cattiva utilizzazione delle proteine), mentre non ha alcuna importanza che la dieta sia ricca in calcio, in quanto questo elemento non può fissarsi nelle ossa per il di-

fetto della matrice proteica; anzi un eccessivo apporto di calcio, aumentando la calciuria, può favorire la comparsa di una nefrolitiasi. Per lo stesso motivo non sono consigliabili né la somministrazione di sali di calcio, né quella di vitamina D₂. La calcioterapia è indicata solo in alcune gravi forme di decalcificazione, in cui l'osteoporosi può secondariamente associarsi ad una osteomalacia, documentata mediante la determinazione della calcemia e della calciuria. In queste forme la terapia associata steroidi sessuali + calcio dà risultati migliori che non la sola terapia con steroidi sessuali.

OSTEOMALACIA

L'*osteomalacia* è una sindrome clinica caratterizzata da una decalcificazione ossea generalmente diffusa, dovuta ad un *difetto di calcificazione della matrice ossea per carenza di calcio*. La calcemia è diminuita ai limiti bassi della norma, la fosforemia aumentata o ai valori alti della norma, la calciuria nettamente ridotta (salvo le forme secondarie ad una nefropatia in cui, al contrario, è più o meno nettamente aumentata), la fosfatemia alcalina aumentata per la vivace attività proliferativa degli osteoblasti.

Le cause della carenza calcica sono molteplici: scarso apporto alimentare (peraltro estremamente raro in condizioni di vita normali); eccessiva perdita urinaria (alcune glomerulonefriti croniche, ma soprattutto alcune tubulodisplasie, come il diabete fosfo-calcico o rachitismo renale o sindrome di De Toni-Fanconi-Debré); difettoso assorbimento intestinale di calcio (gastrectomia, sindromi diarroiche croniche, steatorrea, ecc.). Tra le forme dovute a quest'ultima causa ricordiamo il *rachitismo*, che è legato ad una carenza di vitamina D (che è il fattore che regola l'assorbimento del calcio da parte della mucosa intestinale) e che rappresenta proprio la forma più tipica e conclamata — manifestantesi quasi sempre nell'infanzia — dell'osteomala-

cia (quest'ultima, quando si presenta nell'adulto in maniera particolarmente accentuata, viene anche detta « rachitismo dell'adulto »).

Terapia preventiva. — L'unica forma di osteomalacia passibile di *terapia profilattica* è il rachitismo quando esso sia dovuto non a una carenza di Vit. D in senso assoluto, ma a un'insufficiente formazione di quest'ultima dalle provitamine D di origine alimentare per scarsità di irradiazioni ultraviolette. In questi casi l'esposizione ai raggi ultravioletti solari, preferibilmente in ambiente marino, assicura la trasformazione delle provitamine D, assunte con gli alimenti, in Vitamina D, sempreché, naturalmente, l'apporto alimentare delle provitamine D sia sufficiente.

Terapia etiologica. — Nei *gastrectomizzati* è consuetudine prescrivere HCl perché si ritiene che la mancanza di acidità gastrica comprometta un regolare assorbimento del calcio; in realtà è di regola sufficiente la sola somministrazione di vitamina D (vedi oltre), senza considerare che l'acidificazione dell'organismo provoca un aumento della calciuria, ritardando in tal modo la ricalcificazione della matrice ossea. Nelle *sindromi diarroiche* e nelle *steatorree* una adeguata terapia etiologica è essenziale per la regressione della sindrome osteomalacica. Nel *rachitismo* la terapia etiologica consiste nella somministrazione della vitamina D (v. fra poco), che è uno dei mezzi terapeutici fondamentali di tutte le sindromi osteomalaciche, indipendentemente dalla loro etiologia.

Nelle *glomerulonefriti croniche* con insufficienza renale ed eccessiva eliminazione urinaria di calcio l'ipocalcemia può regredire se si riesce a correggere l'iperfosfatemia; ma i tentativi di ridurre l'apporto fosforico somministrando idrossido di alluminio per os (che forma fosfato di alluminio insolubile) non danno generalmente esito positivo, dovendosi raggiungere posologie molto elevate e pertanto mal tollerate. Nel *diabete fosfo-calcico*, invece, è la somministrazione di fosforo (come fosfato di calcio per os) che, meglio della somministrazione di cal-

cio o di vitamina D, permette una regressione del quadro osteomalacico.

Nelle *tubulopatie con ipercalciuria* (ipercalciuria idiopatica, forma morbosa non rara, ma poco nota) è di grande importanza la correzione dell'acidosi mediante la somministrazione di soluzione alcalina di Stohl (acido citrico g 140; citrato di sodio g 98; acqua q.b. a 1 litro: da somministrare per os in 2-4 giorni), che, per il suo contenuto in acido citrico, ha anche il vantaggio di migliorare la fissazione ossea del calcio.

Terapia fisiopatologica. — La somministrazione di *sali di calcio* e quella di *vitamina D* rappresentano il trattamento di elezione di tutte le sindromi osteomalaciche.

I *sali di calcio* possono essere somministrati sia con gli alimenti, sia come tali, sotto forma di medicinali.

L'importanza della *dieta*, peraltro, non consiste tanto nel somministrare alimenti ricchi di calcio (anche in caso di ipoalimentazione essa contiene sempre il fabbisogno medio dell'uomo adulto: mg 700-800 di Ca al giorno, contenuti soprattutto nelle verdure e nei legumi), quanto nell'impedire che il calcio alimentare sia trasformato in sali di calcio insolubili e non assorbibili dalla presenza di un eccesso di ossalati (cioccolata, spinaci, acetosella), di fitati (cereali in genere) e soprattutto di fosfati: ad es. i latticini, che pure contengono calcio in abbondanza, non sono adeguati per la dietoterapia degli osteomalacici, perché ricchissimi in fosforo. Da quanto si è detto, si deduce che l'importanza della dieta nella correzione della deficienza di calcio è praticamente nulla.

Dal punto di vista medicamentoso, il *calcio* si adopera sotto forma dei *suoi sali*, che sono posti in commercio in granuli o in soluzioni (queste ultime generalmente al 10 %, onde un cucchiaino di esse contiene 1 g di sale di calcio). Bisogna tenere presente il diverso contenuto in jone calcio dei vari sali: i più ricchi in calcio sono il *levulinato* (34 %), l'*acetato* (23 %), il *cloruro* (18 %), mentre due sali tra i più usati ne sono molto meno ricchi (*lattato* 13 % e *gluconato* 9 %). A seconda del sale usato oc-

corrono dunque 3-10 cucchiaini di soluzione al 10 % oppure 3-10 g di granuli per ottenere 1 g di calcio, che rappresenta la posologia giornaliera media.

La preferenza che si accorda in genere al cloruro di calcio, in quanto ritenuto il piú facilmente assorbibile, non è giustificata, dato che tutti i sali di calcio vengono trasformati in cloruro dal succo gastrico prima di essere assorbiti e dato che l'acidificazione provocata dallo jone cloro può accrescere le perdite urinarie di calcio.

Solo il 10-15 % del calcio somministrato per os viene assorbito; l'assorbimento è naturalmente piú precario in assenza di vitamina D, che va sempre associata alla calcioterapia ogni volta che se ne sospetti la carenza. Quando l'assorbimento del calcio è compromesso da lesioni della mucosa intestinale, la terapia deve essere condotta per via parenterale (10-20 cc al giorno di una soluzione al 10 % di un sale di calcio per via endovenosa). Quanto alla calcioterapia per via rettale, ancora largamente usata, soprattutto in pediatria, recenti esperienze con calcio marcato hanno dimostrato che l'assorbimento rettale del calcio è scarso e comunque praticamente inefficace dal punto di vista terapeutico.

La *vitamina D* si somministra sia sotto forma di olio di fegato di merluzzo o di tonno, sia sotto forma di vitamina D_2 o D_3 purificata (v. Fasc. 2, pag. 148); essa rappresenta la terapia di elezione del rachitismo, ma la sua somministrazione è utile anche in tutte le altre forme di osteomalacia, ad eccezione di quelle legate ad eccessiva perdita urinaria di calcio (il rachitismo renale è un rachitismo vitaminico-resistente).

