

OMNIA MEDICAMENTA

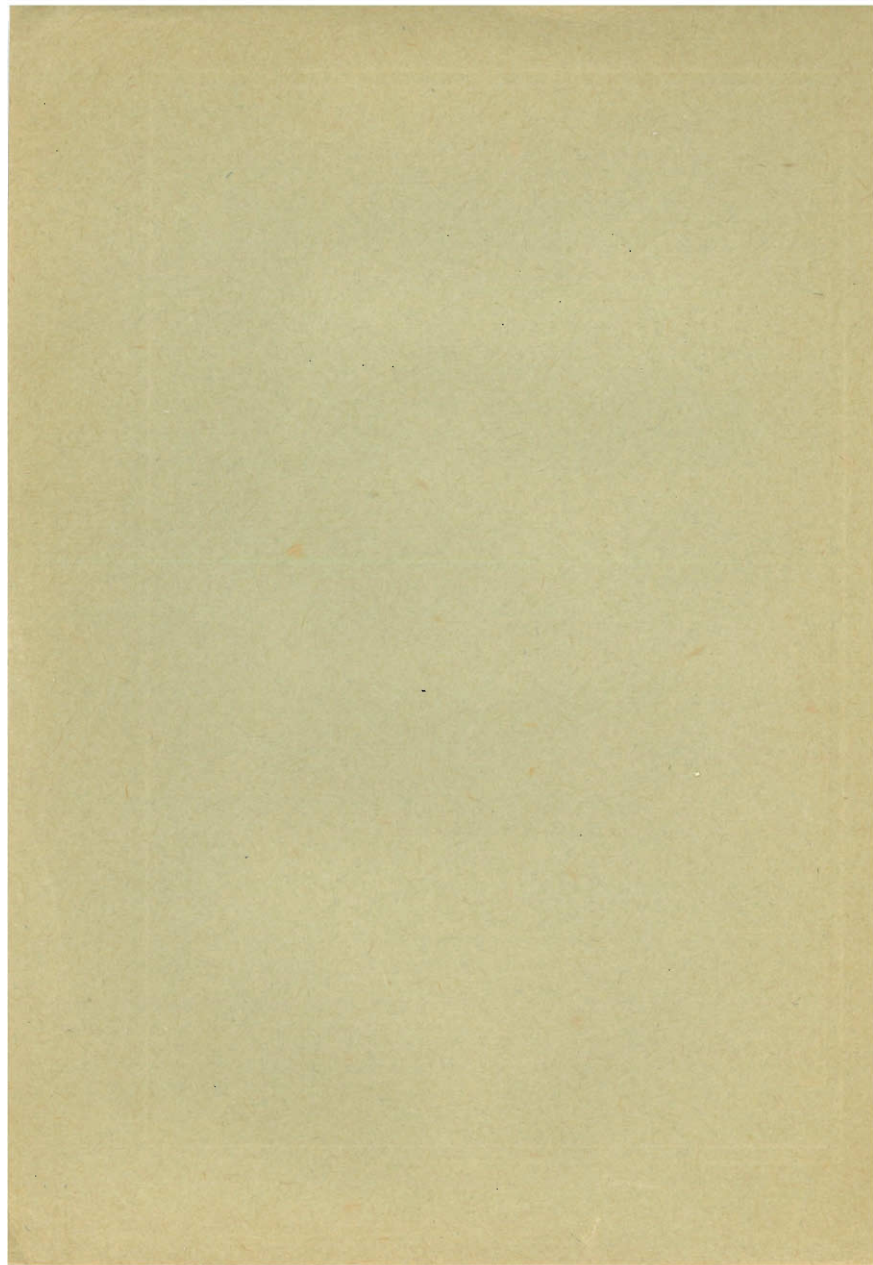
GUIDA PRATICA DI TERAPIA

3

Seconda edizione

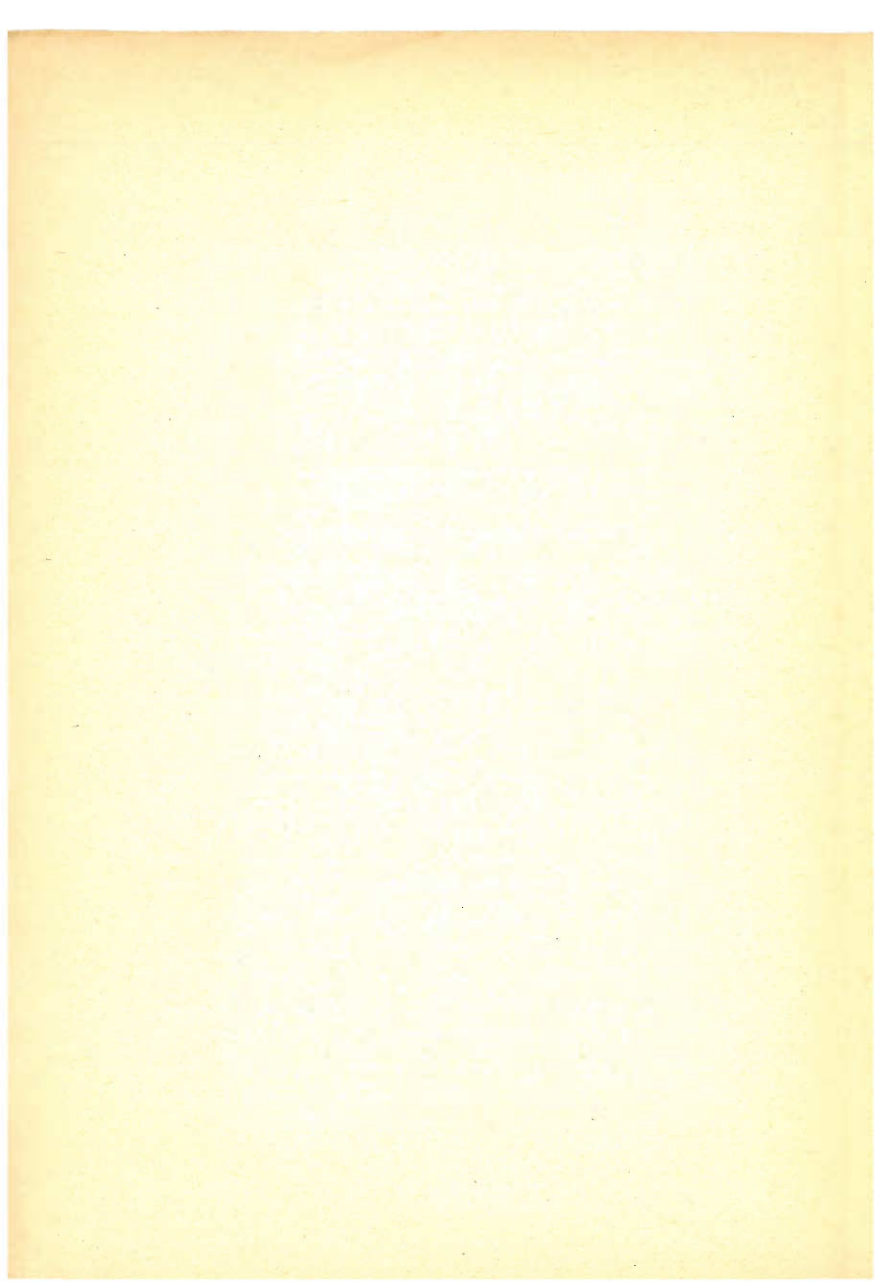
EDIZIONI « OMNIA MEDICA »

PISA



ERRATA-CORRIGE:

Nella quintultima riga di pag. 475 l'attributo « *ipotetico* », posto fra parentesi, va assegnato al purpureoside C, anziché al lanatoside C.



OMNIA MEDICAMENTA

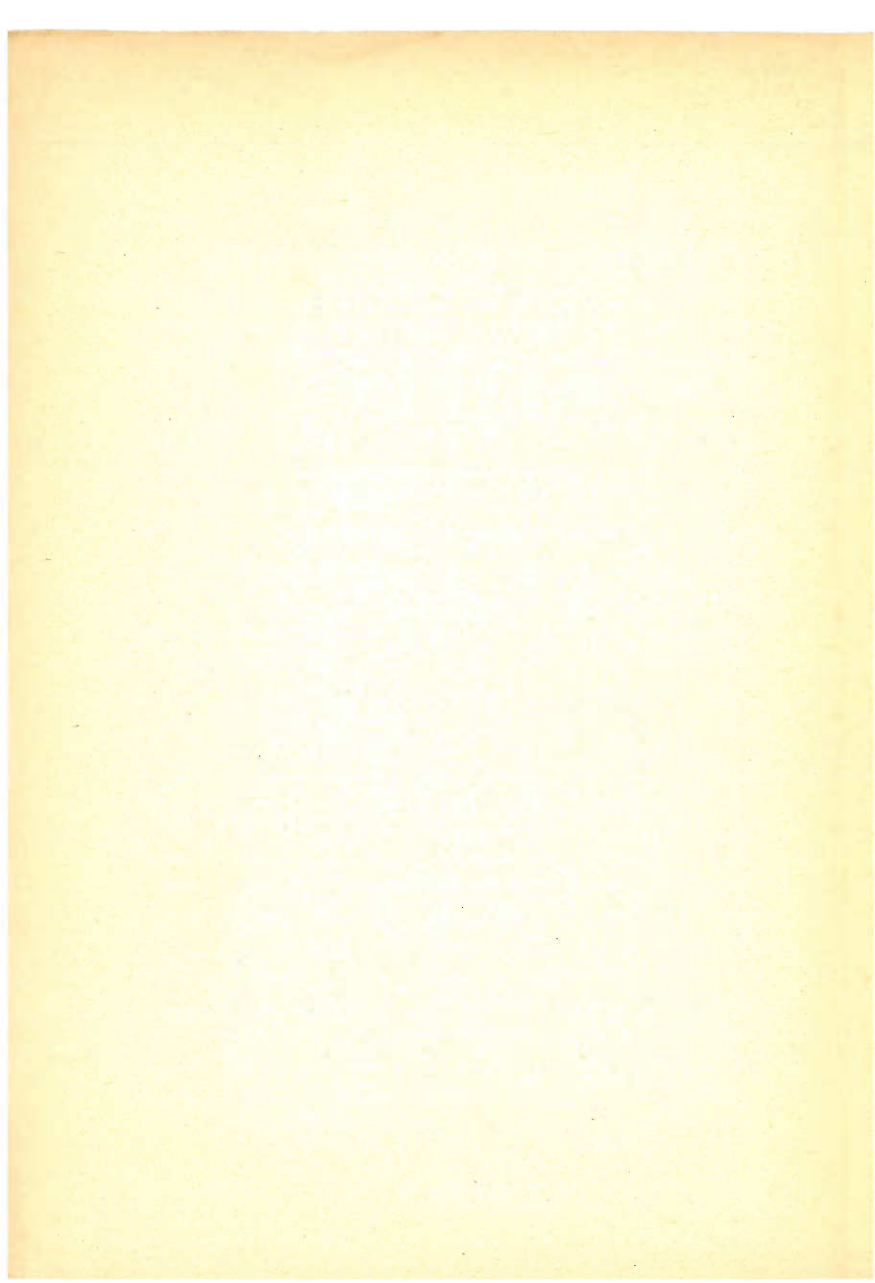
GUIDA PRATICA DI TERAPIA

3

Seconda edizione

EDIZIONI « OMNIA MEDICA »

P I S A



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. 1. - 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 - Malattie allergiche. — Fasc. 9. - Malattie endocrine. — Fasc. 10. - Malattie del ricambio. — Fasc. 11. - Malattie degli organi di locomozione. — Fasc. 12. - Malattie infettive.

Prima edizione: Maggio 1956

Seconda edizione: Novembre 1963

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.

TERAPIA DELLE MALATTIE DELL'APPARATO CARDIO-VASCOLARE

AUGUSTO LATTANZI

Primario Medico Ospedali Riuniti S. Chiara di Pisa

INDICE GENERALE DEL FASCICOLO TERZO

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO	435
Terapia preventiva e etiologica	435
Terapia dello scompenso in atto	437
Mezzi per alleviare il lavoro del cuore	437
Riposo	437
Dieta	438
Sedativi	440
Ossigenoterapia	441
Diminuzione del carico circolatorio	442
Mezzi atti a controllare la ritenzione idrica. Diuretici	443
Diuretici osmotici	446
Diuretici acidificanti	447
Diuretici xantini	448
Diuretici mercuriali	449
Diuretici sulfonamidici	454
Diuretici pirimidinici	461
Diuretici triazinici	462
Antagonisti dell'aldosterone	463
Diuretici pteridinici	465
Diuretici minori	465
Mezzi atti a potenziare il lavoro del cuore	466
Cardiotonici digitalici	466
Digitale	468
Strofantio	492
Digitalici minori	496
Altri farmaci	499

Terapia dei vari quadri clinici dello scompenso cardiaco	501
In rapporto alla gravità	501
Forme lievi o iniziali	502
Forme gravi o ribelli	502
In rapporto alla concomitanza di disturbi del ritmo	503
Scompenso con fibrillazione atriale	503
Scompenso con extrasistolia ventricolare	504
Scompenso bradicardico	504
Scompenso con blocco A.V.	504
In rapporto alle cause	
Scompenso da coronariopatie (miocardioangiosclerosi scompensata) e da ipertensione arteriosa	504
Scompenso da vizi valvolari	505
Cuore polmonare cronico scompensato	505
Scompenso ipercinetico	507
 EDEMA POLMONARE ACUTO	 508
 SINDROMI DA INSUFFICIENZA CIRCOLATORIA PERIFERICA	 512
Collasso	516
Shock	517
Analettici centrali o bulbo-mesencefalici	521
Canfora	521
Pentetrazolo	522
Dietilamidi e dimetilamidi	523
Dietadione	523
Xantini (caffeine)	524
Picrotossina	524
Lobelina	524
Analettici periferici o vasali	527
 ENDOCARDITI, VIZI VALVOLARI, PERICARDITI, MIO- CARDITI	 531
Endocardite batterica acuta	531
Endocardite reumatica (v. Febbre reumatica, Fasc. II)	531
Endocardite batterica subacuta	531
Vizi valvolari acquisiti e congeniti. Malformazioni cardiache	535

Pericardite secca o fibrinosa	538
Pericardite essudativa	539
Pericardite cronica adesiva	539
Miocarditi acute e croniche	540
MALATTIE DELLE CORONARIE	541
Insufficienza coronarica cronica o cardiopatia ischemica o miocardioangiosclerosi	542
Terapia preventiva e terapia etiologica	543
Terapia fisiopatologica	544
<i>Terapia coronariodilatatrice</i>	544
Coronariodilatatori nitroderivati	547
Coronariodilatatori xantini	551
Coronariodilatatori cromonici, flavonici e seselinici	555
Coronariodilatatori isochinolinici (papaverina)	557
Coronariodilatatori di costituzione chimica varia	557
<i>Terapia « miocardiotropica »</i>	559
Miocardiotropici di natura energetica	560
Miocardiotropici di natura enzimatica	563
Miocardiotropici di natura organoestrattiva	564
Terapia chirurgica dell'insufficienza coronarica cronica	566
Angina pectoris	567
Infarto del miocardio	568
Terapia preventiva	569
Terapia dell'infarto in atto	570
Riposo	570
Terapia del dolore	571
Ossigenoterapia	572
Terapia fibrinolitica e terapia anticoagulante	572
Terapia della sindrome ipotensiva	575
Terapia cardiotonica	577
Terapia degli esiti dell'infarto	578

VIII

ARITMIE CARDIACHE	581
Tachicardia sinusale	581
Bradycardia sinusale	582
Aritmia extrasistolica ventricolare	582
Chinidina	583
Procainamide	584
Sparteina	586
Aimalina	586
Etilendiaminotetracetato sodico	587
Tachicardia parossistica	590
Aritmia totale da fibrillazione atriale	593
Aritmie per disturbi della conduzione (blocchi)	595
Distonia neurocircolatoria (e nevrosi cardiaca)	599
IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE	601
Sedativi dei centri nervosi	605
Rauwolfia	606
Barbiturici	606
Mebutamato	607
Altri sedativi	607
Inibitori del simpatico	608
Ganglioplegici	608
Simpaticolitici (alcaloidi della segale cornuta)	609
Simpaticoplegici (guanetidina)	609
Antiadrenalinici (metildopa)	609
Parasimpaticonici	610
Acetilcolina	610
Veratro	610
Miolitici vasali diretti	611
Papaverina e congeneri	611
Xantinici	611
Composti nitrici	612
Idralazina	612
Tiocianato di potassio	613

Diuretici clorotiazinici	614
Altri farmaci	615
Iodio	615
Estratti d'organo	616
Vischio, Olivo, Aglio	617
Tocoferilchinone	617
Terapia collaterale	618
Dietoterapia e regime di vita	618
Terapia chirurgica	619
IPOTENSIONE ARTERIOSA	621
ARTERIOSCLEROSI	623
Premessa	623
Terapia dietetica	628
Terapia medicamentosa	629
Terapia decolesteralizzante	630
<i>Farmaci che ostacolano l'assorbimento del colesterolo</i>	630
Sitosteroli	630
<i>Farmaci che ostacolano la sintesi endogena del colesterolo</i>	630
Acido fenilacetico e derivati	634
Estrogeni	635
<i>Farmaci che favoriscono l'eliminazione del colesterolo</i>	636
Coleretici	636
Acidi grassi poliinsaturi	637
Polisorbato 80 e estere isoamilvalerianico	638
Acido nicotinico e acido piridinacetico	639
Iodio	640
Tiroxina	640
Terapia chiarificante	640
Terapia anticoagulante e vasoprotettiva	643
Medicamenti vari (iodio, ormoni, vitamine)	644