La posologia della vitamina D, che è preferibile sia somministrata per via orale, riservando la via parenterale solo ai casi in cui la somministrazione orale è impossibile o comunque mal tollerata, è molto diversa da caso a caso: nelle forme di *rachitismo frusto*, nelle quali la somministrazione di vitamina D ha piú che altro valore profilattico, la posologia è di 1000-2000 U.I. al giorno (la vera posologia profilattica, da somministrare ai lattanti ed ai bambini sani nel periodo invernale, so-

prattutto nel corso dell'allattamento artificiale, è inferiore alle 1000 U.I. al giorno); nel *rachitismo infantile conclamato* la posologia è di 4000-5000 U.I. al giorno; nell'*osteomalacia dell'adulto si raggiungono* 10.000 U.I. al giorno ed in quella dovuta a steatorrea anche 20-25.000 U.I. al giorno. In questi ultimi casi, ed ogni qualvolta esistano lesioni gravi della mucosa intestinale che riducono l'assorbimento del calcio, più che forzare le dosi di vitamina D è preferibile ricorrere alla calcioterapia parenterale. Vi sono poi alcuni rari casi di rachitismo vitaminico-resistente (a parte quelli di rachitismo renale) nei quali sono necessarie dosi anche superiori alle 100.000 U.I. giornaliere per ottenere una ricalcificazione ossea.

Nel nostro paese ed in genere nei paesi europei si preferisce attenersi a dosaggi più elevati e a somministrare la vitamina D non quotidianamente, ma ogni 5-10 giorni (ad es. 50.000 U.I. alla settimana nel lattante, 100.000 U.I. alla settimana nel bambino e fino a 300.000 e anche 600.000 U.I. alla settimana nell'adulto). Mentre queste posologie così elevate, anche se lontane da quelle capaci di indurre fenomeni di ipervitaminosi, sono da considerarsi nella maggior parte dei casi ingiustificate ed inutili, si può accettare senz'altro il metodo della somministrazione intervallare della vitamina.

I rari, ma non eccezionali *casi di ipervitaminosi D* sono caratterizzati da anoressia, vomito, poliuria; da un punto di vista umorale essi presentano ipercalcemia e ipercalciuria; talora si giunge fino alla formazione di calcificazioni extra-ossee e alla nefrolitiasi. In questi casi la terapia con vitamina D va immediatamente sospesa e, se il quadro clinico si presenta abbastanza serio, si può ricorrere, al fine di ottenere una rapida riduzione del calcio jonizzabile, alla infusione endovenosa lenta di sale disodico dell'acido etilendiamino-tetracetico, o EDTA-Na₂ (v. terapia della sclerodermia a pag. 2042 di questo Fascicolo).

Saranno sufficienti in questi casi una o poche infusioni di 1-3 g (a seconda dell'età e dell'entità della calcemia) di EDTA-Na₂ diluiti in 250-500 cc di soluzione glucosata al 5% da somministrare in 2-4 ore.

MORBO DI PAGET

Il *morbo di Paget*, o *osteite deformante*, è una osteopatia di etiopatogenesi oscura, caratterizzata da deformazioni notevoli delle ossa lunghe e del cranio, dalla comparsa di zone di iperostosi contemporaneamente a zone di decalcificazione e da uno spiccato aumento della fosfatemia alcalina del siero. Poiché si ritiene che l'alterazione primitiva del m. di Paget sia rappresentata da un processo di aumentata distruzione ossea, lo scopo della terapia fisiopatologica è quello di frenare, da una parte, questo processo di osteodistruzione e di favorire, dall'altra, quello di osteoriparazione. Per il primo scopo possono servire i preparati di calcio, di cui si è detto nella terapia dell'osteomalacia; per il secondo scopo è stata proposta la somministrazione di testosterone e degli altri suoi congeneri anabolizzanti (v. pag. 1581 del Fasc. 9). Ma i risultati che si ottengono con questi mezzi terapeutici sono praticamente nulli; onde si deve concludere che non esiste, attualmente, una terapia efficace di questa malattia.

La terapia sintomatica è diretta contro i dolori ossei o contro le nevralgie eventualmente presenti e consiste nella somministrazione di analgesici o nell'attuazione di una roentgenoterapia a scopo antalgico. È anche opportuno non immobilizzare questi pazienti, al fine di non aggravare la decalcificazione ossea e non provocare un eccessivo aumento della calcemia e della calciuria.

Nell'osso pagetico esistono ampie anastomosi artero-venose, che realizzano una circolazione iperdinamica, la quale, non di rado, può portare all'insufficienza cardiaca: scompenso cardiaco iperdinamico o ipercinetico; il trattamento di quest'ultimo è lo stesso di quello dello scompenso in genere, ma, in più, può essere tentata la somministrazione di cortisonici (20-30 mg di prednisone al giorno, o dosi corrispondenti degli altri preparati, per lunghi periodi di tempo, in quanto essi avrebbero la proprietà di ridurre il flusso sanguigno intraosseo, e, di conseguenza, il sovraccarico cardiaco.

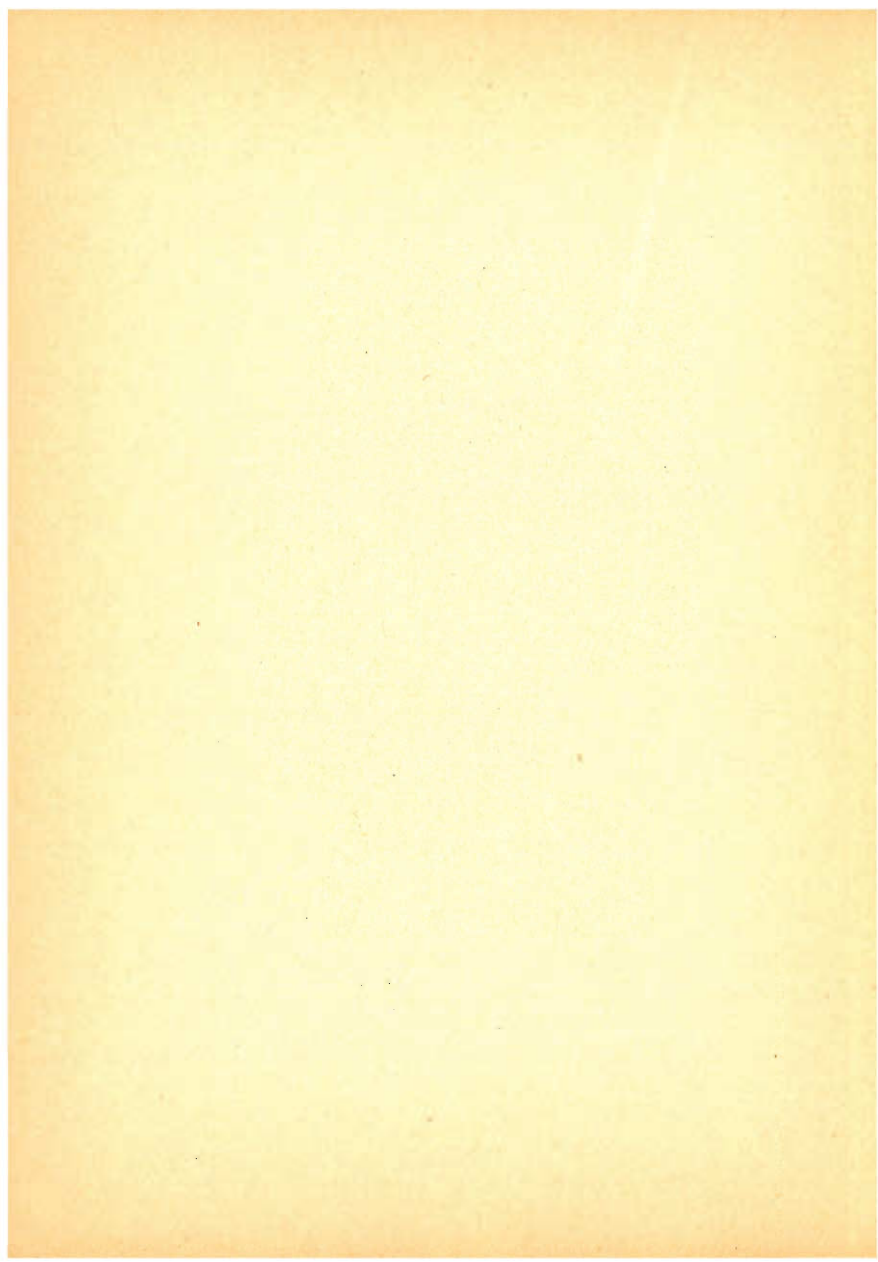
Preparati del commercio di sali di calcio

(Per i preparati del commercio di *vitamina D* rinviamo al Fasc. 2 pag. 150).