ARTERIOPATIE OBLITERANTI PERIFERICHE	645
Terapia etiologica	646
Terapia fisiopatologica	647
Antivasospastici e vasodilatatori periferici:	647
<i>a punto d'attacco muscolare diretto:</i>	649
Papaverina e congeneri	649
Composti xantini	649
Acido nicotinico e derivati	649
Cyclandelato	650
Raubasina	651
<i>a punto d'attacco sul S.N.V.:</i>	651
Alcaloidi segale cornuta	651
Imidazolina	652
Fenossietilamina	652
Fenilalchilamina	652
Amine adrenosimili ad azione simpaticolitica (butilnorsinefrina, nilidrina, isossuprina)	652
Acetilcolina	653
<i>a meccanismo d'azione vario o non chiarito:</i>	
Istamina	654
Istidina	654
Antiistaminici	654
Sali di cobalto	654
Cortisonici e altri ormoni	655
Insulina	655
Estratti d'organo e terapia tessutale	656
Soluzione saline e terapia iodio-acidificante	657
Farmaci atti ad impedire l'estendersi del processo obliterativo (terapia anticoagulante e fibrinolitica)	659
Farmaci atti a favorire il metabolismo dei tessuti in anossia	659
Terapia chirurgica	660
Terapia fisiomeccanica e idrologica	661
Terapia sintomatica e delle complicanze	663

FLEBOTROMBOSI, FLEBITI, TROMBOFLEBITI	666
Terapia preventiva	666
Terapia della tromboflebite in atto	667
VARICI DEGLI ARTI INFERIORI	
Terapia preventiva	671
Terapia delle varici in atto	671
Terapia medicamentosa	671
Terapia fisica	672
Terapia sclerosante e terapia chirurgica	673
Terapia delle complicanze	674
ANGIONEROSI	677
Premessa	677
Morbo e fenomeno di Raynaud. Acroparestesia	678
Eritromelalgia (o m. di Weir-Mitchell). Eritrosi	679
Acrocianosi. Acroasfissia. Eritrocianosi. Livedo anularis a frigore	679
TERAPIA ANTICOAGULANTE E TERAPIA FIBRINOLITICA (con la collaborazione di G. P. Pasero)	681
Terapia anticoagulante	681
Anticoagulanti diretti. Eparina	684
Anticoagulanti indiretti o antiprotrombinici	687
Terapia fibrinolitica	694
Plasmina naturale	695
Enzimi proteolitici	696
Mezzi di attivazione endogena della fibrinolisi	696
Provocazione di shock	698
Eparina e eparinoidi	698
Indicazioni e controindicazioni cliniche della terapia anticoagulante e fibrinolitica	700

AUGUSTO LATTANZI

*TERAPIA DELLE MALATTIE
DELL'APPARATO CARDIO-VASCOLARE*

TERAPIA DELLE MALATTIE DELL'APPARATO CARDIO-VASCOLARE

SCOMPENSO CARDIACO CRONICO CONGESTIZIO

Lo *scompenso cardiaco cronico congestizio* o *scompenso cardiaco cronico totale*, cioè quella condizione morbosa nella quale il cuore non è più capace di mantenere una portata circolatoria adeguata alle necessità dell'organismo, rappresenta lo stadio finale cui possono giungere cardiopatie della più varia natura. La sua terapia è eminentemente fisiopatologica, mentre quella preventiva e etiologica hanno un'importanza di gran lunga inferiore.

TERAPIA PREVENTIVA E ETIOLOGICA

La terapia preventiva e quella etiologica dello scompenso hanno dei punti di contatto fra loro e talvolta mal si differenziano l'una dall'altra. La *terapia preventiva* va applicata ai candidati allo scompenso, che sono rappresentati dai portatori di vizi valvolari acquisiti o congeniti, dai miocardioangiosclerotici (cardiopatia ischemica), dagli ipertesi di lunga data, specialmente se si è già istituita un'ipertrofia cardiaca (cuore ipertensivo), dai portatori di affezioni morbose croniche dell'apparato respiratorio, soprattutto l'enfisema (cuore polmonare cronico), dai basedowiani (cardiopatia tireotossica), dai grandi aritmici, dai portatori di fistole artero-venose, dai nefropatici cronici (cuore renale), ecc..

La terapia preventiva consiste fondamentalmente nell'adeguare il regime di vita del paziente alla capacità funzionale del suo cuore, evitando ogni attività fisica eccessiva. La questione, tanto discussa, della digitalizzazione preventiva è ormai risolta nel senso che la digitale, somministrata in fase di compenso, non ha valore per impedire, da sola, l'insorgenza

dello scompenso; onde è inutile somministrarla in questa fase. La digitalizzazione ha, invece, una grandissima importanza se attuata precocemente, insieme con le altre misure della terapia fisiopatologica (v. fra poco). Si ritiene inoltre che una blanda digitalizzazione sia anche indicata quando il cardiopatico, in fase di compenso, debba affrontare evenienze particolarmente gravose per l'apparato cardiocircolatorio, come interventi chirurgici, il parto nella donna, oppure quando sia colpito da affezioni morbose intercorrenti, soprattutto da malattie infettive acute.

La *terapia etiologica* si può distinguere: *a)* in quella che mira a combattere la causa vera e propria, o primitiva, o originaria, dello scompenso; *b)* in quella che mira a combattere la causa ultima che ha rotto lo stato di compenso fino ad allora esistente, che è quasi sempre di natura extracardiaca.

Nel *primo caso* si può, di solito, fare ben poco, in quanto si tratta di affezioni morbose difficilmente curabili o addirittura non più suscettibili di esserlo, come i vizi valvolari stabilizzati. Comunque si curerà, se esiste, una cardiopatia reumatica o luetica in atto; si applicheranno, nei casi di cardiopatia ischemica e ipertensiva, le norme terapeutiche, rispettivamente, dell'insufficienza coronarica e dell'ipertensione arteriosa; si curerà, infine, se possibile, l'affezione polmonare o la nefropatia che hanno dato luogo, rispettivamente, al cuore polmonare e al cuore renale. La terapia etiologica ha un'importanza determinante in un particolare tipo di scompenso: lo scompenso cardiaco ipercinetico, o iperdinamico, o a portata cardiaca aumentata, precisamente quando questo è provocato da un ipertiroidismo o da una fistola artero-venosa. La normalizzazione della funzione tiroidea o la rimozione chirurgica della fistola artero-venosa serve in questi casi a fare regredire rapidamente e definitivamente il quadro dello scompenso.

Nel *secondo caso*, per combattere la causa ultima che ha rotto lo stato di compenso, è necessario, innanzitutto, che questa causa sia individuabile e, in secondo luogo, che sia rimovibile o curabile. Alcune volte si tratta delle cause già ricordate a proposito della terapia preventiva: attività fisica del pa-

ziente inadeguata alla capacità funzionale del suo cuore, episodi morbosi acuti, soprattutto se interessanti l'apparato respiratorio, particolari evenienze patologiche (un intervento chirurgico) o fisiologiche (il parto nella donna), ecc.. Ma sovente non è possibile stabilire quale è la causa ultima che ha determinato l'insorgenza dello stato di scompenso; in questi casi è ovvio che non si può mettere in atto alcuna terapia etiologica.

TERAPIA DELLO SCOMPENSO IN ATTO

La terapia dello scompenso in atto si basa su tre criteri fondamentali: 1) alleviamento del lavoro che deve sostenere il cuore; 2) controllo della ritenzione idrica; 3) potenziamento dell'attività cardiaca.

Il *primo scopo* si ottiene, innanzitutto, con il *riposo* e, in secondo luogo, con la *dieta*, con i *sedativi*, con la *diminuzione meccanica del carico circolatorio* (evacuazione di versamenti, salasso, sanguisugio) e con l'*ossigenoterapia*.

Il *secondo scopo* si ottiene ancora con la *dieta*, ma soprattutto con i *diuretici*.

Il *terzo scopo* (che consegue a due meccanismi d'azione fondamentali: l'aumento dell'energia contrattile del cuore e il suo maggiore riempimento diastolico) si ottiene con la *digitale*, che è il farmaco basilare dello scompenso in atto, nonché con gli *altri cardiotonici maggiori e minori*, con gli *analettici*, con i *coronariodilatatori*, con i *farmaci che si ritengono favorire il metabolismo cardiaco* (ATP, inosina, estratti di cuore e di altri organi, citocromo, enzimi, ecc.) e ancora con l'*ossigenoterapia*.

Mezzi atti ad alleviare il lavoro del cuore

Riposo. — Il primo provvedimento da prendere nello scompenso cardiaco è quello di mettere il paziente a riposo. Questo provvedimento ha un'importanza grandissima in tutti i ca-

si e, quelli piú lievi, è non di rado sufficiente, da solo, a ripristinare il compenso. Il riposo deve essere assoluto, dovendo il paziente rimanere sempre in letto e avendo a questo riguardo molta importanza anche la posizione assunta dal paziente; il piú delle volte, piú che la posizione supina, è utile quella semiortopnoica che favorisce il ritorno del sangue al cuore. Sotto questo punto di vista, in certi casi, può essere piú utile il riposo in poltrona che non quello in letto. Nei casi gravi il paziente non deve essere fatto scendere dal letto neanche per soddisfare i propri bisogni, e, se questo è proprio necessario, deve venire opportunamente sorretto e aiutato in tutti i suoi movimenti. Con il riposo si ottengono i seguenti vantaggi: *a*) migliora la circolazione del rene e quindi anche la funzione dell'organo (è nota la fondamentale importanza che ha il rene nella patogenesi dell'edema cardiaco); *b*) diminuisce la pressione arteriosa e, di conseguenza, anche il lavoro del cuore; *c*) diminuisce la frequenza cardiaca, onde si ha un maggiore riempimento diastolico; *d*) diminuisce la pressione venosa e la congestione polmonare; la diminuzione della dispnea che ne consegue fa diminuire il lavoro dei muscoli respiratori e, di conseguenza, anche il fabbisogno di O_2 , avendosi in ultima analisi una diminuzione del lavoro richiesto al cuore.

Gli svantaggi del riposo assoluto (ipostasi polmonare con possibile insorgenza di fenomeni broncopneumonici acuti, piú facile insorgenza di tromboflebiti degli arti inferiori) possono essere in parte evitati facendo ogni tanto cambiare posizione al paziente e non prolungando eccessivamente, oltre il necessario, il riposo assoluto a letto.

Dieta. — I criteri fondamentali su cui deve essere improntata la dieta nello scompenso cardiaco sono di essere ipocalorica (cioè di contenere un numero di calorie addirittura inferiore a quello necessario per soddisfare il Metabolismo Basale del paziente) e di avere uno scarsissimo contenuto di NaCl. Inoltre deve essere formata da alimenti facilmente digeribili.

Nei casi piú gravi di scompenso deve essere addirittura abolito ogni apporto alimentare ed essere consentita la sola in-

gestione di acqua. Questa limitazione può essere mantenuta per alcuni giorni, ma di solito non va protratta oltre i 5-6 giorni.

Quando non si possa o non si voglia ricorrere a questa limitazione estrema, si può fare uso di diete particolari, tutte più o meno fortemente ipocaloriche e a basso contenuto cloruro-sodico, fra le quali ricordiamo:

a) *Dieta di Karell*: è composta di *solo latte* nella quantità di cc 800-1000 nelle 24 ore. Ha un valore calorico, rispettivamente, di 550 o 700 calorie e contiene g 1,1-1,6 di NaCl. La *dieta di Karell allargata* consiste nell'aggiunta al latte di *frutta o verdura*, in quantità più o meno rilevante.

b) *Dieta di Salomon*: consiste nella somministrazione di 1 Kg di *patate*. Ha un valore calorico di 900 calorie e contiene g 0,30 di NaCl. Una variante di questa dieta è la somministrazione di 1 Kg di banane anziché di patate: il valore calorico rimane lo stesso, ma il contenuto di NaCl sale a g 1,3.

c) *Dieta di Jagic*: consiste nella somministrazione di Kg 1,5 di *mele* cotte in acqua e *zucchero* (a volontà). Il valore calorico delle sole mele è di 600-700 calorie, che naturalmente sale più o meno a seconda della quantità di zucchero aggiunto. Il contenuto di NaCl è di g 0,75.

d) *Dieta di Kempner*: consiste nella somministrazione di g 200-300 di *riso* bollito in acqua senza sale e senza condimenti, di Kg 2 di *frutta*, di g 500 di *succo di frutta* e di *zucchero*. Il valore calorico di questa dieta è di oltre 2000 calorie e il suo contenuto in NaCl di g 1.

Quando lo scompenso accenna a regredire, si può passare a diete più varie e con un maggior numero di calorie; ma queste ultime non debbono mai superare, in linea di massima, quelle strettamente necessarie al paziente, le quali, se il paziente sta in riposo quasi assoluto, sono circa 35 per ogni Kg di peso corporeo. Se il paziente, ad esempio, pesa 60 Kg, la sua dieta deve fornire 2100 calorie.

Una volta ridotto al minimo l'apporto di sodio, non è necessario ricorrere a restrizioni dell'apporto idrico eccessivamente severe, così come si usava un tempo; anzi è bene che l'introduzione di acqua sia adeguata ai bisogni dell'organismo, tenendo anche presente che un'appropriata quantità di liquidi

favorisce la diuresi; d'altronde la diminuzione dell'apporto di NaCl diminuisce in sé stesso il senso di sete del paziente. Secondo Friedberg il massimo dell'eliminazione di Na e di liquidi si ha quando l'introduzione di acqua è compresa fra 2-3 lt al giorno e quella di NaCl al di sotto di g 1 al giorno.

Terapia sedativa. — La terapia sedativo dello scompenso cardiaco deve essere intesa sia nel comune senso di *terapia sedativa psichica* (che ha una grandissima importanza, essendo noto con quale frequenza gli scompensati sono in preda ad uno stato piú o meno intenso di eretismo psichico), sia nel senso di una terapia atta a *ridurre al minimo l'attività metabolica delle cellule*. In tal modo si ha indirettamente una diminuzione del lavoro richiesto al cuore.

Innanzitutto è utile che il paziente possa dormire e a tale scopo è ottima la somministrazione nelle ore serotine dei comuni *ipnotici barbiturici* o degli *altri ipnotici sintetici* di varia costituzione chimica.

Come terapia sedativa di fondo si può fare uso dei sedativi classici, ad azione piú o meno blanda, come i *bromuri*, la *valeriana*, la *passiflora*, il *biancospino*, il *craetegus*, ecc..

Se lo stato di eccitazione e di ansia in cui si trova il cardiaco è intenso e dura da molto tempo, si può senz'altro ricorrere, qualora non esistano controindicazioni (rappresentate da complicanze polmonari o da uno scompenso che sia sostenuto da un cuore polmonare), alla *morfina* o ai suoi *sucedanei*, che talvolta hanno un'importanza decisiva sulla risoluzione di preoccupanti casi di scompenso. Quindi nei casi di scompenso grave, con intenso stato di eccitazione del paziente, si ricorra pure, senza timore, alla morfina.

Per quanto riguarda l'uso dei *moderni psicofarmaci depressori* (neuroplegici e tranquillanti; v. pagg. 407 e segg. del Fasc. 2) è da ricordare che essi non agiscono sulla corteccia, ma sulla sostanza reticolare bulbo-mesencefalica, la quale, come è noto, rappresenta un centro di integrazione, di coordinamento e di associazione fra vita somatica, vita vegetativa e vita psichica; tale centro, oltre che controllare alcune attività specifiche di que-

ste tre sfere, può anche deprimerne o esaltarne l'attività globale; onde i psicofarmaci depressori non vanno considerati solo come dei sedativi dell'attività psichica e di relazione, ma anche dell'attività vegetativa dell'organismo.

Allo scopo di ridurre il consumo di O_2 dei tessuti e quindi di alleviare il lavoro del cuore, è stato proposto in passato, come mezzo terapeutico sistematico dello scompenso, di combattere l'attività della tiroide. Vennero proposti all'uopo interventi di tiroidectomia piú o meno estesa, la somministrazione di antitiroidei di sintesi, e, piú recentemente, quella di radioiodio. Ma la riduzione dell'attività tiroidea, come terapia dello scompenso, è utile solo quando la causa di questo è una cardiopatia tireotossica; in questo caso la terapia antitiroidea assume il carattere di terapia etiologica, essendo capace, da sola, di fare regredire lo scompenso e costituendo la sola terapia di questo. In tutti gli altri casi di scompenso, nei quali la funzione tiroidea è normale, è dimostrato sicuramente, oramai, che nessuna efficacia hanno gli antitiroidei, la tiroidotomia o il radioiodio.