I preparati del commercio a base di *sali di calcio* sono numerosissimi, ma sono per lo piú costituiti dall'associazione di sali di calcio con altri medicinali i piú diversi ed hanno finalit  terapeutiche estranee a questo capitolo. In pratica la calcioterapia pu  essere condotta con preparazioni galeniche. Per la calcioterapia orale si possono prescrivere 200 o piú cc di una soluzione al 10 % edulcorata di uno dei sali di calcio citati nel testo. Per la calcioterapia endovenosa, si possono usare fiale galeniche da 10 cc al 10 % di gluconato, tiosolfato o altro sale di calcio, oppure si pu  ricorrere ad uno dei molti preparati del commercio per uso endovenoso: CALCIUM *Sandoz* (gluconolattobionato di calcio), ACAMNINA IPERCALCIO MAGNESIACA *Maggioni* (tiosolfato di Ca e Mg), CA-WASSERMANN (piruvato, gluconato e zimolattato di Ca), RECAL C *Yatros* (levulinato di Ca e Mg), CALCIO *Zenit* (gluconato e canfosulfonato di Ca), CALCIUM *Nimiz* (gluconato e glutammato di Ca), ecc..

AUGUSTO LATTANZI

TERAPIA DELLE MALATTIE DEI MUSCOLI



TERAPIA DELLE MALATTIE DEI MUSCOLI

Le malattie dei muscoli hanno scarsa importanza per l'internista, non tanto per la loro limitata frequenza, quanto perché la maggior parte di esse è in stretto rapporto con malattie del sistema nervoso; onde anche quelle che riconoscono una natura più decisamente miopatica (miopatie protopatiche) e non neuropatica, come la distrofia muscolare progressiva, cadono più sotto l'osservazione del neurologo che non dell'internista. D'altra parte, né in pratica né in teoria è sempre possibile fare una netta distinzione fra miopatie strettamente miopatiche e miopatie strettamente neuropatiche, a causa della frequente esistenza di casi in cui coesistono alterazioni morbose a carico dei muscoli e a carico del sistema nervoso. Qui faremo brevi cenni sulla terapia delle più importanti miopatie protopatiche.

DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA MIOPATICA

Questo tipo di *distrofia muscolare* viene anche detta *miopatica* per differenziarla dalle atrofie e distrofie muscolari da causa neurogena (sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare progressiva mielopatica di Aran-Duchenne, atrofie muscolari progressive cosiddette « nevritiche » e « neurali », ecc.). Nella distrofia muscolare progressiva miopatica, il processo morboso colpisce unicamente il muscolo, non essendoci, per definizione, alcuna alterazione a carico del sistema nervoso, né centrale né periferico; ma si tenga presente, come si è già detto, che talvolta si hanno casi in cui le due patologie, muscolare e nervosa, sono entrambe presenti e si confondono.

La causa della malattia è ignota, ma si tratta di malattia ereditaria e probabilmente è in causa un disturbo del metabolismo della fibra muscolare. Il sintomo fondamentale è una progressiva atrofia delle masse muscolari colpite, che alla stimo-

stria; GLUTADOX *Italfarmaco*; GLUTAMIN *I.P.O.*; GLUTAN *F.P.*; ecc.) oppure quella di *glutammina*, alla dose di g 1-1.5 al giorno (*ACUTIL Italseber*; FOSGLUTAMINA B₆ *Baldacci*; ecc.).

Nella terapia della distrofia muscolare è largamente usato l'A.T.P. (acido di adenosintrifosforico), che è indispensabile, grazie alla sua proprietà di cedere P altamente energetico, per la contrazione muscolare. Oltre all'A.T.P. sono usati anche l'A.M.P. (acido adenosimono-fosforico) e l'A.D.P. (acido adenosindifosforico), nonché, recentemente, anche altri nucleotidi, fra i quali soprattutto l'*inosina*, contenente la base purinica ipoxantina, derivante per desaminazione dall'adenina (che è la base purinica contenuta nell'A.T.P.), e l'*uridina*, contenente la base pirimidinica uracile (altri nucleosidi, come la citidina, la timidina e la guanosina sono usati piú nelle epatopatie e nei disturbi cerebrali su base arteriosclerotica che non nelle miopatie).

Infine un recentissimo farmaco introdotto con risultati soddisfacenti nella terapia delle miodistrofie è la *taurina*, la quale, oltre ad altre azioni tuttora in fase di studio, favorirebbe l'assunzione del K da parte della fibra muscolare striata e sopprimerebbe alle cospicue perdite di taurina che si hanno nelle distrofie muscolari.

In fondo al capitolo delle nevralgie (v. pag. 2092) abbiamo riportato i farmaci costituiti dall'associazione delle vit. B₁, B₆ e B₁₂ con i nucleosidi implicati nell'attività muscolare; qui riportiamo altri preparati, alcuni dei quali formati esclusivamente da nucleosidi, nonché l'unico preparato finora in commercio contenente taurina; questi preparati possono trovare utile indicazione nella terapia delle miodistrofie.

NUCLEODOXINA *Baldacci* — 10 ff i.m. mg 200 taurina + mg 10 uridinmonofosfato + mg 5 adenosinmonofosfato + mg 150 vit. B₆ + γ 1500 vit. B₁₂; confetti rispettiv. mg 200 + mg 10 + mg 5 + mg 50 + γ 100.

PANATOX *Geymonat* — 5 ff i.m. mg 24 inosina + mg 22 citidina + mg 25 uridina + mg 2.5 guanosina + mg 2.5 adenosina; *capsule*: rispettiv. mg 18 + 18 + 16 + 16 + 2.5.

AIU-COR *Gentili* — 5 ff i.m. mg 6 ATP + mg 100 inosina + mg 6 inosintrifosfato + mg 2 uridintrifosfato.

CITURIDINA Tosi — 5 ff i.m. aa mg 150 citidina e uridina.

EXEPIN Zambeletti — 5 ff i.m. aa mg 50 uridina e citidina + γ 500 vit. B₁₂ + estratto epatico; flac. sciroppo conten. % aa mg 80 uridina e citidina + γ 400 vit. B₁₂ + estratto epatico + sorbitolo.

Altri tentativi terapeutici consistono nella somministrazione di *farmaci anticolinesterasici* (v. fra poco, a proposito della miastenia grave), di stimolanti neuropsichici, come la *caffaina* e l'*efedrina* e le altre amine psicotoniche tipo *amfetamina*, oppure (partendo dall'ipotesi di alcuni studiosi che nella malattia esista un'ipotonìa del sistema neurovegetativo tanto simpatico che parasimpatico) nella somministrazione contemporanea di *simpaticotonici* (cc 0.20-0.30 di *adrenalina* 1‰) e di *parasimpaticotonici* (cc 0.10-0.20 di *pilocarpina* 1‰) tutti i giorni o a giorni alterni per un totale di 50-60 iniezioni, o nella somministrazione di *vitamina E*, alla dose mg 200-300 al giorno, di *steroidi anabolizzanti* (v. preparati a pag. 1581 del Fasc. 9), a dosi variabili fra mg 5 e 25 al giorno per via orale o i.m. (per quest'ultima via si possono adoperare anche i preparati ritardo alla dose di mg 25-100 ogni 10-30 giorni), o, infine, di *cortisonici*, alla dose quotidiana di mg 20-30 riferita al prednisone, o a dosi corrispondenti per gli altri prednisonici, attuando cicli di cura di lunga durata con tutti gli accorgimenti necessari quando si attua la terapia cortisonica.

Accanto alla distrofia muscolare progressiva ricordiamo le atrofie muscolari secondarie a tutte quelle cause, non di natura neurologica, che provocano uno stato di sofferenza dei muscoli, come l'*atrofia da inattività* (in caso di lunga immobilità dei muscoli per apparecchi gessati, ecc.), l'*atrofia da compressione* o *da distensione* (ad es. per la presenza di masse tumorali o cistiche, o di versamenti, ecc.), l'*atrofia delle artropatie*, fenomeno complesso in cui entrano in giuoco altri fattori oltre alla semplice immobilità, ecc.. In tutti questi casi la terapia consiste nel rimuovere, ove è possibile, la causa responsabile della sofferenza muscolare, cosa che generalmente vale da sola a fare scomparire l'atrofia muscolare.

Per la terapia delle distrofie muscolari chiaramente dipendenti da affezioni morbose del sistema nervoso sia centrale che periferico, si rimanda alla terapia delle malattie di questo sistema.

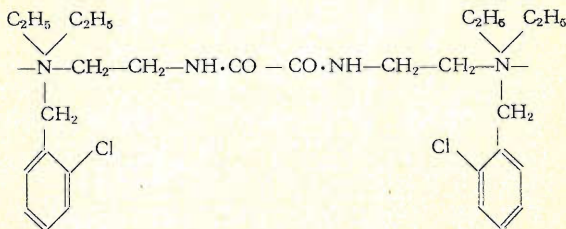
MIASTENIA GRAVE

La *miastenia grave*, o *malattia di Erb-Goldflam*, è una affezione morbosa che consiste in un rapido esaurimento dei muscoli dopo le prime contrazioni, così che essi rimangono inerti per qualche tempo. Non c'è atrofia dei muscoli, né altre alterazioni a loro carico; le prove elettriche non danno risposta degenerativa, ma dimostrano solo una esauribilità rapida e progressiva della contrazione muscolare. L'etiologia è ignota e la patogenesi sarebbe rappresentata da un'alterazione a livello della placca neuromuscolare motrice, per cui aumenterebbe la sua soglia di eccitabilità all'acetilcolina, oppure questa ultima sostanza verrebbe distrutta più rapidamente.

La *terapia fisiopatologica* consiste nella somministrazione di sostanze capaci di inibire gli enzimi che distruggono l'acetilcolina, cioè nella somministrazione delle cosiddette *sostanze anticolinesterasiche* (farmacologicamente appartenenti al gruppo dei parasimpaticotonici o colinergici in senso lato). La più importante di queste è la *prostigmina* (*PROSTIGMINA Roche*, v. pag. 356 del Fasc. 2), che si somministra alla dose di mg 0.5-1 o anche più (fino a mg 2-2.5) sottocute o a quella di mg 15-30 per bocca, in entrambi i casi 2-3 volte al giorno. Dopo l'iniezione sottocutanea l'azione si manifesta dopo 15-30 min. e dura 4-6 ore; dopo la somministrazione orale l'azione si manifesta più lentamente ed ha un'intensità assai minore.

In sostituzione della prostigmina si può adoperare un suo derivato piridinico, la *piridostigmina* (*MESTINON Roche*, v. pag. 356 del Fasc. 2), che si somministra alla dose di mg 2-5 sottocute o a quella di mg 200-300 per via orale. L'efficacia è pressoché la stessa di quella della prostigmina.

Recentemente è stato introdotto nella terapia della miastenia un nuovo anticolinesterasico: l'*ambenonio*, o bis-dietilaminoetilclorobenzilossamide (MYTELASE *Winthrop*, compr. mg 10), il quale rispetto alla prostigmina e alla piridostigmina, avrebbe



Ambenonio, o bis-dietilaminoetilclorobenzilossamide

(MYTELASE *Winthrop*, compr. mg 10)

il vantaggio non solo di un'azione inibitrice dell'acetilcolinesterasi piú intensa e soprattutto piú prolungata, ma anche di minori effetti collaterali sull'apparato digerente. La posologia dell'*ambenonio* è dell'ordine di 5-25 mg piú volte al giorno.

Il dosaggio degli anticolinesterasici non offre difficoltà quando ci si attenga ad un dosaggio appena sufficiente per dare ai pazienti un'attività muscolare minima e non estesa a tutte le 24 ore. Ma quando si voglia raggiungere una dose ottimale, capace di consentire ai pazienti il massimo possibile di attività muscolare e per il piú lungo tempo possibile nelle 24 ore, si tenga presente, innanzitutto, che la determinazione di questo dosaggio varia in misura notevole da un individuo all'altro e, in secondo luogo, che il divario fra il suddetto dosaggio (oltre il quale è inutile andare perché, mentre non si otterrebbe alcun miglioramento nell'attività muscolare, aumenterebbero invece gli inconvenienti collaterali) e la dose tossica è limitatissimo. I sintomi da iperdosaggio di anticolinesterasici sono rappresentati da salivazione eccessiva, crampi addominali, diarrea, vomito, sudorazione fredda, stimolo a urinare, obnubilamento della vista,

fibrillazione e anche paralisi dei muscoli volontari, senso di ansia e di tremore interno (si tenga presente, peraltro, che i miastenici presentano generalmente una tolleranza eccezionale agli anticolinesterasici).

Alcuni consigliano di associare l'atropina (alla dose di mg 0.25 i.m. piú volte al giorno) agli anticolinesterasici, al fine di evitare alcuni inconvenienti che essi possono provocare; altri consigliano di associare ad essi l'efedrina (cg 2-3 al giorno per via orale), o altre amine psicotoniche, tipo amfetamina (alla dose di mg 5-10 una o piú volte al giorno), nonché la stricnina (mg 3-6 al giorno). Ma i piú sconsigliano di associare l'atropina, e in genere tutti gli antivagali, perché, attenuando questi farmaci la sintomatologia collaterale a carico dell'apparato digerente, possono mascherare pericolosamente un iperdosaggio degli anticolinesterasici e provocare la comparsa di una grave reazione colinergica (v. sintomatologia da iperdosaggio degli anticolinesterasici).

L'uso degli anticolinesterasici può essere prolungato indefinitivamente e permette al malato di superare i periodi di aggravamento della malattia, in attesa dei periodi di remissione spontanea.

Altre sostanze anticolinesterasiche, come gli *esteri alchilici dell'acido fosforico*, non hanno avuto applicazione terapeutica, perché si tratta di sostanze estremamente tossiche, con scarissimo divario fra dose terapeutica e dose tossica (v. anche a pag. 537 del Fasc. 2).

È stato proposto anche l'uso dell'alcaloide *galantamina* o *nivalina* (cosí detto perché estratto dal bucanave, o *Galanthus nivalis*), il quale è dotato di notevole attività anticolinesterasica e può dare discreti risultati in alcuni casi, in cui gli altri anticolinesterasici si dimostrano inattivi. La posologia è di mg 1-5 piú volte al giorno i.m. (NIVALIN *Smitt*: ff i.m. mg 1.25 e 5).

Nella miastenia può essere tentata, in associazione con gli anticolinesterasici, che rimangono il mezzo terapeutico fondamentale di questa affezione morbosa, anche la somministrazione

ne dei *nucleosidi* e dei *nucleotidi* di cui si è già parlato a proposito della terapia della distrofia muscolare (v. pag. 2077), con risultati talora soddisfacenti.

Altri mezzi terapeutici proposti sono il *cloruro di potassio*, alla dose singola orale di g 2-3, tre-quattro volte al giorno, e, fra i mezzi di terapia fisica o chirurgica, la *roentgenterapia del timo* e *l'enervezione del seno carotideo*.

APPENDICE

NEURALGIE

Con il nome di *neuralgie* si intendono, in senso stretto, sindromi dolorose nel territorio dei nervi non riferibili ad alterazioni anatomiche di quest'ultimi. In senso piú largo si comprendono nelle neuralgie anche le sindromi dolorose dei nervi in cui realmente esistono alterazioni a loro carico, siano esse di natura meccanica (compressioni, stiramenti), o di natura infiammatoria, o di natura degenerativa.

Abbiamo incluso le neuralgie nel capitolo delle malattie degli organi di movimento, anziché in quello delle malattie del sistema nervoso, sia perché artralgie e neuralgie sono spesso di difficile differenziazione fra di loro, sia perché molti mezzi terapeutici sono comuni alle une e alle altre, sia perché, infine, la patologia neuralgica cade piú spesso sotto l'osservazione dell'internista che non sotto quella del neurologo.