Ossigenoterapia. — L'*ossigenoterapia* non deve essere considerata piú (come ritengono i profani) un mezzo terapeutico dei casi disperati o dei momenti oramai estremi del cardiopatico, ma un mezzo terapeutico come ogni altro, da mettere in atto in certe fasi e in certi quadri di scompenso. L'*ossigenoterapia* ha lo scopo di attenuare l'ipossia tessutale, ma nel contempo, facilitando l'ossigenazione del sangue, di provocare una diminuzione del lavoro del cuore. Essa è indicata soprattutto nello scompenso dove esista una compromissione polmonare: sia che quest'ultima concomiti casualmente allo scompenso (scompenso complicato da polmoniti o da broncopolmoniti, da bronchiti croniche, da enfisema polmonare, da infarto polmonare, ecc.), sia che sia essa la causa dello scompenso (cuore polmonare cronico scompensato).

Le indicazioni della *ossigenoterapia* sono contrastanti con quelle della morfina: in generale, dove è indicata la prima è controindicata la seconda e viceversa.

Per la tecnica della somministrazione dell'O₂ si veda a pag. 103 del Fasc. I. Qui ricordiamo che, se si dispone di una tenda ad ossigeno che eroghi anche CO₂, l'applicazione dell'ossigenoterapia può essere protratta ininterrottamente anche per più giorni; se, invece, si dispone di una semplice bombola che eroghi solo O₂ è bene interrompere ogni tanto la somministrazione (ad esempio mezz'ora ogni 2-3 ore) per non fare sí che la relativa scarsità della concentrazione del CO₂ diminuisca l'eccitabilità del centro del respiro.

Diminuzione del carico circolatorio. — La diminuzione del carico circolatorio si ottiene con vari mezzi: evacuazione meccanica dei versamenti trasudatizi nelle sierose e, in qualche caso, degli edemi, salasso, sanguisugio, potendo anche l'attivazione della diuresi venire considerata un mezzo per alleviare il carico circolatorio. Con questi mezzi si determina o una diminuzione della congestione venosa o si eliminano masse di liquido ristagnante che costituiscono un grave impedimento al circolo; *la loro esecuzione*, la cui opportunità ed utilità deve essere vagliata caso per caso, *ha sovente una importanza decisiva nella riuscita della terapia dello scompenso.*

Evacuazione dei versamenti trasudatizi e degli edemi. È buona regola far precedere l'evacuazione dei versamenti trasudatizi nelle sierose pleuriche o in quella peritoneale all'inizio della terapia cardiotonica o per lo meno dare inizio contemporaneo alle due pratiche terapeutiche, dato che la cura medicamentosa risulta più efficace quando il lavoro del cuore è minore. Per quanto riguarda i versamenti pleurici si tenga presente che nei cardiopatici essi sono di solito più cospicui di quanto non si deduca dal reperto fisico, sembrando sovente quest'ultimo rilevare l'esistenza di un versamento solo modesto, che invece la toracentesi dimostra essere di 1-2 litri e anche più.

Dove sono molto cospicui, può essere utile procedere all'allontanamento meccanico degli edemi degli arti inferiori mediante infissione nel sottocutaneo degli *aghi di Southey*. Questi aghi, che preferibilmente devono essere d'argento per evi-

tarne l'ossidazione, sono lunghi 6-7 cm, piuttosto spessi e muniti di alcuni fori laterali nel loro terzo distale; essi si infingono obliquamente nel sottocutaneo, osservando la piú scrupolosa asepsi (pericolo di erisipela!), e vi si lasciano per alcune ore finché non è defluita attraverso di essi, gocciolando piú o meno rapidamente, una notevole quantità del liquido di edema.

Salasso e sanguisugio. Il *salasso* provoca una rapida diminuzione della massa sanguigna circolante e della pressione venosa, un aumento della velocità di circolo, una lieve attivazione della diuresi. Esso è indicato soprattutto nei casi gravi di scompenso destro congestizio, nonché, come è noto, nell'edema polmonare acuto. La quantità di sangue che di solito si sottrae è di 400-500 cc.

Il *sanguisugio*, nello scompenso cardiaco, si mette in atto solo quando è presente una cospicua epatomegalia congestizia, applicando le sanguisughe, in numero di 6-8, o anche piú, sulla regione epatica.

Mezzi atti a controllare la ritenzione idrica. Diuretici

Mentre, da una parte, l'attivazione della diuresi per mezzo dei diuretici rappresenta un notevole contributo alla ripresa dell'energia cardiaca, in quanto contribuisce a diminuire il carico circolatorio, dall'altra la ripresa stessa dell'energia del cuore è capace, di per sé, di fare aumentare la diuresi. Viceversa, quando si stabilisce lo scompenso, l'insufficienza cardiaca provoca, attraverso vari meccanismi (rallentamento della circolazione renale, cui consegue, una diminuzione del filtrato glomerulare; maggiore secrezione dell'aldosterone, cui consegue un maggior riassorbimento del sodio a livello dei tubuli renali, ecc.), una ritenzione idrica e questa, a sua volta, aggrava l'insufficienza cardiaca, formandosi così un circolo vizioso. Nella terapia dello scompenso si deve quindi agire in due sensi: sia attivando la diuresi, sia potenziando l'attività cardiaca. In linea generale è bene procedere alla somministrazione di diu-

retici solo un giorno o due dopo l'inizio della terapia cardiotonica, quando comincia a manifestarsi una ripresa dell'energia cardiaca; solo in questo caso i diuretici possono esplicare in pieno la loro azione. Inoltre, prima di dare inizio alla terapia diuretica, è bene procedere alla rimozione dei versamenti trasudatizi e degli edemi, quando questi siano cospicui (v. quanto si è detto poco fa).

La classificazione piú razionale dei diuretici sarebbe quella basata sul loro meccanismo d'azione, ma poiché questo non è conosciuto per tutti, ne proponiamo una (che del resto è quella oramai adottata universalmente, almeno nelle sue grandi linee) basata solo in parte sul meccanismo d'azione e per il resto sulla costituzione chimica. In questa classificazione citeremo tutti i diuretici, ma, nella successiva descrizione, ci soffermeremo solo su quelli che si adoperano in pratica, perché i piú attivi e i piú maneggevoli.

Classificazione dei diuretici

Diuretici osmotici	<i>cloruro, nitrato e acetato K, urea, zuccheri (glucosio); alcoli polivalenti superiori (sorbitolo, mannitolo)</i>
Diuretici acidificanti	<i>cloruro e nitrato NH₄, cloruro Ca</i>
Diuretici xantinici	<i>teofillina e derivati, teobromina e derivati, caffeina</i>
Diuretici mercuriali	<i>mersalile (Salyrgan Hoechst)</i> <i>mercuredamide (Neptale e Teoneptale Farmitalia)</i> <i>mercurofillina (Novurit Chinoïn, Mercuzantin, var. Tachidrolo Erba)</i> <i>cloromerodrina (Mercuroxyl Intra, Neo-Hydrin La-keside Malesci, Mercloran Parke Davis)</i> <i>mercumatilina (Cumertilin Endo)</i> <i>mercuristalimide (Poliurene Lepetit)</i> <i>mercurinicotile (Esidron Ciba)</i> <i>mercaptomerina (Thyomerin Wyeth)</i>

Diuretici sulfamidici

ACETAZOLAMIDICI :

acetazolamide (Diamox *Lederle*, Diuriwas *Wassermann*, ecc.)

SULFAMILBENZOTIODIAZINCI :

clorotiazide (Chlotride *Merck*, Flumen *Serono*, *Niagar Simes*, *Minzil Valeas*, Cloruril *Farmacosmici*, Clorazide *Pierrel*, ecc.)

idroclorotiazide (*Esidrex Ciba*, Neo-Flumen *Serono*, Idroclorazide *Pierrel*, Idrocloruril *Farmacosmici*, Neo-*Minzil Valeas*)

idrobentiazide (*Renese Pfizer*)

triclormetiazide (Triflumen *Serono*, Fluitran *Schering*, *Esmarin Merck*)

ciclopentiazide (*Navidrex Ciba*)

tiobutazide (contenuta nel *Modenol Böhringer*)

idroflumetazide (Diuretico *Roberts*, *Naclex Glaxo*, *Idrenox*)

benzidrofumetazide (*Poliuron Lepetit*, Sodiuretic *Squibb*, Neo *Naclex Glaxo*)

DISULFAMILTOLUENICI :

clorodisulfamiltoluene (*Desamide Malesci*)

SULFAMILISOINDOLINICI :

clortalidone (*Igroton Geigy*)

Diuretici pirimidinici (o aminouracilici) *aminometradina* (*Mictine*)
aminoisometradina

Diuretici triazinici *formoguanamina* (*Iperdiurin Reiner*, *Neodiuril Stholl*)
clorazanile (*Daquin*)
amanozine

Diuretici spirolatttonici *aldactone* (*Aldactone Searle Lepetit*)

Diuretici minori (o sostanze per le quali l'azione diuretica è un'azione collaterale o che sono indicate solo in particolari condizioni morbose): *glucosidi digitalici*, *ormone tiroideo*, *Doca*

Prima di passare ad illustrare il meccanismo di azione dei vari diuretici è bene ricordare che, nel suo fondamento essenziale, *l'azione comune di tutti i diuretici è quella di incrementare, in varia misura a seconda del tipo dei diuretici, l'eliminazione di alcuni ioni presenti nell'ultrafiltrato: il Na^+ , il Cl^- , il HCO_3^- , alla quale fa seguito passivamente quella dell'acqua.* Fanno sola eccezione i diuretici osmotici che si comportano essi stessi come trascinatori di acqua.

Diuretici osmotici

I *diuretici osmotici* sono rappresentati da alcune sostanze che hanno *due requisiti*: di essere osmoticamente attive, cioè dotate della proprietà di trattenere obbligatoriamente con sé una quantità d'acqua più o meno notevole, e di filtrare completamente attraverso il glomerulo senza venire affatto riassorbite dal tubulo; ne consegue che esse vengono completamente eliminate e, insieme con esse, anche la notevole quantità di acqua che obbligatoriamente trattengono.

I diuretici osmotici possono distinguersi in quelli elettrolitici, rappresentati da vari *sali di potassio*, che, in ordine decrescente di attività, sono: *nitrate, cloruro, bicarbonato, acetato e citrato*, e in quelli non elettrolitici, rappresentati dall'*urea*, da alcuni zuccheri, fra cui soprattutto il *glucosio*, e da alcuni alcoli polivalenti superiori, come il *sorbitolo* e il *manitolo*.

I *sali K* si somministrano per bocca e le dosi, per il nitrate e il bicarbonato di K, sono di g 2-5 al giorno, per il cloruro e per il citrato di g 4-8 al giorno e per l'acetato di g 6-12 al giorno, suddivisi in tante dosi singole minori.

Anche l'*urea* si somministra per bocca e la sua dose è di g 10-20 al giorno.

Il *glucosio* si somministra per via endovenosa, sotto forma di una soluzione ipertonica al 40%, nella quantità di cc 50-100 al giorno.

Il *sorbitolo* e il *mannitolo* si somministrano con le stesse modalità e alle stesse dosi del glucosio.

I diuretici osmotici hanno un'importanza piú che altro teorica, perché in pratica vengono adoperati solo in casi eccezionali, come quelli, ad esempio, di insensibilità a tutti gli altri diuretici.

Diuretici acidificanti

I *diuretici acidificanti* sono rappresentati dal *cloruro* e dal *nitrato di ammonio* e dal *cloruro di calcio*. In pratica si adopera solo il *cloruro di ammonio*, alla dose di g 3-6 al giorno per via orale, quasi sempre in associazione con i diuretici mercuriali, secondo la tecnica che descriveremo fra poco.

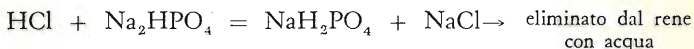
Il meccanismo d'azione dei diuretici acidificanti è legato alla loro proprietà di provocare acidosi ed è in parte extrarenale e in parte renale. Nel primo caso l'acidosi provoca una disimbibizione delle proteine tessutali, cui consegue notevole immissione di acqua in circolo e da questo, a sua volta, aumento della diuresi. Nel secondo caso l'acidosi inibirebbe i sistemi enzimatici deputati al riassorbimento tubulare del sodio, e, di conseguenza, anche a quello dell'acqua.

Da notare (e vedremo ripetersi il fenomeno anche con altri diuretici) che i diuretici acidificanti si dimostrano attivi solo nei primi giorni della loro somministrazione, precisamente finché non entra in azione un meccanismo compensatorio dell'acidosi, che consiste in un aumento di produzione di ammoniaca da parte delle cellule tubulari, che fa sí che l'ione NH_4 si sostituisce al Na; onde questo ultimo riprende ad essere riassorbito come di norma, insieme con l'acqua, e l'azione diuretica cessa.

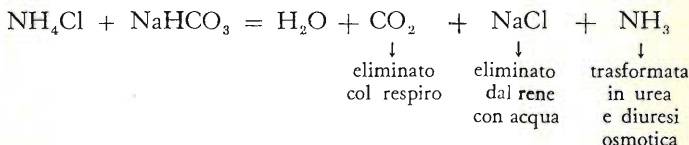
I diuretici acidificanti potenziano singolarmente l'azione dei diuretici mercuriali tanto che, nella pratica, la loro somministrazione viene sempre associata con quella di questi ultimi secondo le seguenti modalità. Si somministra il diuretico acidificante (che, come si è già detto, è quasi sempre il cloruro

di ammonio) alla dose di g. 3-6 al giorno per bocca e dopo 4-5 giorni di questa terapia si somministra quello mercuriale. Nel giorno in cui quest'ultimo viene somministrato e in quello successivo si sospende la somministrazione del diuretico acidificante. Poi si riprende il ciclo.

Nel caso particolare del cloruro d'ammonio, il meccanismo d'azione si estrinseccherebbe attraverso le *due seguenti vie*. Attraverso la *prima via* il NH_4Cl si scinde in NH_3 e in HCl . L' NH_3 si trasforma in urea e dà luogo a diuresi osmotica. L' HCl si scinde in H e in Cl : l'ione H reagisce con il fosfato basico di Na , trasformandolo in fosfato acido e liberando Na ; quest'ultimo reagisce con il Cl rimasto per formare NaCl , che viene eliminato insieme con acqua. Questa reazione, per semplicità, si può scrivere anche nel seguente modo:



Attraverso la *seconda via* il cloruro d'ammonio reagisce con i bicarbonati dando luogo ad anidride carbonica, che viene eliminata con il respiro, a cloruro di sodio, che viene eliminato dal rene insieme con molta acqua, e ad ammoniaca, che, trasformandosi ancora in urea, dà luogo a diuresi osmotica. La reazione è la seguente:



Diuretici xantini

Le *purine*, come è noto, sono composti formati dall'unione dell'anello pirimidinico con quello imidazolico; le *xantine* sono purine ossidate, cioè purine nelle quali alcuni atomi di H sono stati sostituiti con atomi di O , con conseguente scomparsa dei corrispondenti doppi legami.

I diuretici xantini sono rappresentati dalla *teofillina* (1,1-dimetilxantina), dalla *teobromina* (3,7-dimetilxantina) e dalla *caffèina* (1,3,7-trimetilxantina).

Alla teofillina spetta l'azione diuretica di maggiore intensità, ma alla teobromina quella di maggiore durata; la caffèina ha un'azione diuretica meno intensa e meno duratura delle altre due.

In pratica, le xantine vengono poco usate come diuretici, mentre trovano larga applicazione in altri campi terapeutici. L'unica che ancora è qualche volta usata come diuretico è la *teobromina*, che si dà quasi sempre associata o con il salicilato di sodio (diuretina), o con il salicilato di calcio (calcio-diuretina), o con l'acetato di sodio (agurina).

In tutti e tre i casi la dose è sempre di aa cg 30-50, più volte al giorno. Per quanto riguarda la teofillina è da notare che essa, più che usarsi da sola, viene associata ai diuretici mercuriali (con i quali forma un composto equimolecolare), perché esiste un sinergismo di potenziamento fra i due diuretici.

Il *meccanismo d'azione* dei diuretici xantini sarebbe dovuto, in parte, all'aumento della portata circolatoria renale (estrinsecantesi, a sua volta, sia attraverso un'azione vasodilatatrice sui vasi glomerulari e tubulari renali, sia attraverso un aumento della gettata cardiaca) e in parte ad un'azione diretta di inibizione, peraltro non ancora chiarita, sui sistemi enzimatici tubulari deputati al riassorbimento del sodio e dell'acqua.

I diuretici xantini, così come quelli mercuriali, provocano un'eliminazione del Cl maggiore di quella del Na e un'eliminazione di entrambi questi elettroliti, nonché di K, di Ca e di urea, maggiore di quella dell'acqua; onde il peso specifico dell'urina aumenta.

Diuretici mercuriali

L'azione diuretica dei *composti mercuriali* fu scoperta casualmente nel 1919 da Vogl, clinico viennese, che la notò in una luetica in trattamento con Novasurol. Da allora è stato sintetizzato un grande numero di composti mercuriali organici, dotati

di azione diuretica, che si è cercato di rendere il piú tollerati e il meno tossici possibili.