Fra le neuralgie, ve ne sono alcune che, per la loro frequenza e caratteristiche, meritano un posto a sé; le piú importanti di esse sono la neuralgia del trigemino e quella dell'ischiatico, che descriveremo a parte.

Terapia delle neuralgie in genere

La *profilassi* delle neuralgie in genere consiste nel consigliare, soprattutto ai soggetti predisposti, di evitare di esporsi al freddo, a brusche variazioni di temperatura, all'umidità, a disagi o a fatiche eccessive.

La *terapia etiologica* ha valore solo in casi particolari, quando è possibile individuare e rimuovere la causa responsabile della neuralgia.

La *terapia sintomatica* è la terapia fondamentale delle neuralgie, che è valida qualunque sia la localizzazione della ne-

vralgia e che si identifica fundamentalmente con la terapia del dolore, i cui farmaci sono stati già descritti a pag. 273 e segg. del Fasc. 2.

Fra i vari gruppi di farmaci colà illustrati, nelle nevralgie si adoperano quasi esclusivamente quelli del gruppo degli analgesici-antipiretici, che, appunto, sono detti anche « antinevralgici » (v. pag. 289 del Fasc. 2) e, fra questi, soprattutto i *derivati dell'anilina* (v. pag. 291 del Fasc. 2), pur potendo essere notevolmente efficaci anche i *derivati salicilici e pirazolici*, descritti a pag. 1901 e segg. di questo Fascicolo. Possono essere utili anche i composti sintetici vari ad azione analgesica descritti a pag. 295 del Fasc. 2 (*destropropossifene, etoeptazina, clorotenossazina, etossifenilamido*), ai quali, in questi ultimi anni, se ne sono aggiunti altri: la *metilcarbetossifeniletilenamina* (DOLYN Granelli) e la *glafenina*, o *glicerilaminofenachina* (GLIFAN Maestretti).

Per quanto riguarda la scelta da fare fra tutti questi farmaci, non si possono dare indicazioni precise, in quanto non si può fare una scala di intensità della loro azione antidolorifica; molto dipende dalla sensibilità individuale, per cui un individuo trova piú efficacia in un antidolorifico che in un altro, e viceversa. Comunque, ricordiamo che la vecchia associazione fra il piramidone e un barbiturico in varia proporzione fra loro (CIBALGINA Ciba, VERAMON Schering, OPTALIDON Sandoz, LYSDON Schiapparelli, ecc.) conserva tuttora, anche nel confronto con i nuovi analgesici, tutta la sua efficacia; il che, insieme con la scarsa tossicità e la quasi universale tollerabilità dei composti, fa sí che da essi, secondo la nostra opinione, debba prendere inizio la terapia delle nevralgie, salvo a passare ad altri rimedi nel caso della loro inefficacia.

Di solito si dimostra piú utile l'associazione fra loro di piú antidolorifici (quasi che si formasse un sinergismo di potenziamento), che non la somministrazione di uno solo di essi. Fra gli analgesici policomposti ricordiamo la NISIDINA De Angeli: compr., ff e supposte contenenti metamizolo + adifenina + deamin + difenidramina, con la sua varietà N. plus; contenente,

oltre ai ricordati composti, anche promazina, *DOLVIRAN Bayer*: compr. e supp. contenenti aspirina + fenacetina + codeina fosfato + caffeina + luminal + aneurina salicilato; *SPASMOPLUS Ciba*: supposte g 0.5 piramidone + g 0.06 diallilmalonilurea + g 0.05 trasentina (parasimpaticolitico) + codeina. Per qualche esempio di ricetta galenica formata dall'associazione di piú antidolorifici da usare nelle nevralgie, rimandiamo a pag. 393 del Fasc. 2, mentre per i preparati del commercio, oltre a quelli ora ricordati, rimandiamo a quelli citati nelle pag. 293 e segg. dello stesso Fascicolo. Per i preparati della serie salicilica e pirazolonica si veda a pag. 1954 e segg. di questo Fascicolo.

Per combattere il dolore delle nevralgie è inutile associare agli antinevralgici gli antispastici della muscolatura liscia, gli antireumatici (a parte l'azione antidolorifica in sé stessa di quest'ultimi farmaci), o i miorilassanti, come è attuato in molti preparati del commercio; infatti, nelle nevralgie vere e proprie non vi sono manifestazioni di contrattura della muscolatura liscia né di quella scheletrica né manifestazioni reumatiche. Solo quando la nevralgia è conseguenza di una manifestazione reumatica o di un trauma che provochi spasmo muscolare può essere utile la somministrazione, rispettivamente, di antireumatici o di miorilassanti.

Qualora la somministrazione di antinevralgici, sia pure ad alte dosi, sia pure variamente associati fra loro, si dimostrasse inefficace, è necessario passare agli oppiacei e ai loro succedanei, i quali, pur avendo un'azione antidolorifica piú intensa di quella degli « antinevralgici », non sempre danno risultati decisamente migliori di quest'ultimi e, inoltre, comportano il pericolo dell'insorgenza di una tossicomania; onde essi vanno riservati solo ai casi eccezionali e non si deve mai insistere a lungo con il loro uso. Per le prescrizioni galeniche e i preparati del commercio di morfina e succedanei rimandiamo a pag. 281 e segg. del Fasc. 2.

Accanto ai farmaci del dolore, è ormai d'obbligo usare nella terapia delle nevralgie, come in quella delle nevriti, le vitamine B₁ e B₁₂. L'uso di queste vitamine nella terapia delle suddette

affezioni morbose nacque dall'osservazione che nelle avitaminosi B_1 e B_{12} (rispettivamente beri-beri e anemia perniciosa) ci sono gravi alterazioni dei nervi periferici e dalla dimostrazione che forti dosi di vit. B_1 e di vit. B_{12} risultano efficaci nel trattamento delle neuropatie a etiopatogenesi tossica e dismetabolica (neuropatie degli alcoolisti, neuropatia diabetica, neuropatia da farmaci).

Si cominciò così ad usare la vit. B_1 in tutte le affezioni morbose organiche dei nervi, di qualunque natura esse fossero, e anche nelle nevralgie pure, essendosi osservato che la vitamina era dotata di una certa azione analgesica, i fondamenti della quale, peraltro, non sono mai stati ben chiariti. La vitamina B_1 può essere somministrata nella sua forma classica: *tiamina cloridrato*, oppure sotto forma dei suoi esteri fosforici: *monofosforico*, *difosforico* (o *pirofosforico*, o *co-carbossilasi*, che rappresenterebbe la forma attiva nell'organismo della vit. B_1 , in quanto costituisce la forma prostetica dell'enzima carbossilasi, di grande importanza biologica) e *trifosforico*, oppure nella forma ossidata, o *di-tiolic* (Algoneurina *Ibis*, Sulfaneurin *Stip*), costituita dall'unione di due molecole di vit. B_1 in corrispondenza degli atomi di S, oppure, infine, sotto forma di *ditiopropiltiamina*, o D.T.P.T. (Binova *Gentili*), o di *benfotiamina* o *tiofeniltiamina* (contenuta nei confetti del *Tridodilan Maestretti*), le quali due ultime forme avrebbero, tra l'altro, il vantaggio di venire ottimamente assorbite se somministrate per via orale. In pratica non ci sono differenze sostanziali fra l'uso della vitamina B_1 come tale, del tiamindisolfuro, della ditiopropiltiamina, della benfotiamina, o degli esteri mono-, di- e trifosforico della vitamina B_1 . La via di somministrazione della vit. B_1 è quella orale o quella i.m., mentre è stata abbandonata la via endovenosa (tranne che per gli esteri mono- e difosforico), a causa degli inconvenienti a tipo di shock più o meno grave, o addirittura mortale, cui tale via di somministrazione può talora dar luogo. Anche la via i.m. può essere pericolosa se si supera la dose singola di mg 25-30, ed è per questo che il dosaggio della vit. B_1 , in quasi tutti i preparati del commercio, è stato diminuito a questi valori (prima si adoperavano dosaggi più alti). Per do-

saggi singoli superiori l'iniezione deve essere fatta sotto la diretta responsabilità del medico.

La *vitamina B₁₂* deve essere usata nelle nevralgie a dosi elevatissime (γ 500-1000 e oltre, fino anche a γ 5000 al dí), somministrate preferibilmente per via intramuscolare.

Recentemente l'associazione delle vitamine *B₁* e *B₁₂* è stata integrata con l'aggiunta della vit. *B₆*, che, essendo il coenzima di alcuni enzimi interessati in vari ricambi, esplicherebbe un'azione favorevole nel correggere le alterazioni metaboliche che stanno alla base, oltre che di altre varie affezioni morbose, anche delle neuropatie periferiche (tra cui è tipica la sindrome neurologica della pellagra) e forse anche delle nevralgie.

Per i preparati formati dall'associazione delle vitamine *B₁*, *B₁₂*, *B₆* ed eventualmente altri farmaci, si veda in fondo a questo paragrafo.

Altri mezzi terapeutici delle nevralgie sono rappresentati dalle *infiltrazioni con anestetici* (ad esempio novocaina al 2%) lungo il decorso del nervo, o, per alcune nevralgie, in corrispondenza delle sue sinapsi gangliari, nonché da alcuni mezzi di terapia fisica, come la *coppettazione* o l'*applicazione di revulsivi* nella zona dove è localizzato il dolore, oppure l'applicazione, in questa sede, di *pomate od unguenti contenenti sostanze analgesiche o revulsive* (v. pag. 1587); quest'ultimo mezzo è molto diffuso nella pratica, ma la sua efficacia è modesta.

Nevralgia del trigemino

Nella nevralgia del trigemino si può distinguere una *forma essenziale*, o idiopatica, o criptogenica, nella quale sfugge il momento etiologico e che è la forma di gran lunga più frequente, e le *forme secondarie* a varie affezioni morbose, locali o generali, di cui le più comuni sono le malattie dei denti e delle arcate dentarie, le sinusiti dei seni mascellari, o anche dei frontali, il diabete, ecc..

La *terapia etiologica* può essere messa in atto solo nelle forme di questo secondo gruppo e, fra queste, solo in quelle in cui la causa, oltre che nota, sia anche rimovibile o comunque suscettibile di terapia.

In tutti gli altri casi l'unica terapia da mettere in atto è quella *sintomatica*, che si identifica con quella delle nevralgie in genere, descritta poco fa.

Vi sono però alcuni mezzi terapeutici, sia di natura medicamentosa che di natura fisica e chirurgica, che si ritengono o sono patognomonici della nevralgia del trigemino. Fra i mezzi medicamentosi c'è un rimedio oramai vecchio, ma che si dimostra ancora utile in qualche caso: l'*aconitina*, che si somministra alla dose singola di mg 0.1, ripetibile più volet (fino a un massimo di 6) nella giornata (v. ricette galeniche e preparati del commercio in fondo a questo paragrafo). L'*aconitina*, essendo uno dei più potenti veleni che si conoscano, impone molta cautela nella sua somministrazione e la precisa avvertenza al paziente di non superare mai le dosi prescritte. Anche i *sali di chinina* sarebbero utili nella nevralgia del trigemino, e fra questi soprattutto il *salicilato di chinina* che può essere somministrato da solo o associato con altri farmaci, rappresentati di solito dagli antinevralgici e dalla stessa aconitina (v. ricetta in fondo a questo paragrafo).

Fra i mezzi terapeutici che ogni tanto vengono proposti della nevralgia del trigemino, con possibilità di estenderli alle nevralgie in genere, ricordiamo la somministrazione dei neuroplegici del gruppo delle *fenotiazine* (v. pag. 408 del Fasc. 2), che però, in molti pazienti, provocano l'insorgenza di un profondo stato di torpore e di sonnolenza, la somministrazione di *lisozima*, alla dose di mg 75 più volte al giorno i.m. (LISOZIMA, S.P.A.) e, infine, quella dell'antiepilettico *fenil-idantoina*, alla dose orale di mg 100 al giorno.

Qualche buon risultato, soprattutto nei casi di recente insorgenza, è stato ottenuto con la somministrazione di *cortisonici* per via orale (mg 20-30 al giorno di prednisone, o dosi cor-

rispondenti degli altri composti), o per via i.m. (1-2 fiale al giorno di uno dei tanti preparati del commercio).

È stato anche proposta la somministrazione endovenosa di *stilbamidina* secondo la tecnica descritta a pag. 1138 del Fasc. 6 (mg 100-150 diluiti in cc 200-250 di soluzione glucosata al 5% per fleboclisi quotidiane, per cicli di 15-20 giorni). Non esistono in commercio preparati di *stilbamidina* ed è necessario fare allestire la suddetta soluzione da un Laboratorio galenico.

Fra i mezzi di *terapia fisica* ricordiamo le applicazioni di *corrente faradica* o quella di *ionoforesi*.

Fra i mezzi di *terapia chirurgica* ricordiamo l'*anestesia* dei singoli rami del trigemino mediante iniezioni di *novocaina* o di *alcool* in corrispondenza del loro punto di emergenza. Sia con l'uno che con l'altro di questi due metodi si può ottenere la remissione della sintomatologia dolorosa per la durata di alcuni mesi. Più duraturi, ma non definitivi neanche in questo caso, sono i risultati che si ottengono con l'*alcoolizzazione del ganglio di Gasser*, che si esegue portando l'alcool a livello del ganglio con un ago, o mediante altri mezzi, oppure con l'*elettrocoagulazione* del ganglio stesso. Ma il mezzo forse più efficace per sopprimere totalmente e definitivamente il dolore e, nel contempo, rispettare le fibre simpatiche che decorrono nel ganglio e nei rami periferici del trigemino è la *neurotomia retrogasseriana*, che oggi si esegue in sostituzione della gangliectomia, abbandonata a causa dei gravi disturbi trofici che di solito provoca. Un altro intervento, però più delicato, è la *sezione intrabulbare della radice spinale del trigemino*, con la quale si provoca una totale analgesia termica, mentre viene rispettata quella tattile; un altro intervento ancora, proposto recentemente, è la *semplice incisione della capsula durale* che avvolge il ganglio.

I mezzi di *terapia chirurgica* non sono scevri di inconvenienti (alterazioni a carico del trofismo dei tessuti e a carico della secrezione delle ghiandole nel territorio del trigemino), talora più molesti della neuralgia stessa; per questo motivo, nonché per la difficoltà degli interventi, per la mancata sicurezza

della riuscita per alcuni di essi (come l'alcoolizzazione e l'elettrocoagulazione del ganglio di Gasser) e anche per un motivo psicologico, consistente nella speranza che la malattia possa guarire con mezzi di terapia medicamentosa, i pazienti che si sottopongono ad essi sono relativamente pochi.

Alcune prescrizioni medicamentose a base di aconitina nella nevralgia del trigemino.

Pr. Aconitina cristallizzata	mg 0,1
Eccipiente q. b. per 1 granulo, di tali n.	
S. da 3 a 5 al giorno	
Pr. Aconitina cristallizzata	mg 5
Acqua	cc 1,5
Glicerina	cc 3,5
Alcool q. b. a	cc 10
S. 5 gocce 4-5 volte al giorno	
Pr. Salicilato chinina	cc 15
Aconitina cristallizzata	mg 0,1
p. 1 carta di tali n.	
S. da 3 a 5 al giorno	

ACONITINA *Houdè* — 60 granuli cg 0.1.

ISCHIALGIA O SCIATICA

Si può distinguere una *sciatica primitiva*, o *idiopatica*, o *essenziale*, nella quale non si riesce ad individuare una causa, e una *sciatica secondaria* a vari processi morbosi, i quali possono essere di ordine generale (fra di essi in primo luogo il diabete), o essere rappresentati da processi morbosi a carico dell'articolazione sacroiliaca o della colonna lombare: quest'ultimo tipo di sciatica, che viene detta anche *lombo-sciatica*, è quello piú frequente non solo fra i vari tipi di sciatica secondaria, ma di tutte le sciatiche in genere, tanto che *nella pratica il termine di sciatica viene quasi a confondersi con quello di lombosciatica*. L'affezione morbosa della colonna lombare, che, a sua volta, è responsabile della lombosciatica, è rappresentata per lo piú da *un'ernia del disco polposo* e, piú raramente, da un'artrite lom-

bo-sacrale con impacciamento dei forami di coniugazione. Ricordiamo, infine, che prima di porre diagnosi di sciatica, si deve essere ben sicuri che si tratti realmente di un'affezione morbosa dello sciatico e non si tratti, invece, o di una tromboflebite nel suo stadio iniziale (quando ancora non ne sono manifesti i sintomi clinici), o di un'arterite obliterante, o di metastasi ossee di un ca., ecc..