Prima di descrivere i diuretici mercuriali desideriamo sottolineare che la loro importanza non è stata affatto diminuita — come si sarebbe portati a credere — dai diuretici sulfonamidici. Questi ultimi hanno reso superata solo la terapia diuretica mercuriale orale, ma quella parenterale, soprattutto quella per via endovenosa, conserva tutta la sua importanza, come la terapia diuretica piú potente di cui tuttora si dispone.

Dal punto di vista chimico i diuretici mercuriali hanno una formula di struttura che si può definire mercuripropilica, ad eccezione della mercaptomerina (v. formula), nella quale fra il C_2 e il C_3 della catena propilica è inserito un atomo di S, cui è legato il mercurio (gruppo tio-mercurico o mercapto-mercurico). Tutti i diuretici mercuriali, ad eccezione (anche in questo caso) della mercaptomerina, sono uniti equimolecolarmente con una molecola di teofillina, la quale ha la proprietà di abbassare l'elevato pH dei composti, nonché quella, peraltro non dimostrata, di aumentare la loro concentrazione nel rene. Nei composti mercurio-teofillinici il contenuto di Hg-ioni è di circa un terzo del composto; nella mercaptomerina è di oltre la metà.

I diuretici mercuriali sono tutti dei composti organici complessi e la loro azione sarebbe dovuta alla molecola organometallica in toto e non alla liberazione di ioni mercurici (quest'ultima, oltre tutto, non potrebbe avere luogo, dato che questi composti sono assolutamente incapaci di ionizzarsi).

Qui di seguito elenchiamo i piú importanti diuretici mercuriali, indicandoli con il loro nome convenzionale e ponendo accanto a ciascuno i corrispondenti preparati del commercio:

Mersalile (Salyrgan *Hoechst*)

Mercuderamide (Neptale e Teoneptale *Farmitalia*)

Mercurofillina (Novurit *Chinoin*, Mercuzantin; var. Tachidrolo *Erba*)

Cloromerodrina (Mercuroxyl *Intra*, Neohydrin *Lakeside-Malesci*, Mercloran *Parke Davis*)

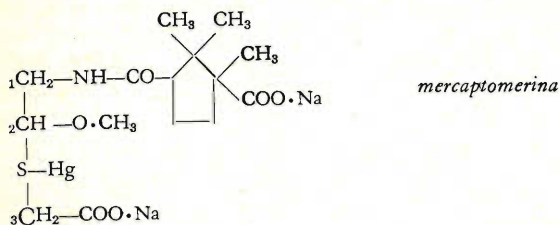
Mercumatilina (Cumertilin *Endo*)

Mercuristalimide (Poliurene *Lepetit*)

Mercurinicotile (Esidron *Ciba*)

Mercaptomerina (Thiomerin *Wyeth*)

Delle formule chimiche di questi composti riportiamo solo quella della mercaptomerina, dato che quest'ultima, per i suoi pregi di efficacia e di tollerabilità, è il diuretico mercuriale attualmente piú adoperato.



La dose singola da somministrarsi e.v. o i.m. di un diuretico mercuriale è in media di mg 150, che si intendono riferiti a tutto il composto mercuriale, compresa la teofillina quando questa è presente, e non all'Hg-ione; ed è proprio questo il contenuto medio delle fiale dei preparati del commercio, naturalmente con variazioni in piú o meno, talora anche notevoli, da un preparato all'altro. Per bocca, invece, la dose singola, riferita alla cloromerodrina, è di mg 18.3 (cioè il contenuto di una compressa dei preparati del commercio), piú volte al giorno.

Il *meccanismo d'azione* dei diuretici mercuriali, pur non essendo stato ancora chiarito con precisione, consisterebbe in una inibizione del riassorbimento del cloro e del sodio, la quale, essendo piú spiccata nei riguardi del primo, dà luogo facilmente a una alcalosi ipocloremica; a sua volta, l'inibizione del riassorbimento dei suddetti elettroliti sarebbe legata al blocco dei gruppi tiolici di alcuni enzimi contenuti nei tubuli renali (ad es. la succino-deidrogenasi), necessari per questo riassorbimento.

Oltre all'azione diretta sul riassorbimento tubulare, i diuretici mercuriali ne avrebbero anche una extrarenale, consistente nella disimbizione delle proteine tessutali, cui consegue aumento dell'idremia, diminuzione della pressione colloidomotica plasmatica e, come conseguenza di questi due ultimi fenomeni, aumento della filtrazione glomerulare. Ma il meccanismo d'azio-

ne extrarenale, oltre a non essere sicuramente dimostrato, avrebbe anche un'importanza di gran lunga inferiore rispetto al primo.

L'azione diuretica dei mercuriali cessa non solo quando non vi è piú disponibilità di acqua da eliminare nell'organismo, ma anche quando, pur essendoci ancora disponibilità di acqua, si stabilisce l'alcalosi ipocloremica. In questo caso, la somministrazione di acidificanti riesce a ripristinare l'efficacia della terapia mercuriale. A proposito dei diuretici acidificanti, abbiamo già descritto quale è la tecnica della terapia associata mercuriali-acidificanti (v. pag. 447).

La *via di somministrazione* per la quale i diuretici mercuriali si dimostrano piú efficaci è quella *endovenosa*, potendosi adoperare, quando non vi sia un edema diffuso dei tessuti (che interessi anche le masse muscolari delle regioni glutee), anche quella intramuscolare. La via sottocutanea può provocare reazioni locali e quella rettale (del resto poco usata), oltre a consentire solo un assorbimento incostante e limitato del farmaco, può dare luogo anch'essa a reazioni locali.

Un cenno a parte merita la via orale, verso la quale, alcuni anni fa, prima dell'introduzione in terapia dei diuretici sulfonamidici, si era rivolta l'attenzione dei farmacologi, nell'intento, dettato quasi esclusivamente da finalità pratiche, di trovare dei composti mercuriali la cui somministrazione orale avesse un'efficacia pari a quella della via parenterale. L'introduzione in terapia dei diuretici sulfonamidici ha troncato sul nascere le ricerche in questo senso, perché i diuretici sulfonamidici somministrati per via orale si sono dimostrati di gran lunga superiori, sia come attività sia come assenza di effetti secondari, ai diuretici mercuriali. Comunque, per completezza, ricordiamo che alcuni dei diuretici mercuriali si possono somministrare per via orale, come il *mersalile*, la *mercumatilina* e la *cloromerodina*. In pratica, solo quest'ultimo dà buoni risultati; ma, ciononostante, esso non viene oramai piú usato.

Indicazioni, controindicazioni e inconvenienti della terapia diuretica con mercuriali. — I diuretici mercuriali sono indicati fondamentalmente negli edemi da scompenso cardiaco (in asso-

da 50 anni
nel campo degli

emostatici

sempre al giorno nei presidi
per una emostasi efficace

Zimema

emostatico fisiologico

Scatole di 6 fiale di cc 1,5; scatole di 4 fiale di cc 3; scatole di 3 fiale di cc 5.

Zimema K

fattore opoterapico e vitaminico della coagulazione del sangue

Scatole di 4 fiale di 2 cc con 20 mg di vit. K - Scatole di 3 fiale di 5 cc con 50 mg di vit. K.

Zimospuma

spugna di fibrina riassorbibile per l'emostasi locale

Scatola contenente 1 tampone di ZIMOSPUMA 6x6x2. 1 tubo contenente 2 blocchetti 4x2x1. - 1 tubo contenente 2 tamponi spugna di fibrina 2x1x1. - Scatole con 10 tubetti contenenti 2 cubi di spugna di fibrina (uso odontoiatrico).

Zimotrombina

il più potente emostatico per uso topico e per uso orale

Uso topico: flacone da 1000 U.T.
Uso orale: flacone con 2500 U.T. di Zimotrombina + tampone fosfatico.

ammesso all' I.N.A.M.

**influenza
riniti
spasmi
dolori**



BALPIREN

papaverina

confetti - supposte

LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO V. BALDACCI - PISA

ciazione, naturalmente, con la terapia cardiotonica), ma talvolta vengono adoperati anche nella terapia della cirrosi epatica (dove, peraltro, hanno le limitazioni e gli svantaggi di ogni terapia diuretica). Essi rappresentano tuttora i diuretici piú potenti, ai quali è necessario ricorrere nei casi di scompenso cardiaco con grave ritenzione idrica. In questi casi essi danno risultati di solito superiori a quelli che si ottengono con ogni altro tipo di diuretici, compresi i clorotiazinici; ma si deve avere l'avvertenza di condurre la terapia con dosi appropriate (anche maggiori, se è necessario, di quelle abituali: ad es. 1 fiale e $\frac{1}{2}$ o anche 2 fiale di comuni preparati del commercio o 3-4 cc dei preparati in flac. iniett.), di eseguire le iniezioni a distanze regolari senza interruzioni, di somministrare negli intervalli fra queste il cloruro di ammonio, secondo le modalità descritte a pag. 447, e di proseguire la terapia per periodi anche lunghi o lunghissimi (da molti studiosi sono riferiti casi di cardiopatici scompensati che hanno ricevuto decine e talora anche centinaia di iniezioni di diuretici mercuriali prima di ottenere la scomparsa degli edemi), e soprattutto di condurre contemporaneamente con la terapia diuretica anche la terapia cardiotonica con digitale o con i suoi congeneri.

La principale *controindicazione* ai diuretici mercuriali sono le nefropatie. Ma la presenza di una modica albuminuria o di una microematuria o di un modico grado di iperazotemia non devono necessariamente proibire l'uso dei mercuriali, perché queste alterazioni possono essere dovute allo scompenso in sé stesso (rene da stasi) e non ad una vera e propria nefropatia ed anzi il piú delle volte migliorano o addirittura scompaiono quando, in seguito alla somministrazione dei mercuriali, insieme a quella degli altri presidi terapeutici, migliorano le condizioni circolatorie.

Quando, invece, si ha ragione di ritenere che esista una vera e propria nefropatia (come può essere dimostrato, oltre che dal notevole grado dell'albuminuria, dell'ematuria e dell'iperazotemia, anche da un peso specifico basso, mentre nel rene da stasi quest'ultimo è abitualmente alto), allora i diuretici mercuriali sono controindicati, perché essi possono aumentare l'ema-

turia o causare anuria, con la conseguente comparsa di una sindrome uremica.

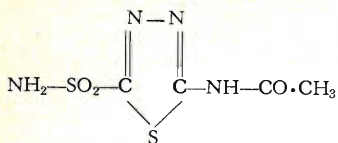
Un'altra controindicazione dei mercuriali è rappresentata dalla colite, dato che il colon è uno dei loro emuntori.

Gli *inconvenienti* della terapia mercuriale, oltre ad alcune reazioni immediate che talora (ma assai raramente) possono verificarsi, come vertigini passeggere, oppressione retrosternale, brivido, febbre, nausea, ecc., sono rappresentate da un'eccessiva perdita di acqua e sali, che deve essere sempre tenuta presente, ma che, peraltro, si può facilmente correggere, e dal fenomeno della cosiddetta «ridigitalizzazione», consistente nel fatto che in seguito alla rapida diuresi provocata dai mercuriali, si ha il rientro nel torrente circolatorio di una notevole quantità di liquido interstiziale e con esso di quella parte di digitale che vi si trovava trattenuta, con conseguenti fenomeni di iperdosaggio digitalico. Comunque, questo fenomeno, anche quando si verifica, non assume carattere di gravità ed è transitorio.

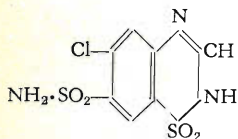
Diuretici sulfonamidici

Si denominano *diuretici sulfonamidici*, o *sulfonamidici ad azione diuretica*, alcuni composti ad azione diuretica nella cui molecola è contenuto il gruppo sulfonamidico: $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$. Di questi composti, che hanno tutti una formula di struttura eterociclica piú o meno complessa, abbiamo fatto una categoria unica, anche se non tutti avrebbero lo stesso meccanismo d'azione. Quest'ultimo, infatti, è stato chiarito con sicurezza solo per uno di essi (l'acetazolamide, che è stato il primo diuretico sulfonamidico introdotto in terapia), mentre per gli altri non lo è stato ancora.

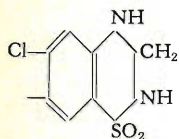
Alle pagg. 455 e 456 riportiamo la formula di struttura dei diuretici sulfonamidici, i quali, dal punto di vista della costituzione chimica possono distinguersi in: *a*) derivati del tiodiazolo: acetazolamide; *b*) derivati della benzotidiazide; clorotiazide, idroclorotiazide, idrobenzotiazide, triclormetiazide, ciclo-pentiazide, tiobutazide, idroflumetazide, benzidroflumetazide;



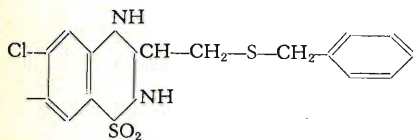
acetazolamide o acetamido-tiodiazolosulfonamide (Diamox *Lederle*, Diuriwas *Wassermann*, Diutazol *Zenit*: compr. mg 125 e 250)



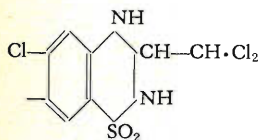
clorotiazide o cloro-sulfamil-benzotio-diazina-diossido (Chlotride *Merck*, Niagar *Simes*, Flumen *Serono*, Clorazide *Pierrel*, Cloruril *Farmacosmici*, Minzil *Valeas*, ecc.: compr. mg 500)



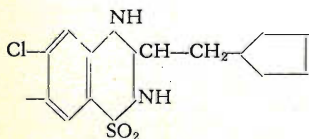
idroclorotiazide o cloro-sulfamil-diidro-benzotio-diazina-diossido (Esidrex *Ciba*, Idro-Niagar *Simes*, Idroclorazide *Pierrel*, Neo-Minzil *Valeas*, Diurogen *Gentili*, ecc.: compr. mg 25 e mg 50)



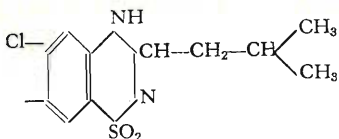
idrobentiazide o *politiazide* (Renese *Pfizer*: compr. mg 1)



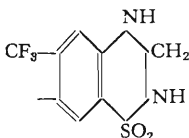
triclormetiazide o clorosulfamildicloro-metildiidrobenzotiodiazinadiossido (Triflumen *Serono*, Fluitran *Schering*: compr. mg 2 e 4)



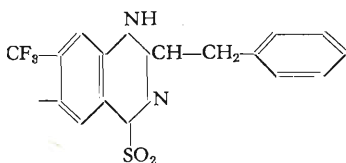
ciclopentiazide o clorosulfamilciclopentilmetildiidrobenzotiodiazinadiossido (Navidrex *Ciba*: compr. mg 0,5)



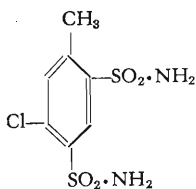
tiobutazide o clorosulfamilisobutildiidrobenzotiadiazinadiossido (contenuta nel Modenol *Böhringer*)



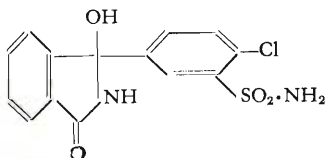
idroflumetazide o trifluorometil sulfamildiidro benzotiadiazina diossido (Diuretico *Roberts*, *Naclex Glaxo*, *Idrenox Boots*: compr. mg 25 e 50)



benzidroflumetazide o trifluorometil - sulfamilbenzildiidro benzotiadiazina diossido (*Poliuron Lepetit*, *Sodiuretic Squibb*, *Neo-Naclex Glaxo*: compr. mg 2,5 e 5)



clorodisulfamiltoluene (*Desamide Malesci*: compr. mg 100)



clortalidone o osso-sulfamilclorofenil-ossiisindolina (*Igroton Geigy*, *Diurina Italseber*: compr. mg 100)

c) derivati clorotoluenici: clorodisulfamiltoluene; d) derivati isoindolinici: clortalidone.

Per quanto riguarda i diuretici della serie benzotiodiazinica (cioè formati dall'unione di due anelli esagonali: il primo benzilico e l'altro tiodiazinico), che sono il gruppo più numeroso dei diuretici sulfonamidici, più che disporli per ordine cronologico secondo il tempo della loro introduzione in terapia, li abbiamo disposti in modo da riunire insieme dapprima quelli contenenti un Cl^- in posizione 6 (derivati clorotiazinici) e poi quelli contenenti un CF_3^- nella stessa posizione (derivati flumetiazinici). L'anello tio-di-azinico presenta un doppio legame in posizione 3-4 solo nel primo dei composti di questa serie (la clorotiazide); ma poi, come si vide che la sua sostituzione con un legame semplice faceva aumentare cospicuamente l'attività diuretica, tutti i composti successivamente sintetizzati sono delle benzotiazine di-idratate in 3-4, cioè con perdita del doppio legame in questa posizione.

Non riteniamo opportuno descrivere uno ad uno i diuretici di questo gruppo, perché l'azione diuretica è dello stesso tipo per tutti, variando solo, anche se in misura cospicua, la quantità dei singoli composti necessaria per ottenere una data azione diuretica. Nei preparati del commercio dei vari composti il contenuto di ogni compressa è dosato in modo tale che tutte le compresse hanno praticamente la stessa efficacia diuretica.

Illustriamo ora il *meccanismo d'azione dell'acetazolamide*, il quale, notoriamente, consiste nell'inibizione dell'anidasi carbonica; ma non è questo il meccanismo d'azione degli altri diuretici sulfamidici, perché essi inibiscono l'anidasi carbonica solo quando raggiungono nell'organismo concentrazioni elevatissime, impossibili a raggiungersi nella terapia clinica. Quale sia il meccanismo d'azione di questi altri diuretici sulfonamidici non è noto. Si può solo dire che essi agiscono in parte come i mercuriali e in parte come l'acetazolamide; la prima azione, che è quella prevalente, determina, dopo un certo tempo che essi vengono somministrati, la comparsa di un alcalosi, mentre la seconda azione può determinare la comparsa di una ipotassiemia per eccessiva perdita di K.

Prima di illustrare cosa accade quando viene inibita l'anidraasi carbonica, bisogna ricordare quello che accade, in condizioni normali, sotto l'azione di questo enzima.

L'anidraasi carbonica rende possibile la sintesi dell'acido carbonico dall'anidride carbonica e dall'acqua secondo la seguente reazione: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$; quest'ultimo si scinde subito nei due ioni H^+ e HCO_3^- , il primo dei quali si scambia con il Na del bicarbonato di sodio e con quello del fosfato acido di sodio contenuti nelle urine dei tubuli (1). Poiché questi sali vengono riassorbiti, viene riassorbito anche il sodio (e con esso notevoli quantità di acqua) e viene mantenuta normale la quantità della diuresi e il patrimonio basico dell'organismo.

In verità la reazione con il bicarbonato, più che una reazione, è uno scambio, per cui il Na, che proviene dalla scissione del bicarbonato (che si verifica nelle cellule tubulari) e che altrimenti verrebbe eliminato, si unisce con l'ione carbonico HCO_3^- , che è quello che gli viene fornito dalla suddetta scissione dell' H_2CO_3 avvenuta nel tubulo, e dà luogo di nuovo a bicarbonato, che, invece di essere eliminato, viene riassorbito dai tubuli insieme con acqua (v. reazione qui sotto riportata). L' HCO_3^- rimasto libero dalla scissione del primitivo bicarbonato si unisce con l' H^+ rimasto libero dalla scissione dell' H_2CO_3 e il ciclo continua:



In altre parole la reazione con il bicarbonato non dà luogo alla formazione di nuovi composti: rimangono sempre H_2CO_3 e NaHCO_3 , ma lo scambio degli ioni fra questi due composti consente il riassorbimento, insieme con acqua, del bicarbonato di sodio che altrimenti verrebbe eliminato.

Con i fosfati, invece, avviene una vera e propria reazione, con formazione di fosfati acidi da fosfati alcalini, nel seguente modo: $\text{H}^+ + \text{Na}_2\text{HPO}_4 = \text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+$.

(1) Come è noto, queste due reazioni, insieme con la produzione di NH_3 da parte dei tubuli renali, sono i tre meccanismi basilari con i quali l'organismo mantiene costante il proprio equilibrio acido-base.

In tal modo invece di essere eliminato il fosfato basico di sodio (che, grazie al suo maggiore contenuto in Na trascinerrebbe con sé una notevole quantità d'acqua) viene non solo eliminato il fosfato acido di sodio (che, contenendo una minore quantità di sodio, trascina con sé una minore quantità d'acqua), ma si rende libero l'ione Na^+ , che viene riassorbito insieme con una notevole quantità d'acqua. In conclusione si ha anche in questo caso, la conservazione del patrimonio basico dell'organismo e viene impedita una eccessiva perdita di acqua.

Tutto ciò avviene in condizioni normali sotto l'azione dell'anidrasi carbonica. Ma quando quest'ultima viene bloccata, tutte queste reazioni non possono più avvenire; il bicarbonato e il fosfato alcalino vengono eliminati in quantità considerevoli provocando un cospicuo aumento della diuresi (per l'acqua che trascinano con sé), con perdita notevole di Na e anche di K (dato che può trattarsi anche di bicarbonato e di fosfato di K), mentre molto minore è quella di Cl. Ma, in conseguenza di ciò, si giunge ben presto all'esaurimento dei bicarbonati e dei fosfati e all'acidosi (nonostante che l'organismo cerchi di sopperire alla perdita di queste basi con un aumento dell'ammoniogenesi renale); a questo punto l'azione degli inibitori dell'anidrasi carbonica viene automaticamente a bloccarsi e cessa l'aumento della diuresi.

Lo stesso fenomeno si verifica anche per gli altri diuretici sulfonamidici, anche se in questo caso si stabilisce uno stato di alcalosi anziché di acidosi.

Per questo motivo tutti i diuretici sulfonamidici non devono essere somministrati per più di 2-3 giorni di seguito e vi deve essere un intervallo di 4-5 giorni fra un ciclo di somministrazione e l'altro.

Per quanto riguarda l'associazione dei diuretici sulfonamidici con altri diuretici (diuretici acidificanti, diuretici mercuriali, ecc.), queste, di solito, non sono di alcuna utilità o sono controindicate.

I diuretici sulfonamidici si somministrano quasi esclusivamente per via orale, a cicli di 2-3 giorni intervallati di 3-4 giorni

di sosta, con una posologia quotidiana che varia notevolmente da un composto all'altro: da g 0.5-1 per la clorotiazide a mg 2-4 per la politiazide, per la benzidroflumetazide, per la triclometiazide e per la ciclopentiazide.

L'indicazione fondamentale dei diuretici sulfamidici sono gli edemi da scompenso cardiaco, essendo altre indicazioni gli edemi degli stadi iniziali della cirrosi epatica (negli stadi terminali della malattia questi diuretici sono controindicati per quanto si dirà fra poco; v. controindicazioni), talora gli edemi delle nefrosi, gli edemi da cortisone, gli edemi premenstruali e da tossiemia gravidica. Inoltre i diuretici clorotiazinici trovano larghissimo impiego nella terapia dell'ipertensione arteriosa e in quella dell'obesità, in associazione con altri farmaci (v. queste affezioni morbose).

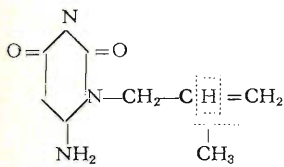
Gli inconvenienti dei diuretici sulfamidici sono rappresentati, innanzitutto, dall'eccessiva *perdita di potassio*, per correggere la quale molti preparati del commercio contengono, associata al diuretico, una congrua quantità di K, sotto forma di vari suoi sali o che si può anche correggere con la somministrazione di sali di K. (KATION *Schiapparelli*, KAOPUS, ORAL K *Sclavo*, POTASSION *Miba*, ecc.). Altri inconvenienti sono la comparsa di una *iperuricemia* e di una *iperammoniemia*, quest'ultima dovuta al fatto che il rene tenta di compensare la perdita delle basi, rappresentate dal sodio e dal potassio e dai corrispondenti bicarbonati e fosfati, con un'aumento della produzione di ammoniaca da parte del rene, la quale, per le sue proprietà alcaline, cerca di sostituirsi alle suddette basi.

Le *controindicazioni* ai diuretici sulfamidici sono praticamente le stesse di quelle ricordate a proposito dei diuretici mercuriali, alle quali si deve aggiungere quella rappresentata dalla cirrosi epatica in fase avanzata. Infatti l'iperammoniemia che si verifica in seguito alla somministrazione dei diuretici sulfamidici può affrettare o addirittura determinare la comparsa del coma epatico, essendo noto che i maggiori responsabili dell'instaurarsi di quest'ultimo sono proprio i corpi ammoniacali.

Diuretici pirimidinici

Premettiamo che l'azione dei *diuretici pirimidinici* è nettamente inferiore a quella sia dei mercuriali che dei sulfamidici; onde non c'è ragione (salvo casi eccezionali di insensibilità o di intolleranza agli altri diuretici) di adoperarli in terapia. Tuttavia per completezza di esposizione, ricordiamo anche questi diuretici.

Come è noto, *pirimidina* è il nome che prende il nucleo esagonale con 2 atomi di N (nucleo diazinico), quando questi due atomi sono in posizione meta l'uno rispetto all'altro. Il derivato di-ossidato della pirimidina prende il nome di *uracile* (o *diosso-pirimidina*), al quale possono unirsi varie catene laterali. Fra i vari composti che ne derivano si è visto che due sono dotati di azione diuretica: l'*amino-metradina* (Mictine)



aminometradina (Mictine)

amino-isometadrina (Rolicton)

e il suo isomero (cioè con un CH_2 in più) *amino-isometradina* (Rolicton); ma il primo di essi è stato ben presto abbandonato a causa della sua notevole tossicità.

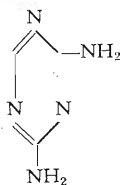
Il meccanismo d'azione dei diuretici pirimidinici consisterebbe in parte nel provocare un aumento della circolazione renale per vasodilatazione delle arteriole renali, in parte nell'inibire il riassorbimento tubulare del Na e del Cl (con meccanismo, peraltro, non ancora noto) e in parte, infine, anche nell'inibire l'azione dell'ormone antidiuretico ipofisario.

L'*amino-isometradina* si somministra solo per via orale alla dose di cg 40-80 quattro volte al giorno, come terapia d'at-

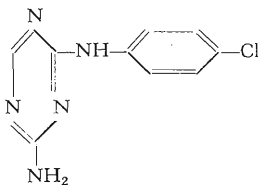
tacco, e a quella di cg 40 due volte al giorno, come terapia di mantenimento. Anche in questo caso sono consigliati cicli di cura di 2-3 giorni, intervallati da altrettanti giorni di riposo.

Diuretici triazinici

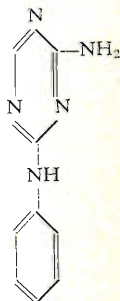
Con il nome di *triazina* si indica un anello esagonale, in cui tre dei 6 atomi sono atomi di C e gli altri tre sono atomi di N. Alcuni derivati triazinici: la *diamino-triazina* o *formo-guanamina*, la *clorofenil-di-amino-triazina* o *clorazanile*, e la *amino-anilino-triazina* o *amanozina*, sono dotati di una cospicua azione diuretica; in terapia sono usati solo il primo e il secondo composto (quest'ultimo è meno tossico e piú attivo del primo), ma non ancora il terzo.



formo-guanamina
(Iperdiurin Reiner,
Neodiuril Stoll)



clorazanile (Daquin)



amanozina

L'intensità dell'azione diuretica dei triazinici è paragonabile a quella dei sulfonamidici, ma il meccanismo attraverso il quale essa si estrinseca non è stato ancora chiarito (inibizione del riassorbimento tubulare idrosalino per azione diretta sul tubulo o attraverso gli ormoni che regolano il metabolismo idrico dell'organismo?).

Il clorazanile si somministra esclusivamente per via orale, alla dose di cg 60-80 al giorno, per cicli di cura di 2-3 giorni alla settimana.

Antagonisti dell'aldosterone

L'aldosterone è uno steroide secreto della corteccia surrenale il quale ha la proprietà di favorire il riassorbimento del sodio e dell'acqua, provocando ritenzione idrica e, di conseguenza, edema. Inibisce invece il riassorbimento del K, favorendone l'eliminazione.

La secrezione dell'aldosterone è regolata da vari fattori, sia di natura ormonale da parte di altre ghiandole endocrine, fra cui soprattutto l'ipofisi, che di natura meccanica, rappresentati dal volume generale del sangue e soprattutto da quello contenuto in alcuni particolari distretti, nonché dal contenuto in sodio e in altri elettroliti dell'organismo. In linea di massima negli stati edematosi aumenta la secrezione dell'aldosterone, venendosi a formare come un circolo vizioso.

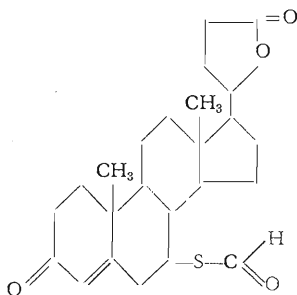
L'ipersecrezione di aldosterone rappresenta dunque, in molti casi, uno dei meccanismi patogenetici dell'edema, onde è logico che si sia pensato, come mezzo terapeutico di questa condizione morbosa, di ricorrere all'uso di sostanze capaci di neutralizzare l'azione di questa sostanza.

L'uso di composti capaci di inibire la secrezione dell'aldosterone da parte del surrene, come l'amfenone e il metbipirone, non si è dimostrato opportuno, perché questi composti, oltre ad essere notevolmente tossici, inibiscono la secrezione anche di altri ormoni e provocano l'ipersecrezione reattiva di altri ancora, determinando, in ultima analisi, notevoli squilibri ormonici.

Piú attuabile si è dimostrato invece il tentativo di bloccare a livello del rene gli effetti dell'aldosterone, mediante la somministrazione di sostanze che ne antagonizzassero l'azione. Queste sostanze sono rappresentate da alcuni steroidi di sintesi, caratterizzati chimicamente dal fatto di avere in C₁₇ un particolare aggruppamento chimico, detto *spirolattonico* — onde *spirolattoni* è il nome generico che si dà a questi composti — e dal punto di vista fisico-farmacologico dal fatto di esplicare sul rene un'azione opposta a quella dell'aldosterone, determi-

nando un aumento dell'escrezione del Na e dell'acqua e una ritenzione di K. Gli spirolattoni, dunque, sono i diuretici piú fisiologici che esistano, correggendo nel modo piú esatto tutte quelle alterazioni elettrolitiche che si stabiliscono nell'edema.

Fra gli spirolattoni quello che si è dimostrato il piú adatto per l'uso clinico è il derivato tioacetilico del composto indicato con la sigla SC 5233, che è stato a sua volta siglato SC 9420 (ALDACTONE *Searle Lepetit*).



spironolattone o SC 9420
(Aldactone *Searle Lepetit*:
compr. mg 25)

L'aldactone si somministra esclusivamente per via orale alla dose media giornaliera di mg 100-200, con variazioni in piú nella terapia d'attacco e in meno in quella di mantenimento. Il farmaco deve essere somministrato per periodi di vari giorni, perché la sua azione è progressiva e raggiunge il massimo dopo alcuni giorni.

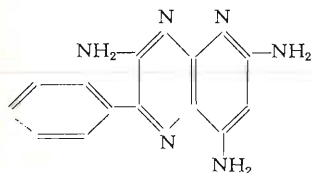
Nonostante che, come si è già detto, l'azione dell'aldactone sia quella piú appropriata fra tutti i diuretici nel combattere le alterazioni idrosaline che si osservano nell'edema, l'aldactone rimane ancora il diuretico dei casi eccezionali.

Esso, infatti, viene adoperato da solo e come diuretico di prima scelta solo nei casi di iperaldosteronismo primario (o sindrome di Conn, evenienza clinica rarissima), mentre tutti gli altri casi in cui è indicata la terapia diuretica, lo si somministra quando gli altri diuretici, sia mercuriali che sulfonamidici, cominciano a dimostrarsi inefficaci. In questo caso un ciclo

di somministrazione con l'aldactone riesce a ripristinare la efficacia dei diuretici mercuriali o sulfonamidici, quando in un secondo tempo, si riprenderà a somministrarli.

Diuretici pteridinici

I diuretici pteridinici sono rappresentati da un solo composto: il *triamterone*, o *triaminofenil-pteridina*, che esplica un'azione simile a quella dello spirolattone, perché provoca perdita di Na e di Cl, oltre che, naturalmente, di acqua, ma non di K.



triamterene o *triaminofenil-pteridina* (Triamteril Farmitalia: compr. mg 50; Natrium Ravizza: compr. mg 100)

di cui, anzi, viene favorita la ritenzione. Anche il triamterene, come quasi tutti gli altri diuretici, agisce sul tubulo distale, ma con un meccanismo che non è quello antianidrasico dell'acetazolamide né quello antialdosteronico dello spirolattone, in quanto, a differenza di quest'ultimo, il triamterene è attivo anche nell'animale surrenectomizzato.

Il triamterene si somministra per via orale alla dose di mg 100-300 al giorno per periodi di tempo di alcuni giorni, intervallati da alcuni gorni di sosta.

Diuretici minori

(o nei quali l'azione diuretica rappresenta solo un'azione collaterale o che sono indicati solo in particolari condizioni morbose).

Fra i diuretici minori ricordiamo alcune sostanze vegetali, come il *tiglio*, il *ginepro*, il *sambuco* e il *sassafrasso* (che si adoperano tutti sotto forma di *infuso*) e i *sali biliari*. Fra le sostanze nelle quali l'azione diuretica rappresenta solo un'a-

zione secondaria ricordiamo i *glucosidi digitalici*, la cui azione diuretica è dovuta fundamentalmente alle migliorate condizioni di irrorazione renale. Fra le sostanze per le quali l'azione diuretica è manifesta e utilizzabile in terapia solo o soprattutto in determinate affezioni morbose, ricordiamo gli *steroidi surrenali mineraloattivi* (nel m. di Addison) e l'*ormone tiroideo* (nel mixedema).