Come *terapia preventiva* della sciatica può essere utile evitare gli agenti perfrigeranti, l'umidità, gli strapazzi, ecc..

La *terapia etiologica* è valida solo nei casi di sciatica secondaria e, fra questi, solo in quelli nei quali la causa, oltre ad essere bene individuabile, è rimuovibile o curabile: ad es., il diabete nelle sciatiche diabetiche; la rimozione, mediante intervento chirurgico, di un'ernia del disco (in caso di sciatica bisogna sempre pensare a quest'ultima possibilità: la maggior parte delle sciatiche sono dovute, come si è già detto, a un'ernia del disco fra due vertebre nella colonna lombare e l'unico mezzo per farle guarire — e la guarigione è totale e definitiva — è l'asportazione dell'ernia discale). Nei casi di sciatica da artrosi lombare può essere tentata la röntgenterapia della colonna lombare.

In pratica, almeno come presidio immediato, la terapia più importante della sciatica è quella *sintomatica*, il cui scopo è quello di eliminare o attenuare il dolore.

La terapia del dolore nella sciatica è la stessa di quella già descritta a proposito delle nevralgie in genere, alla quale si rimanda (v. pag. 2088), tenendo presente che anche qui viene largamente adoperata l'associazione cortisonici (per via orale o parenterale) + vitamina B₁, B₆ e B₁₂, insieme, se è necessario, con analgesici di vario tipo. Vi sono poi alcuni farmaci, che abitualmente non vengono adoperati nelle altre nevralgie, ma che sono invece tradizionalmente presentati come utili contro il dolore della sciatica; essi sono rappresentati dal *fenolo* (sia come tale che come fenato di piramidone), dal *bleu di metilene* (metiltionina o tretametiltionina), dal *mentolo*, dalla *trementina*, ecc. (ISCHIALGINA *Zambeletti*, TIO-ARISTOSAN *Sigurtà*, ALGOCAINA *Firma*, ecc.).

Sono state proposte anche alcune pratiche terapeutiche particolari contro il dolore della sciatica, come l'*infiltrazione anestetica lungo il decorso del nervo con novocaina*, o con suoi succedanei, all'1-2%, o con *ioduro di sodio* al 5% o con *soluzione alcoolica di antipirina* al 25% (v. tecnica a pag. 118 del Fasc. 1); oppure l'iniezione di 50-200 cc di O₂ o di aria filtrata sotto la cute in vari punti lungo il decorso del nervo o anche nella regione lombare o nella faccia supero-esterna della coscia.

Una pratica terapeutica che dà sovente buoni risultati è l'*iniezione di anestetici nello spazio epidurale* o in quello sottoaracnoideo e l'*iniezione di idrocortisone o di prednisolone nello spazio endorachideo*, alla dose di mg 25 per volta, da ripetersi anche più volte, con l'intervallo di 10-15 giorni fra l'una e l'altra.

Ricordiamo anche alcuni mezzi di terapia esterna, come i *rivulsivi a base di senape*, di *capsico*, di *trementina*, di *olio di croton*, di *cantaride*; la *coppettazione*; le *applicazioni calde* mediante varie fonti di calore; le *applicazioni elettriche* con corrente faradica, o alternata, ecc.; ma tutti questi mezzi, peraltro, danno risultati scarsi o nulli.

Preparati formati dalla sola associazione delle vitamine B₁ (1) e B₁₂ o B₁, B₈ e B₁₂.

COBALEX 1000 B₁ *De Angeli* — 5 ff i.m. e e.v. γ 1000 vit. B₁₂ + mg 100 vit. B₁ (estere monofosf.); COBANUCLEX: 5 ff i.m. γ 1000 vit. B₁₂ + mg 37 vit. B₁ (estere monofosf.) + mg 12.5 AMP + ana mg 5 adenina e adenosina + mg 7.5 timina + mg 2.5 timidina + mg 150 glicina.

DOBETIN B₁ *Angelini* — 5 ff i.m. γ 500 o γ 1000 vit. B₁₂ + mg 100 vit. B₁.

ALGONEURINA B₁₂ *Ibis* — 5 ff i.m. mg 100 vit. B₁ (tiamindisolfuro) + γ 1000 vit. B₁₂.

SULFANEURIN B₁₂ *Stip* — 5 ff i.m. mg 100 vit. B₁ (tiamindisolfuro) + γ 1000 vit. B₁₂.

ERITRONEURINA *Sir* — 5 ff i.m. mg 100 vit. B₁ + γ 1000 vit. B₁₂.

BIOCOBAL V.C.A. — 5 ff γ 500 e γ 1000 vit. B₁₂; var. BIOCOBAL B₁: id. + mg 100 vit. B₁ (estere monofosforico).

(1) Nella descrizione dei sotto elencati preparati, quando la vit. B₁ non è altrimenti specificata, si intende che è sotto forma di cloridrato.

- CBALTON *Marvin* — 5 ff i.m. o e.v. « normale » mg 50 cocarbossilasi + γ 1000 vit. B₁₂; « forte » rispettiv. mg 100 + γ 5000.
- COBALTIAMINA *Falorni* — 5 ff i.m. mg 50 vit. B₁ (estere monofosforico) + γ 500 vit. B₁₂; 5 ff i.m. mg 100 vit. B₁ + γ 1000 vit. B₁₂.
- DOCIGRAM 1000 B₁ *Wynlit Spensa* — 3 e 5 ff mg 100 vit. B₁ + γ 1000 vit. B₁₂ (esiste anche il tipo semplice con sola vit. B₁₂).
- RUBRANEURINA *Sossi* — 5 ff i.m. mg 100 vit. B₁ + γ 500 o γ 1000 vit. B₁₂.
- DODILAN B₁ *Maestretti* — 5 ff i.m. γ 500 e γ 1000 vit. B₁₂ + mg 100 vit. B₁ (estere monofosf.). Esiste anche il DODILAN semplice conten. sola vit. B₁₂: rispettiv. γ 500, γ 1000 e γ 5000.
- BENEXOL B₁₂ *Roche* — 6 ff i.m. γ 1000 vit. B₁₂ + mg 100 vit. B₁ + mg 200 vit. B₆; 20 compr. rispettiv. γ 500 + ana mg 250. Esiste anche il BENEXOL semplice, ff e compr., conten. le sole vitt. B₁ e B₆.
- NEUROBIONTA *Merck* — 5 ff i.m. ana mg 100 vit. B₁ e vit. B₆ + γ 1000 vit. B₁₂; 20 confetti rispettiv. ana mg 200 + γ 500.
- TRIDODILAN *Maestretti* — ff i.m. γ 1000 vit. B₁₂ + mg 100 vit. B₁ (estere monofosf.) + mg 150 vit. B₆; 20 confetti rispettiv. γ 500 + mg 25 + mg 250.
- GRISEOVITAL *Farmitalia* — 5 ff i.m. ana mg 100 vit. B₁ (estere monofosf.) e vit. B₆ + γ 1000 vit. B₁₂; 20 confetti mg 200 vit. B₁ + mg 300 vit. B₆ + γ 500 vit. B₁₂.
- DOBETIN TOTALE *Angelini* — 5 ff i.m. γ 1000 vit. B₁₂ + mg 25 vit. B₁ + mg 100 vit. B₆; 20 compr. γ 1000 vit. B₁₂ + ana mg 250 vit. B₁₂ e vit. B₆.

Preparati formati dall'associazione delle vitamine B₁ e B₁₂ con analgesici o con altri farmaci (ad es., dicloroetanoato di diisopropilammonio, o diedi; v. pag. 564 del Fasc. 3).

- NEURALGON *Italfarmaco* — 5 ff mg 50 vit. B₁ + γ 1000 vit. B₁₂ + mg 50 AMP + mg 500 ascorbato piramidone.
- CONEVRIL *Italseber* — 20 confetti mg 30 vit. B₁ + γ 500 vit. B₁₂ + mg 30 diedi; CONEVRIIL 1000: ff i.m. mg 100 vit. B₁ + γ 1000 vit. B₁₂ + mg 50 diedi; CONEVRIIL 1000 TR (Tiamina ridotta): id. come il precedente, ma con mg 30 vit. B₁.
- MENALGON *Menarini* — 20 confetti mg 50 diedi + mg 100 vit. B₁ (estere monofosf.) + γ 500 vit. B₁₂; ff i.m. rispettiv. mg 50 + mg 100 + γ 1000.