Mezzi atti
a potenziare il lavoro del cuore

Cardiotonici digitalici

Nei casi piú lievi di scompenso è sufficiente il riposo, la terapia dietetica e anche la somministrazione di diuretici per ottenere il ripristino del compenso. Ma nei casi piú accentuati ciò non è sufficiente ed è necessaria la somministrazione di *cardiotonici*, intendendosi con questo nome quei *farmaci che potenziano il lavoro del cuore, soprattutto grazie alla loro proprietà di aumentare l'inotropismo della fibra cardiaca.*

I cardiotonici si identificano fundamentalmente con la *digitale*, ma comprendono numerosi altri farmaci: *strofanto, scilla, adonide, convallaria, tevetia, elleboro, oleandro*, che hanno con la digitale stretta affinità di costituzione chimica e di meccanismo d'azione.

Questi farmaci sono tutti di natura glucosidica e rappresentano il principio attivo delle piante delle quali portano il nome. Essi sono detti «farmaci digitalici» o «farmaci ad azione digitalica» e vengono distinti, di solito, in *maggiori*, o di *1° ordine*, comprendenti la digitale e lo strofanto, e in *minori*, o di *2° ordine*, comprendenti tutti gli altri. Un'altra distinzione è quella che indica con il nome di «digitaloidi» tutti quei farmaci ad azione digitalica che non sono la digitale. Ma riteniamo che non valga la pena di fare questa distinzione, dato che, oltre le ricordate strette affinità di ordine chimico e di meccanismo d'azione, anche la stessa attività terapeutica varia dall'uno all'altro solo per un diverso grado di intensità;

onde preferiamo adoperare per tutti la denominazione di *glucosidi cardiotonici*.

Ricordiamo che da taluni si fa distinzione fra « cardiotonici » e « cardiocinetici », intendendosi con la prima denominazione i farmaci ad azione digitalica (o glucosidi cardiotonici) ora ricordati e con la seconda denominazione gli analettici bulbari o cardio-respiratori, i quali differiscono dai cardiotonici in quanto non agiscono, o solo in misura trascurabile, sulla fibra cardiaca (sulla quale hanno, in tal caso, un'azione pronta e fugace, mentre quella dei cardiotonici è relativamente piú lenta e duratura, oltre che, naturalmente, piú intensa), ma sul centro vasomotorio e su quello del respiro. Ma queste denominazioni non sono accettate da tutti.

La digitale e i farmaci simili trovano la loro unica ed esclusiva indicazione nello scompenso cardiaco in atto. In questa condizione morbosa il loro uso è tassativo, come gli unici farmaci capaci di risolvere la situazione, e il non usarli sarebbe una grave colpa da parte del medico. La terapia digitalica è una terapia impegnativa, nel senso che deve essere intrapresa a ragion veduta, attuata con decisione e continuata finché non si è ottenuto il successo; ne consegue che la digitale e i glucosidi cardiotonici simili non si devono adoperare una volta tanto (come si fa, ad esempio, con gli analettici), ma si deve, dapprima, considerare bene la necessità e l'utilità del loro uso e, una volta che queste siano state riconosciute, si deve usarli con costanza e sufficienza di dosi.

Nella prevenzione dello scompenso la digitale non ha praticamente alcuna efficacia e la tanto discussa questione della « digitalizzazione preventiva » è ormai definitivamente risolta, secondo il parere generale, in senso negativo. Di essa si può parlare, tutt'al piú, solo nel caso di cuori dilatati e ipertrofici con fibrillazione tachicardica, o con vizi valvolari, o con gravi segni di ischemia miocardica, anche se dal punto di vista clinico, a parte la tachicardia, non c'è scompenso. Comunque, non va dimenticato il fatto che la terapia digitalica è tanto piú efficace quanto piú precocemente viene instaurata, non appena cioè compaiono i primi sintomi dello scompenso.

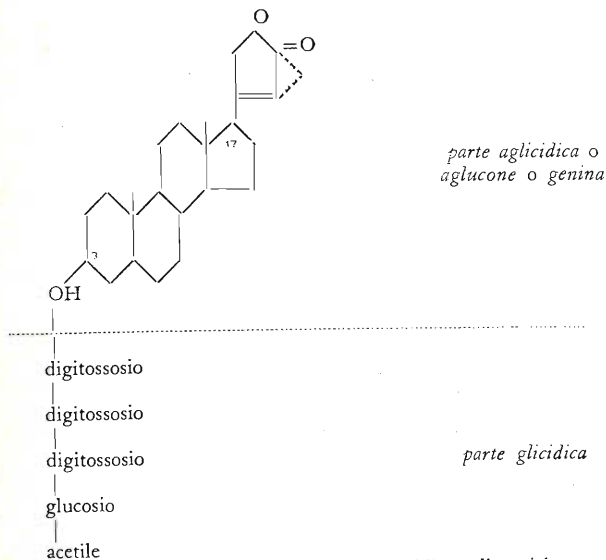
Abbiamo detto che i cardiotonici sono rappresentati fondamentalmente dalla digitale, ed infatti siamo d'avviso che non c'è niente che si possa ottenere con la terapia cardiotonica che non si possa ottenere con la sola digitale. Lo strofanto e gli altri farmaci ad azione digitalica devono essere considerati come dei farmaci di seconda scelta, di ricalzo, cui si deve ricorrere in quei casi di scompenso nei quali, per vari motivi, la digitale non dà i risultati aspettati o presenta delle controindicazioni. A questo proposito ricordiamo che all'estero, e soprattutto nei Paesi anglosassoni o di cultura anglosassone, la terapia cardiotonica con i farmaci che non siano digitale, compreso lo stesso strofanto, è pressoché sconosciuta.

Comunque, nelle pagine seguenti noi descriveremo, oltre alla digitale, anche le caratteristiche e le indicazioni cliniche degli altri cardiotonici ad azione digitalica, sia perché, fermo restando il principio che la digitale riassume in sé quasi per intero la terapia cardiotonica, tuttavia vi sono casi particolari in cui, come si è già detto, possono essere indicati gli altri cardiotonici digitalici, sia perché questi ultimi, almeno nel nostro Paese, hanno una lunga tradizione di uso terapeutico e continuano ad essere largamente usati.

Digitale

Composizione chimica. — Con il nome di digitale si indica la droga contenuta nelle foglie della *Digitale purpurea* e di quella *lanata*, le quali, delle tante varietà conosciute di questa pianta (*ferruginea*, *lutea*, *orientalis*, *thapsis*, *ambigua*, *grandiflora*, ecc.), sono le due sole usate in terapia. Clinicamente la digitale è un glucoside, la cui parte non glucidica, o genina, o aglucone, è costituita da un anello steroideo con una catena laterale rappresentata da un anello ossilattonico insaturo, e la cui parte glicidica è costituita da digitossosio e da glucosio. Questi ultimi sono uniti all'anello steroideo sempre in posizione 3, mentre l'anello ossilattonico insaturo lo è sempre in posizione 17 (v. formula).

Nonostante che la costituzione chimica dei glucosidi della digitale sia stata attualmente chiarita in ogni suo particolare, vi è tuttavia nei suoi riguardi una diffusa ignoranza da parte dei medici, dovuta in gran parte alla convinzione, ormai radicata, che la chimica dei glucosidi digitalici sia di una grande



Formula generale dei glucosidi cardiotonici

complessità. Nelle pagine e con gli schemi seguenti cercheremo di spiegare nella maniera piú semplice possibile la chimica dei glucosidi della digitale e degli altri farmaci digitalici, convinti come siamo che l'esatta conoscenza della composizione chimica di questi farmaci è una nozione indispensabile per il medico, anche per i riflessi pratici che essa ha nei riguardi della terapia.

Nella Digitale purpurea e nella lanata sono contenuti complessivamente 13 glucosidi diversi l'uno dall'altro. Di questi

uno solo (la gitalina) è esclusivo della purpurea, 8 (lanatoside A, lanatoside B, lanatoside C, acetildigitossina, acetilgitossina, acetildigossina, desacetil-lanatoside C, digossina) sono esclusivi della lanata e gli altri 4 (purpureoside A o desacetil-lanatoside A, purpureoside B o desacetil-lanatoside B, digitossina e gitossina) sono comuni alla purpurea e alla lanata.

Dalla *purpurea* si isolano: il *purpureoside A* (= desacetil-lanatoside A), da cui deriva la *digitossina*; il *purpureoside B* (= desacetil-lanatoside A), da cui deriva la *gitossina*; la *gitalina*. Dalla *lanata* si isolano: il *lanatoside A*, da cui deriva, dapprima, il *desacetil-lanatoside A* (= purpureoside A) e l'*acetil-digitossina*, e, dipoi, la *digitossina* (= a quella della purpurea); il *lanatoside B*, da cui derivano, dapprima, il *desacetil-lanatoside B* (= purpureoside A) e l'*acetil-gitossina*, e, dipoi, la *gitossina* (= a quella della purpurea); il *lanatoside C*, da cui derivano, dapprima, il *desacetil-lanatoside C* (che non ha corrispondenti nella purpurea) e l'*acetil-digitossina*, e, dipoi, la *digossina* (v. anche gli schemi di pagg. 472-474).

La *parte glicidica*, riportata nella formula di pag. 469 è quella dei glucosidi genuini della lanata; nella purpurea manca l'acetile. Negli altri glucosidi non digitalici la parte glicidica è diversa, essendo presenti altri zuccheri (cimarosio, ramnosio, tevetosio, oleandosio, ecc.).

La *parte aglicidica*, o *glucone*, o *genina*, è formata da un anello steroideo e da un anello ossilattionico insaturo. Il primo varia da glucoside a glucoside per differenze che riguardano la posizione di gruppi ossidrilici. Il secondo, che è unito all'anello steroideo sempre in posizione 17, è pentagonale, o furanico, oltre che nei glucosidi della digitale, anche in tutti gli altri glucosidi cardiotonici, essendo esagonale (tratti punteggiati nella figura) solo in quelli della scilla.

Le differenze che, fra un glucoside e l'altro, esistono a carico della *genina* possono riguardare l'anello steroideo o quello ossilattionico. Nell'anello steroideo le differenze sono lievi e consistono, come si è detto, nella varia posizione di gruppi ossidrilici nell'anello stesso. L'anello ossilattionico (che deve essere sempre chiuso e insaturo, determinando la perdita di que-

ste due prerogative anche perdita dell'azione cardiotonica del glucoside) è pentagonale, o furanico, nei glucosidi della digitale, dello strofanto, della tevetina, della convallaria, dell'adonide e dell'oleandro, e questi glucosidi (la cui genina è pertanto a 23 atomi di C) vengono detti *cardenolidi*; è invece esagonale, o piranico (v. tratti punteggiati nella formula), nei glucosidi della scilla e questi glucosidi (la cui genina è pertanto a 24 atomi di C) sono anche detti *bufadienolidi* (la denominazione deriva dal fatto che nel veleno del rospo o Bufo sono contenuti steroidi cardioattivi a 24 atomi di C, che però non sono usati in terapia).

La parte glicidica, come si è detto, non ha alcuna azione cardiotonica in se stessa, ma ha solo la proprietà di potenziare l'azione cardiotonica della genina. Il potenziamento si manifesta in modo più o meno intenso a seconda del numero e del tipo dei glicidi e si estrinseca attraverso vari meccanismi, alcuni dei quali noti, come l'aumento dell'idrosolubilità, dell'assorbimento intestinale e del tropismo elettivo del glucoside verso il miocardio, altri sconosciuti.

Nello schema 1 abbiamo riportato la parte glicidica dei glucosidi digitalici come questi ultimi si trovano allo stato naturale nella pianta (in questo caso la loro giusta denominazione è di glucosidi « genuini »): *purpureosidi* per la *purpurea* e *lanatosidi* per la *lanata*, nonché quella di tutti gli altri glucosidi artificialmente derivati. I glicidi contenuti in tutti questi glucosidi sono il *glucosio* e il *digitossosio*; ma nei glucosidi delle altre piante ad azione digitalica ci sono anche altri glicidi, come il *ramnosio*, il *tevetosio*, l'*oleandosio*, ecc.. Oltre che il tipo dei glicidi, ha importanza anche il loro numero, nel senso che tanto maggiore è questo, tanto maggiore è la rapidità d'azione del glucoside, ma tanto minore è la sua durata d'azione. Ma l'importanza del numero dei glicidi nella molecola dei glucosidi è un argomento ancora controverso.

Venendo al caso particolare della *composizione della parte glicida* dei glucosidi della digitale, la prima differenza che c'è fra i glucosidi naturali della *purpurea* e quelli della *lanata* è che nei primi il glucosio è acetilato e nei secondi non.

SCHEMA I. — *Composizione della digitale e dei suoi glucosidi.*

Denominazione di glucosidi	Composizione dei glucosidi		Preparati del commercio (1)
	Parte glicidica	Parte non glicidica o aglucone	
	a) <i>lanata</i>		
Lanatoside A =	I acetile + I glucosio + 3 digitossosio	+ digitossigenina	Acylianid <i>Sandoz</i> (v. digitossina della purpurea)
Desacetil-lanatoside A (= pureoside A) =	I glucosio + 3 digitossosio	+ digitossigenina	
Acetil-digitossina =	I acetile + 3 digitossosio	+ digitossigenina	
Digitossina (= quella della purpurea) =	3 digitossosio	+ digitossigenina	
Lanatoside B =	I acetile + I glucosio + 3 digitossosio	+ gitossigenina	Cedilanid <i>Sandoz</i> , Simeslanide <i>Simes</i> Desaci <i>Simes</i> Lanoxin <i>Wellcome</i> , Lanitor <i>Bohringer</i> , ecc.
Desacetil-lanatoside B (= pureoside B) =	I glucosio + 3 digitossosio	+ gitossigenina	
Acetil-gitossina =	I acetile + 3 digitossosio	+ gitossigenina	
Gitossina (= quella della purpurea) =	3 digitossosio	+ gitossigenina	
Lanatoside C =	I acetile + I glucosio + 3 digitossosio	+ digossigenina	Cedilanid <i>Sandoz</i> , Simeslanide <i>Simes</i> Desaci <i>Simes</i> Lanoxin <i>Wellcome</i> , Lanitor <i>Bohringer</i> , ecc.
Desacetil-lanatoside C =	I glucosio + 3 digitossosio	+ digossigenina	
Acetil digossina =	I acetile + 3 digitossosio	+ digossigenina	
Digossina =	3 digitossosio	+ digossigenina	

b) *purpurea*

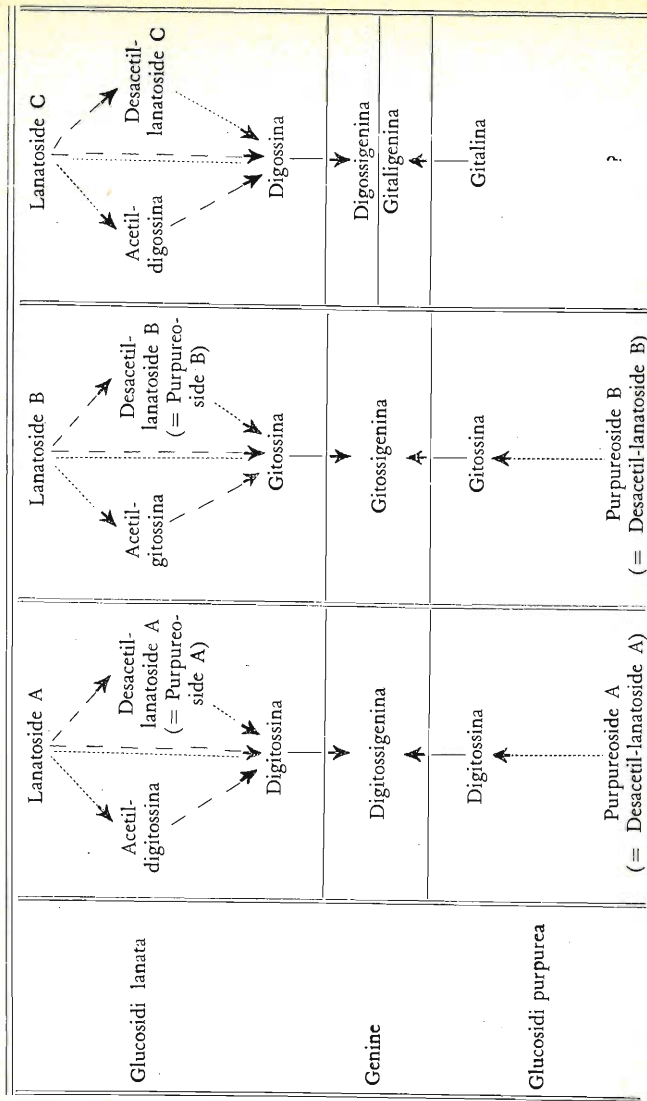
Purpureoside A (= desacetil- -lanatoside A) . . . =	1 glucosio + 3 digitossosio	+ digitossigenina	Digitalina <i>Nativelle</i> , Purpureum <i>Baldacci</i> , ecc.
Digitossina (= quella della la- nata) =	3 digitossosio	+ digitossigenina	
Purpureoside B (= desacetil- -purpureoside B) . . . =	1 glucosio + 3 digitossosio	+ gitossigenina	
Gitossina (= quella della la- nata) =	3 digitossosio	+ gitossigenina	
?			
Gitalina =	3 digitossosio	+ gitaligenina	Gitalex <i>Istijar Alba- nese</i>

(¹) Oltre ai preparati qui indicati, numerosi altri ne sono adoperati in terapia, che possono essere formati o dall'insieme dei tre purpureosidi, compreso l'ipotetico Purpureoside C (Neodigal *Erba*, Digalen *Roche*, Digisten *Inverni Della Befla*, Digipan *Simes*), o dalla digitossina + gitossina (Cristafolina *Ciba*), o dall'insieme dei tre Lanatosidi (Digilanid *Sandoz*).

Osservazioni. — I lanatosidi A e B differiscono dai purpureosidi A e B solo perché i primi hanno un acetile in più; per il resto hanno gli stessi componenti (stessi zuccheri, stessa rispettiva genina). Se i lanatosidi perdono l'acetile diventano in tutto uguali a quelli corrispondenti della purpurea; infatti, essi possono venire indicati indifferentemente con il nome di desacetil-lanatoside A, o purpureoside A, o con quello di desacetil-lanatoside B, o purpureoside B. Alla digitossina e alla gitossina si può dunque giungere sia partendo dai lanatosidi A e B che dai purpureosidi A e B; nel primo caso mediante la perdita di un glucosio e di un acetile, nel secondo di un solo glucosio. Se i glucosidi della lanata perdono un solo glucosio si ottiene l'acetil-digitossina e l'acetil-gitossina, che non hanno corrispondenti fra i glucosidi della purpurea (v. anche "Osservazioni" allo Schema II, a pag. 475).

Il lanatoside C, invece, differisce dal corrispondente ipotetico purpureoside C (non ancora isolato), non solo per la presenza dell'acetile in più, ma anche perché la genina è diversa: gitaligenina nel glucoside della purpurea, digossigenina nel glucoside della lanata. Inoltre la gitalina è l'unico glucoside che contiene due sole molecole di digitossosio, mentre tutti gli altri glucosidi, sia della purpurea che della lanata, ne contengono tre.

SCHEMA II. — *Composizione della digitale e dei suoi glucosidi (da Stoll, modificata).*



NOTA - La linea punteggiata → significa: meno un glucosio; la linea tratteggiata - - - - - → significa: meno un acetile; le due linee parallele punteggiata e tratteggiata → significano: meno un glucosio e meno un acetile. la linea continua ————— → significa: meno tre acetilgruppi.

Dalla molecola dei purpureosidi (dei quali sono stati isolati solo i purpureosidi A e B, mentre l'altro, che logicamente deve esistere, il purpureoside C, non è stato ancora isolato) si può staccare, per un processo di idrolisi enzimatica, la molecola del glucosio (v. la metà superiore dello schema 2) ed ottenersi tre glucosidi con minore quantità di glicidi, detti rispettivamente digitossina, gitossina e gitalina. Staccando da ciascuno di questi le tre molecole di digitossosio, si libera la parte steroidea o genina: rispettivamente digitossigenina, gitossigenina e gitaligenina, le quali non hanno più azione cardiotonica.

Osservazioni. — Dall'esame dello Schema II si può vedere come, partendo dai glucosidi genuini A e B (prime due colonne dello Schema), sia della purpurea che della lanata, si giunge ugualmente, nel caso dei glucosidi A, alla digitossina e poi alla digitossigenina, e, nel caso dei glucosidi B, alla gitossina e poi alla gitossigenina. Mentre, però, dai rispettivi purpureosidi si giunge alla digitossina e alla gitossina attraverso un solo passaggio, vale a dire la perdita di un glucosio, dai rispettivi lanatosidi si giunge agli stessi composti o attraverso due passaggi, con uno dei quali si perde un glucosio e con l'altro un acetile (avendosi per il lanatoside A, rispettivamente, l'acetildigitossina o il desacetil-lanatoside A e, per il lanatoside B, l'acetilgitossina o il desacetil-lanatoside B), o attraverso un unico passaggio, mediante il quale si perdono insieme sia il glucosio che l'acetile, giungendo direttamente alla digitossina e alla gitossina. Ciò è dovuto al fatto che i lanatosidi A e B posseggono, in più dei corrispondenti purpureosidi, un gruppo acetilico, la cui presenza permette di ottenerne dei glucosidi acetilati, come l'acetildigitossina e l'acetilgitossina, i quali non possono essere ottenuti dalla purpurea (peraltro, l'importanza del gruppo acetilico ai fini terapeutici non è stata ancora ben definita, nel senso che non è stato ancora stabilito se l'acetile potenzi l'azione terapeutica dei glucosidi in cui è contenuto). Una volta giunti, sia dalla purpurea che dalla lanata, alla digitossina e alla gitossina, il passaggio alle rispettive genine, digitossigenina e gitossigenina, è uguale in entrambi i casi e avviene per la perdita di tre molecole di digitossosio.

Nel caso del terzo glucoside (v. terza colonna dello Schema), rispettivamente il lanatoside C (ipotetico) e il purpureoside C, le cose differiscono, oltre che per l'acetile, anche perché è differente la genina dei due glucosidi: digossigenina nel primo caso e gitaligenina nel secondo; onde nessuno dei lanatosidi di questo gruppo esiste nella purpurea, così come, corrispondentemente, non esiste la gitalina nella lanata.

Dalla molecola dei lanatosidi, invece, si può (v. metà inferiore dello schema 2):

- a) staccare l'acetile e rimanere il glucosio (idrolisi enzimatica);
- b) staccare il glucosio e rimanere l'acetile (idrolisi acida);
- c) staccare sia il glucosio che l'acetile (idrolisi totale).

Nel *primo caso*, dal lanatoside A e B si ottengono due glucosidi, che possono definirsi rispettivamente *desacetil-lanatoside A* e *B*, e che sono in tutto uguali, rispettivamente, ai purpureosidi A e B, mentre dal lanatoside C si ottiene il *desacetil-lanatoside C*, che non è uguale al purpureoside C (a parte il fatto che quest'ultimo non si conosce), perché ha una diversa genina.

Nel *secondo caso* dai tre lanatosidi A, B e C si ottengono dei glucosidi con minore quantità di glicidi, che differiscono da quelli corrispondenti della purpurea per il fatto di essere acetilati; essi sono detti rispettivamente: acetil-digitossina, acetil-gitossina, acetil-digossina.

Nel *terzo caso*, dai tre lanatosidi A, B e C si giunge direttamente ai glucosidi digitossina, gitossina e digossina, dei quali i primi due identici a quelli corrispondenti della purpurea, mentre il terzo (che attualmente è molto usato in terapia) è esclusivo della lanata e diverso dal corrispondente della purpurea. Ma alla digitossina, alla gitossina e alla digossina si può giungere, oltre che per questa via diretta dell'idrolisi totale, anche attraverso le tappe intermedie delle idrolisi parziali: se prima è avvenuta quella enzimatica dovrà poi avere luogo quella acida, e viceversa (v. ancora la metà inferiore dello schema 2).

Dalla digitossina, dalla gitossina e dalla digossina, comunque ottenute, si giunge, per perdita delle tre molecole di digitossosio, alle rispettive genine: digitossi-genina, gitossi-genina e digossi-genina, prive di azione cardiotonica, delle quali le prime due uguali a quelle dei purpureosidi A e B, e la terza, co-

me si è già detto, propria della lanata e diversa dalla corrispondente della purpurea (v. punto di incontro fra parte superiore e parte inferiore dello schema 2).

In terapia si possono adoperare *preparati estrattivi totali di digitale* oppure i *glucosidi puri*, da soli o in associazione fra di loro. I *primi* sono rappresentati da tutte le preparazioni galeniche di digitale (infuso, polvere, tintura) e da alcuni preparati del commercio (Neodigal *Erba*, Digalen *Roche*, Digisten *Inverni Della Beffa*), i *secondi* da tutti gli altri preparati del commercio, e precisamente: *preparati di digitossina* (Digitalina *Nativelle*, Purpuren *Baldacci*, Digimerck *Bracco*, Digipan), *preparati di digitossina + gitossina* (Cristafolina *Ciba*), *preparati di gitalina* (Gitalex *Istifar-Albanese*), *preparati dei tre lanatosidi A, B e C* (Digilanid *Sandoz*, Trilanid *Ogna*), *preparati di digossina* (Lanoxin *Wellcome*, Lanicor *Böhringer*, Digostip *Stip*, Digiminal *Italseber*), *preparati di acetil-digitossina* (Acylianid *Sandoz*).

Dosaggio della digitale in toto e differenza tra digitale in toto e glucosidi della digitale. — L'individuazione e l'isolamento allo stato di purezza dei glucosidi digitalici (sia della purpurea che della lanata) ha reso inutili tutti i mezzi di dosaggio biologico, già in uso per determinare l'attività delle foglie di digitale. Oramai le Unità « Rana », « Gatto », « Piccione » hanno solo un valore storico e anche l'« Unità Internazionale », che corrisponde a 1/10 di mg di digitossina, non ha più ragione di essere adoperata. Ricordiamo che il compito delle unità biologiche era quello di consentire la determinazione dell'attività delle foglie di digitale. Queste ultime, da quando l'industria farmaceutica è in grado di allestire i glucosidi digitalici puri, a misurazione ponderale esatta e ad attività costante, come avviene per i composti chimici definiti, sono usate solo raramente, ma poiché lo sono ancora nella terapia galenica (sotto forma di polvere, di infuso, di tintura di digitale; v. pag. 490) e poiché anche in qualche preparato del commercio viene tuttora usata, per determinarne l'attività, la titolazione biologica, riteniamo necessario ricordare i seguenti

rapporti: cg 10 di foglie (o cg 8 o cg 7.6, a seconda del minore o maggiore contenuto in droga delle foglie stesse) sono pari a mg 0.1 di digitossina, pari a 1 Unità Internazionale (U.I.), pari a 200 (o a 150) Unità Rana, pari a 1.5 (o 1) Unità Gatto. A sua volta cg 10 di foglie sono pari a cc di infuso all' 1% o a cc 1 di tintura 1:5.

Meccanismo d'azione della digitale sulla contrazione delle miofibrille cardiache. — Il meccanismo attraverso il quale i glucosidi digitalici aumentano l'energia contrattile del miocardio sarebbe quello non di aumentare l'intensità delle reazioni chimiche che si svolgono in questo, ma di far sí che tali reazioni siano meglio utilizzate.

In particolare sono state avanzate le seguenti ipotesi: che avvenga una piú rapida e piú completa ossidazione del glucosio; che avvenga una piú rapida degradazione dei fosfati energetici, con conseguente maggiore disponibilità di ATP (il quale, a sua volta, agisce sul sistema contrattile acto-miosina, potenziandone il funzionamento); che ci sia una influenza sulle migrazioni ioniche, nel senso che verrebbe impedita la fuoriuscita del Ca dalle miofibrille (il Ca, regolando l'attività dell'adenosin-trifosfatasi, favorisce la scissione dell'ATP, necessaria, a sua volta, per la contrazione dell'actomiosina), mentre verrebbe favorita la fuoriuscita del K (il quale, al contrario, ostacola la formazione del complesso ATP-actomiosina e la conseguente contrazione di questa). È proprio all'influenza sulle migrazioni ioniche che si tende attualmente a dare la maggiore importanza.

Azione della digitale sul cuore e sull'emodinamica. — Innanzitutto va distinta l'azione della digitale sul cuore normale dall'azione sul cuore insufficiente. Sul cuore normale le dosi terapeutiche di digitale, che hanno un'azione evidentissima sul cuore insufficiente, non hanno praticamente alcuna azione e ne hanno solo le dosi molto piú alte; onde nel cuore normale si possono mettere in evidenza solo le manifestazioni tossiche da digitale, le quali, come ultima espressione, consistono in un arresto sistolico del cuore.

Ma quello che interessa sono le azioni della digitale, a dosi terapeutiche, sul cuore insufficiente; esse sono le seguenti: azione *inotropica positiva*, *tonotropica positiva*, *cronotropica negativa*, *dromotropica negativa*, *batmotropa positiva*.

L'azione fondamentale è quella *inotropica positiva*, che consiste in un aumento della forza contrattile della fibra cardiaca e in una diminuzione della durata delle sistole. Da quest'ultimo fenomeno consegue una maggiore durata delle diastole, onde si ha un maggior periodo di riposo del cuore e un maggior riempimento diastolico. In conseguenza di tutti questi fenomeni si ha uno svuotamento più completo dei ventricoli, una diminuzione del residuo sistolico, un aumento della gittata sistolica, un aumento della portata circolatoria.

L'azione *tonotropica positiva* consiste in una maggior resistenza delle fibre cardiache alla distensione e si manifesta con una diminuzione del volume del cuore. Ciò non contrasta con la « legge del cuore », o « legge di Maestrini-Starling » — che dice che l'energia di contrazione della miocardica è tanto maggiore quanto maggiore è la sua lunghezza iniziale, cioè il suo allungamento diastolico — perché l'allungamento diastolico, nel cuore insufficiente, ha superato i limiti dell'utilità; onde non è più una condizione favorevole, ma sfavorevole.

L'azione *cronotropica negativa* si estrinseca attraverso un duplice meccanismo: un neurovegetativo, per stimolazione dei nuclei bulbari del vago, i quali, a loro volta, rallentano la formazione degli impulsi a livello del nodo del seno; l'altro per azione diretta sul nodo atrioventricolare, di cui viene prolungato il periodo refrattario. Quest'ultimo meccanismo si rende particolarmente utile nei casi di fibrillazione atriale, perché in questo caso la maggior parte degli impulsi atriali trova il nodo A.V. in condizioni di ineccitabilità.

L'azione *dromotropica negativa* consiste in una diminuita conducibilità degli impulsi nel nodo A.V. e nei fasci atrioventricolari e si manifesta nell'ECG con un allungamento del tratto P-R; anche questa azione è molto utile nella fibrillazione atriale.

L'azione *batmotropa positiva* si può considerare come una manifestazione tossica da digitale e consiste in una diminuzione della soglia di eccitabilità del miocardio, per cui è piú facile l'insorgenza di extrasistoli.

Sui vasi, comprese le coronarie, la digitale non ha praticamente alcuna azione e solo secondo alcuni avrebbe, nei cuori ipertrofici e dilatati, un'azione vasocostrittrice sulle piú piccole terminazioni coronariche. Quest'azione vasocostrittrice favorirebbe la comparsa di piccoli trombi, cui conseguirebbero piccole zone di necrosi miocardica; onde la digitale sarebbe sconsigliabile in questi casi.

La digitale provoca una diminuzione della pressione venosa, ma non per azione diretta sulle vene (che non si è potuta dimostrare), ma come conseguenza del piú facile svuotamento dell'atrio destro nel ventricolo corrispondente.

L'azione modicamente ipertensiva sulla pressione generale, che la digitale può talora avere, e quella diuretica, anche intensa, che, nello scompenso congestizio, la digitale ha sempre, allorché il circolo ricomincia a riequilibrarsi, sono una semplice conseguenza della migliorata azione cardiaca e circolatoria generale (mobilizzazione dell'acqua e dei sali depositati nei tessuti, miglioramento dell'irrorazione renale) e non possono pertanto considerarsi come proprietà autonome della digitale.

Tecnica della terapia digitalica. — Nell'esecuzione della terapia digitalica bisogna tenere presenti alcune proprietà della digitale. Quanto ora diremo vale non solo per i glucosidi della digitale vera e propria, ma anche per tutti i glucosidi ad azione digitalica (strofanto, scilla, adonide, convallaria, ecc.); onde, quando parleremo di digitale, intenderemo riferirci in genere a tutti questi glucosidi, pur essendo nostra cura mettere in evidenza, di volta in volta, quali differenze ci sono fra un glucoside e l'altro.

La digitale, una volta penetrata in circolo (o immessavi direttamente quando si adopera la via endovenosa, o giuntavi per riassorbimento attraverso le rispettive vie, quando si adoperano le vie orale, sottocutanea, intramuscolare o rettale), si lega con

le albumine del plasma con un legame di natura fisico-chimica; questo legame è molto tenace per alcuni glucosidi (digitossina), abbastanza tenace per altri (gitossina, lanatoside B, scillarene A), labilissimo per altri (digossina, K-strofantoside).

Una volta staccati dal legame con le albumine, i glucosidi si fissano nei vari organi, ma soprattutto nel miocardio, sotto forma di combinazioni chimiche col colesterolo, dette « colesteridi » (o « colesterol-glucosidi » o « colesterosidi »).

La maggiore o minore tenacità del legame dei vari glucosidi digitali con le albumine plasmatiche sarebbe responsabile del cosiddetto « *tempo di latenza* » della digitale, cioè del tempo che intercorre fra la somministrazione della digitale e la comparsa dell'azione clinica. Si tenga però presente che il concetto di tempo di latenza è un concetto prettamente clinico, che riguarda solo la comparsa dell'azione clinica e non il tempo che la digitale impiega a fissarsi nel miocardio, tempo che, nonostante il suddescritto legame con le albumine seriche, è in genere brevissimo per tutti i glucosidi di essa.

Altre proprietà della digitale sono rappresentate dalla « *tenacità di fissazione* »: i glucosidi digitali hanno la proprietà di « fissarsi » sul miocardio con una « tenacità » che varia notevolmente da un glucoside all'altro (come risulta dal tasso di inattivazione di cui diremo fra poco).