Preparati formati dall'associazione delle vitamine B₁, B₁₂ e B₆ con nucleosidi (ATP, uridina, inosina, ecc.).

- TRINEVRINA *Guidotti* — ff i.m. « 500 »: γ 500 vit. B₁₂ + mg 50 vit. B₁ + mg 12.5 AMP; ff « 1000 »: γ 1000 vit. B₁₂ + mg 50 vit. B₁ + mg 25 AMP; TRINEVRINA B₆ ORALE: 20 confetti γ 500 vit. B₁₂ + ana mg 250 vit. B₁ e vit. B₆ + mg 7.5 AMP.

- MIONEVRASI *Robin* — ff i.m. o e.v. mg 2 (mg 5 nel « forte ») ac. uridin-trifosforico + γ 1000 vit. B₁₂ + mg 100 vit. B₆ + mg 50 cocarbossilasi.
- MIOTIPI *Geymonat* — 20 capsule mg 2 uridinfosfato + mg 10 fruttosio + mg 5 inosina; 5 ff i.m. rispettz. mg 4 + mg 50 + mg 50.
- URIDIL 3 *Emeral* — 5 ff i.m. mg 30 vit. B₁ (estere monofosf.) + γ 500 vit. B₁₂ + mg 10 ac. uridintrifosforico + mg 60 glicocolla; var. « Forte »: rispettz. mg 80 + γ 1000 + mg 20 + mg 100.
- LIONEVRIT I.O.N. — ff « 500 » mg 100 vit. B₁ + γ 500 B₁₂ + mg 10 AMP; ff « 1000 » rispettz. mg 150 + γ 100 + mg 20.
- LIONEVRIN *Pagni* — 5 ff i.m. mg 15 cocarbossilasi + mg 5 vit. B₁ (estere monofosf.) + mg 50 vit. B₁ + γ 500 vit. B₁₂ + mg 180 glicocolla + mg ATP.
- NEURIVITA *Vita* — 5 ff i.m. « forte »: mg 20 ac. uridinfosforico + γ 1000 vit. B₁₂.

PARALISI PERIFERICA DEL FACIALE

Pur trattandosi di un'affezione morbosa di pertinenza neurologica, trattiamo qui della terapia della paralisi periferica del faciale, perché — a parte il fatto che questa affezione morbosa cade piú sotto l'osservazione dell'internista che non sotto quella del neurologo — la causa alla quale abitualmente si attribuisce l'insorgenza delle forme cosiddette essenziali di questa paralisi sono considerati gli *agenti perfrigeranti* o, piú in generale, secondo un modo di considerare il reumatismo come una malattia strettamente legata a questi fattori, *una causa « reumatica »*; ed infatti la forma essenziale della paralisi del faciale (cioè quella forma, che è anche quella di gran lunga piú frequente, nella quale non è individuabile alcun agente etiologico), viene anche detta paralisi del faciale « a frigore », o « reumatica ».

La *terapia etiologica* è possibile solo nelle forme nelle quali è individuabile l'agente etiologico, come nel caso di lue, di malattie dell'orecchio o dei denti, di resezione traumatica del nervo (v. anche fra poco) ecc.. Nelle forme essenziali un tentativo di terapia etiologica, secondo un'ipotesi che attribuisce la malattia a un virus neurotrofo, consiste nella somministrazione di una tetraciclina (ad es. g 1-1.5 al giorno per bocca, o mg 100 due volte

al giorno per via i.m. di tetraciclina); ma nessuna prova convalida l'efficacia di questa terapia.

I farmaci che si adoperano abitualmente nella paralisi essenziale del faciale sono i salicilici-pirazolonici, i cortisonici e le vitamine B_1 , B_6 e B_{12} . I *salicilici-pirazolonici*, prescindendo da ogni considerazione sull'etiologia reumatica della paralisi, sono utili per combattere la sensazione di parestesia che si ha sovente nei territori innervati dal faciale colpito. Si possono dare g 4-6 al giorno di salicilato di sodio, o g 1.5-2 di acido acetil-salicilico, o dosi corrispondenti dei loro succedanei, o g 1-2 al giorno di piramidone, o dosi corrispondenti di uno dei suoi succedanei. Meno indicato, data l'assenza di fenomeni flogistici, è l'uso del fenilbutazone, o dei suoi succedanei.

La posologia dei *cortisonici*, che talora danno qualche buon risultato, è, riferita al prednisone, di 30-40 mg al giorno nei primi 6-7 giorni e di 20-30 mg successivamente. Il meccanismo d'azione dei cortisonici, secondo un'ipotesi che considera la paralisi essenziale del faciale come una manifestazione allergica (in tal caso il fattore determinante della paralisi sarebbe un'improvvisa ischemia dei *vasa nervorum*), sarebbe quello di un'azione anti-reattiva e antiallergica.

Un altro mezzo terapeutico universalmente adottato (v. quanto si è detto a pag. 2085 e segg.) è la somministrazione delle *vitamine* B_1 , B_6 e B_{12} ; si può somministrare i.m. nei primi giorni 1 fiala al giorno di uno dei tanti preparati del commercio; poi la somministrazione può essere fatta ogni 2-3 giorni.

La *somministrazione di cc 2 di soluzione di novocaina al 2%* nell'arteria temporale superficiale, può talvolta riuscire, purché venga eseguita entro poche ore dalla comparsa della paralisi, a farla scomparire rapidamente; ma se l'intervento è eseguito più tardivamente, esso rimane senza efficacia. Di nessuna utilità si è dimostrata la *piretoterapia*, che da taluno è stata proposta.

È buona regola mettere in atto tutti quei mezzi che possono provocare un'iperemia locale, come gli impacchi caldi e il termoforo ed è opportuno che il paziente tenga ben coperta

con panni di lana il territorio del faciale colpito e, anche se non è necessario che tenga rigorosamente il letto, è opportuno che, nei primi giorni della malattia, eviti di uscire di casa.

Per quanto riguarda l'*elettroterapia*, alcuni consigliano di ricorrervi subito dopo la comparsa della paralisi, ma i piú ritengono che l'elettroterapia sia inutile e sovente dannosa in questo periodo. Essa è invece opportuna ed anzi necessaria, qualora, verso la fine della seconda settimana dall'inizio della paralisi, non si notasse ancora alcuna regressione dei fenomeni paralitici; in tal caso l'elettroterapia è il trattamento di elezione e per la sua esecuzione è bene affidare il paziente al neurologo o al fisioterapista (è infatti necessario che l'elettroterapia venga fatta con perizia e con cautela, perché la sua applicazione troppo intensa può determinare contratture muscolari, difficilissime poi a curarsi). Al trattamento elettrico è utile associare leggeri massaggi dei muscoli innervati dal faciale, nonché tentativi di esercizi attivi con gli stessi muscoli da parte del paziente.

Nei casi in cui neanche il trattamento elettrico dà alcun risultato e neanche dopo varie settimane o mesi si hanno segni che la funzione del nervo stia riprendendo, onde non vi è piú, oramai, alcuna speranza che questa possa ripristinarsi, l'unico mezzo terapeutico è di natura chirurgica e consiste nell'*innesto di un altro nervo motore* (attualmente si adopera l'ipoglosso, in sostituzione dell'accessorio, adoperato in un primo tempo) *sul moncone periferico del faciale*. Ma l'intervento ha successo solo raramente, cioè solo raramente determina un completo ripristino della normale attività dei muscoli innervati dal faciale. Maggiori possibilità di successo offre questo intervento quando sia eseguito in una paralisi del faciale di natura traumatica, con sezionamento del nervo; in questo caso può essere anche tentato, se possibile, il suturamento dei due tronchi del faciale, quello centrale e quello periferico.

Come terapia sintomatica è opportuna la somministrazione di un collirio oculare e la protezione della membrana del timpano, che è particolarmente sensibile al freddo, con un batuffolo di cotone.