Direttamente proporzionale con la tenacità di fissazione è un'altra proprietà della digitale: la « *proprietà di accumulo* », alla quale, a sua volta, è legato il concetto di « *durata di azione* ». Per comprendere i rapporti che intercorrono fra queste tre proprietà si può enumerare la seguente regola: « la durata dell'azione farmacologica di un glucoside digitalico è tanto maggiore quanto maggiore ne è l'accumulo nel miocardio; quest'ultimo, a sua volta, è tanto maggiore quanto maggiore è la tenacità di fissazione di quel glucoside nel miocardio ».

Inversamente proporzionale alla tenacità di fissazione e alla proprietà di accumulo è il « *tasso di inattivazione* » (o « di eliminazione » o « di reversibilità » o « di dissipazione ») di un glucoside digitalico, che è la quantità percentuale di glucoside che viene eliminata nelle 24 ore. In questo caso si può enuncia-

re la seguente regola: « tanto maggiore è il tasso di inattivazione nelle 24 ore di un glucoside digitalico, tanto minori sono la sua tenacità di fissazione e la sua proprietà di accumulo, e viceversa ».

Riportiamo il tasso di inattivazione di alcuni glucosidi digitalici (i valori percentuali si riferiscono alla quantità di glucoside che viene eliminato nelle 24 ore rispetto a quella che si trova fissata nel miocardio, fatta uguale a 100):

Scilla	Strofantò	Lanatoside C	Lanata in toto	Acetil-digitossina	Digitossina
50%	40%	20%	15%	10%	7%

Venendo ora alle modalità di esecuzione pratica della terapia digitalica ricordiamo alcuni concetti fondamentali.

Si dice « dose di saturazione » (o « dose di saturazione primaria », o « full dosis », o « full digitalisation ») la quantità di digitale che è necessario somministrare a un cardiopatico scompensato, fino ad allora non trattato, per vedere scomparire i sintomi dello scompenso.

La saturazione primaria si ottiene con la « dose di attacco », la quale viene somministrata nello spazio di 1 fino a 4-5 giorni o anche più, a seconda dei metodi che si adoperano. La *dose di attacco*, dunque, è *quella dose necessaria per raggiungere la saturazione primaria, cioè necessaria per fare scomparire i sintomi dello scompenso*. In fondo, dose di saturazione (o, più semplicemente, saturazione) e dose di attacco sono due concetti che si equivalgono.

Con la denominazione di « dose di mantenimento » si indica, invece, quella dose necessaria per mantenere il successo terapeutico, una volta che lo si è raggiunto.

Nonostante che non si possano dare assolutamente schemi rigidi di terapia digitalica, in quanto questa varia moltissimo da caso a caso (è sempre valido il detto di Evans che ogni caso di terapia digitalica costituisce un esperimento), tuttavia, dal punto di vista pratico, è necessario dare qualche schema orientativo.

Il problema riguarda soprattutto la *dose di attacco*, cioè quella dose necessaria per raggiungere la saturazione primaria e, di conseguenza, la scomparsa dello scompenso; relativamente più semplice è il problema della *dose di mantenimento*.

Come si è detto, la *dose di attacco* necessaria per raggiungere la saturazione primaria può essere somministrata in uno spazio di tempo compreso fra un giorno (o anche meno) ed alcuni giorni (4-5 fino anche a 6-7). La scelta di questi due metodi, cosiddetto « rapido » il primo e « lento » il secondo, dipende sia dalla gravità dello scompenso, sia dalle abitudini di scuola o personali.

Se ci si lascia guidare dal criterio gravità dello scompenso, la *digitalizzazione rapida* va applicata nei casi nei quali si manifesta in modo acuto un'insufficienza cardiaca congestizia, specialmente quando sia presente una fibrillazione atriale con alta frequenza ventricolare, e nei casi di scompenso cardiaco congestizio cronico che giungono all'osservazione del medico in condizioni di particolare gravità. La *digitalizzazione lenta*, invece, va applicata in quei casi in cui lo scompenso cardiaco congestizio, pur essendo evidente, non riveste caratteri di estrema gravità, né vi è urgenza di intervento.

Se ci si lascia guidare da criteri di scuola o personali è chiaro che si prescinde dall'entità dello scompenso e si adotta o l'uno o l'altro metodo a seconda di come si è stati abituati o di come si è presa un'abitudine personale.

Comunque, lasciando da parte la scelta del metodo, ricordiamo che con il metodo rapido si possono somministrare nelle 24 ore fino a mg 1.5-2 di digitossina, fino a mg 3-8 del complesso dei tre lanatosidi della lanata, fino a mg 5-10 del lanatoside C e fino a mg 2-5 di digossina. Con il metodo lento queste dosi si somministrano, invece, nello spazio di 3-4 giorni.

In Italia siamo abituati, di solito, al metodo lento e le dosi nelle 24 ore del metodo rapido ci appaiono davvero eccessive. Anche la nostra F.U. ammette per la digitossina, come dose massima nelle 24 ore, quella di mg 1. Comunque, bisogna riconoscere che in Italia c'è la tendenza a somministrare dosi troppo

basse di digitale nella terapia d'attacco e questo si ripercuote sfavorevolmente sull'esito della terapia.

Si è detto che la dose di saturazione è quella quantità di digitale che bisogna somministrare per ottenere la scomparsa dei sintomi dello scompenso; ma, pur somministrandone dosi apparentemente adeguate, questo non sempre si ottiene e allora si afferma, di solito, che la digitale non è stata efficace. Ma prima di dichiarare l'inefficacia della terapia digitalica bisogna non solo essere sicuri che le dosi somministrate siano state quelle realmente necessarie (quante volte la terapia digitalica viene dichiarata inefficace solo perché le dosi erano state insufficienti!), ma è necessario, addirittura, avere raggiunto le dosi tossiche e avere visto comparire i sintomi dell'intossicazione digitalica.

Si deve tenere bene presente che, quando in un caso di scompenso cardiaco cronico congestizio si intraprende la terapia digitalica, i casi sono due: o si raggiunge il successo terapeutico, o, se questo non si ottiene, si devono raggiungere le manifestazioni tossiche da digitale. Allora, e solo allora, si dirà che la terapia digitalica è stata inefficace; ma non lo si deve mai dire fino a che le manifestazioni tossiche non sono comparse.

Ma, purtroppo, le manifestazioni tossiche da digitale possono comparire in qualche caso (come si dirà fra poco) anche dopo dosi modestissime del farmaco. In questi casi la terapia digitalica è inefficace non per insufficienza di dosi, ma per intolleranza al medicamento.

Una volta raggiunto, quando lo si raggiunge, il successo terapeutico, la terapia d'attacco deve essere sostituita con quella di *mantenimento*, che ha lo scopo di « mantenere » il successo raggiunto, cioè lo stato di compenso. La terapia di mantenimento non offre difficoltà particolari ed è piú facile ad attuarsi di quella d'attacco. Tuttavia non si possono dare degli schemi di dosaggio fissi e generali, perché la dose di mantenimento può variare, anche notevolmente, da caso a caso.

Comunque, in media, essa è di mg 0.1-0.2 per la digitossina e per l'acetil-digitossina, di mg 0.50-0.75 per l'associazione dei tre lanatosidi, nonché per il lanatoside C e per la digossina.



purpuren

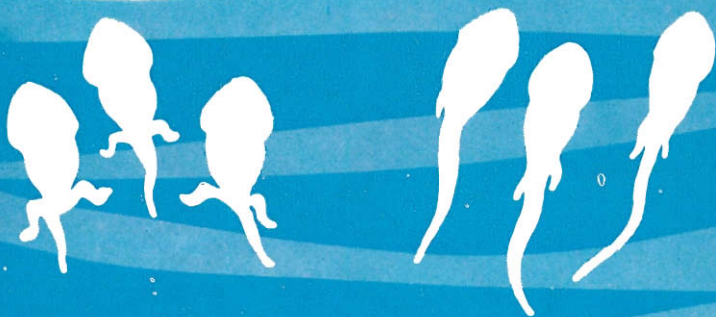
DIGITOSSINA OTTENUTA ALLO STATO DI
PUREZZA DALLA « DIGITALIS PURPUREA »

*per la terapia digitalica
dell'insufficienza cardiaca*

FLACONI GOCCE DA 5 cc soluzione a 11'1‰
1 cc = 50 gocce

FIALE soluzione allo 0,1‰
una fiala = 20 mg

*per la cura bromica
per la terapia biologica delle ipertireosi*



BROMOTIREN

**ATOSSICO ALLE DOSI TERAPEUTICHE
NON DA FENOMENI DI BROMISMO**

**Scatole di 5 fiale di cc 2
Tubetti di 15 compresse di g 0,40**

LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO V. BALDACCI - PISA

Per i preparati galenici della droga la dose di mantenimento è di cc 10-20 per l'infuso, di cg 10-20 per la polvere e di cc 0,5-1 per la tintura (tutte quantità che corrispondono a mg 0.1-0.2 di digitossina).

Per quanto riguarda la terapia di mantenimento, si afferma, abitualmente, che i metodi per eseguirla sono due: quello continuo e quello ad intervalli, e c'è chi sostiene un metodo e chi l'altro. Ma non è questione di superiorità di un metodo sull'altro. Lo scopo della terapia di mantenimento è quello di *fornire costantemente al miocardio quella dose di digitale necessaria e sufficiente perché sia conservato lo stato di compenso*: che questo lo si ottenga somministrando la droga ad intervalli, il che è consentito dalla caratteristica proprietà dell'accumulo del farmaco, oppure somministrandola senza interruzione, dopo aver trovato quella dose giornaliera che permette l'equilibrio fra quantità somministrata e tasso di inattivazione, ciò è indifferente.

Ma poiché — qualora si somministri la digitale tutti i giorni senza interruzione — è difficile trovare quella giusta dose che non sia né troppo scarsa, così da essere terapeuticamente insufficiente, né troppo elevata, così da fare fenomeni di superdosaggio, è forse preferibile interrompere ogni tanto il trattamento digitalico, dopo averlo condotto per alcuni giorni a dosi leggermente superiori a quelle ritenute necessarie, per dare modo di utilizzare e di eliminare anche quella quantità di droga che si è accumulata nel miocardio nei giorni di trattamento. Ad esempio, si può somministrare la digitale i primi 5 giorni della settimana e sospenderla negli ultimi due, oppure si può somministrarla per cicli di 10 giorni con 4-5 giorni di intervallo fra un ciclo e l'altro, o con altri sistemi ancora.

L'essenziale, nella terapia di mantenimento, è di impedire che il paziente ricada nello stato di scompenso: « Ogni nuovo episodio di scompenso — dice Evans — è un nuovo chiodo nella bara del cardiopatico ».

Indicazioni cliniche della digitale. — L'indicazione clinica elettiva della digitale è lo *scompenso cardiaco cronico congestizio con ipertrofia e dilatazione di cuore*, soprattutto se c'è un'arit

mia totale da fibrillazione atriale. Sono specialmente i casi in cui vi sono edemi, stasi nei vari organi, cianosi, oliguria, tachicardia, quelli in cui meglio si manifesta l'azione della digitale. Non raramente, peraltro, questa azione si manifesta solo, o comunque in modo piú decisivo, se si ha l'accortezza di mettere in pratica, contemporaneamente alla somministrazione della digitale, tutte quelle misure atte ad alleviare il lavoro del cuore: riposo assoluto, dieta ipocalorica, evacuazione di eventuali versamenti nelle sierose, somministrazione di diuretici, ecc..

Un'altra indicazione della digitale, per quanto non elettiva, sono gli *attacchi di tachicardia parossistica* (v. pag. 590), nei quali è però necessario che la digitale sia somministrata per via e.v..

Queste sono praticamente le due sole indicazioni della terapia digitalica. Ma quando si consideri che la prima indicazione rappresenta, da sola, il problema terapeutico fondamentale di tutta la cardiopatologia, si comprenderà l'importanza clinica della digitale.

Un cenno particolare merita l'uso della digitale in alcuni disturbi del ritmo non accompagnati da insufficienza cardiaca. Nell'*aritmia totale da fibrillazione atriale senza sintomi di scompenso* la digitale non si deve dare, non solo perché inutile, ma perché, riducendo il periodo refrattario della muscolatura atriale a causa della sua azione di stimolo sul vago, tenderebbe a perpetuare la fibrillazione. Nelle *tachicardie che non sono espressioni di una insufficienza cardiaca*, anche se solo iniziale o larvata, ma quali si hanno nelle malattie infettive o febbrili in genere, nel m. di Basedow, ecc., la digitale, in linea generale, non va data, ma costituisce solo un mezzo accessorio di terapia (piú che altro è un mezzo di terapia preventiva, nell'eventualità che possa manifestarsi un'insufficienza cardiaca) ed è opportuna solo in quei casi in cui la tachicardia sia molto intensa. In questi casi la vera terapia della tachicardia consiste nel trattamento della malattia primitiva, cui essa è secondaria ed è da condannare l'abitudine, così diffusa, di somministrare la digitale ogni qualvolta ci si trovi di fronte ad una tachicardia che è semplicemente sintomatica di un processo morboso generale e non dovuta ad una cardiopatia.

Non indicazioni e controindicazioni della digitale. — La digitale *non è indicata*, cioè non è utile o è meno utile di altri medicinali, nei casi di insufficienza acuta di cuore (come l'edema polmonare acuto), perché, prima che la sua azione si manifesti, è necessario che trascorra un periodo di tempo troppo lungo.

La digitale, invece, è *controindicata*, cioè è dannosa o può esserlo, nei casi di scompenso bradicardico, nei cuori fortemente ipertrofici e dilatati (tanto che da alcuni è stata proposta la regola che quando il diametro trasverso del cuore supera i 19 cm non è più opportuno fare uso della digitale, ma è meglio ricorrere allo strofanto), nei casi in cui si presentino con particolare intensità le manifestazioni tossiche da digitale a carico sia del cuore che dell'apparato digerente (di cui diremo fra poco), nella fibrillazione atriale senza scompenso (vedi quanto si è detto poco fa), nei casi di cardiopatie con tendenza alle embolie, nei casi di collasso o di shock. Per quanto riguarda l'uso della digitale nei blocchi A.V. si veda a pag. 599.

Manifestazioni tossiche da digitale. — Le manifestazioni tossiche da digitale si possono distinguere in quelle a carico dell'apparato digerente, in quelle a carico del cuore e, di importanza minore, in quelle a carico del sistema nervoso.

A carico dell'apparato digerente la prima manifestazione è la comparsa di anoressia, che subito dopo è seguita da nausea e da vomito, mentre la diarrea è assai meno frequente. Il vomito è di origine centrale e non gastrica; onde serve a poco sostituire la via di somministrazione orale della digitale con quella parenterale e con quella rettale.

Quando compaiono i sintomi tossici a carico dell'apparato digerente si pone il problema se il trattamento, ciò nonostante, debba essere continuato o se debba essere sospeso. È un problema talora difficile, ma nel quale i criteri da seguire sono i seguenti: se è già stato ottenuto un buon risultato terapeutico, se la dose di digitale somministrata è quasi uguale a quella stimata necessaria per raggiungere la dose di saturazione e soprattutto se sono presenti sintomi tossici a carico del cuore (v. fra

poco), allora il trattamento deve essere sospeso, almeno per qualche giorno, per riprenderlo eventualmente a dosi minori; se, invece, quando compaiono i suddetti sintomi, non è stato ancora raggiunto neanche un terzo della dose stimata necessaria per raggiungere la dose di saturazione, se sono ancora evidenti i sintomi dello scompenso, se non vi sono sintomi tossici da digitale a carico del cuore, allora si può insistere per qualche tempo nella somministrazione della digitale, cercando di limitare al massimo, per questo periodo, cibi e bevande.

A carico del cuore i sintomi da sovradosaggio da digitale sono rappresentati soprattutto da disturbi della formazione e della conduzione degli stimoli. Il disturbo piú frequente è la comparsa di una eccessiva bradicardia, che, qualora scenda al di sotto delle 60-55 pulsazioni al minuto, richiede l'immediata sospensione della terapia digitalica. Frequente è anche la comparsa di una extrasistolia ventricolare, di cui la forma piú caratteristica e frequente è il bigeminismo extrasistolico. Anche la comparsa di quest'ultimo, che oltre tutto ha un cattivo significato prognostico, deve indurre alla sospensione della digitale, che non deve essere ripresa se non qualche giorno dopo che il bigeminismo è scomparso. Altri disturbi del ritmo da digitale, legati all'azione depressiva che essa esplica sul nodo del seno, sono rappresentati dalla comparsa di un'aritmia sinusale, di un blocco seno-atriale, di un ritmo nodale e, talora, dall'arresto dell'impulso sinusale. Altri disturbi, infine, peraltro rari, sono rappresentati dalla tachicardia parossistica ventricolare, da alternanze elettriche o del polso, dalla tachicardia parossistica atriale, ecc..

Fra i disturbi cardiaci da digitale possiamo annoverare anche le modificazioni indotte dalla droga sull'ECG, che meritano un cenno particolare. Le modificazioni riguardano quasi esclusivamente il tratto ST e la T ed esse consistono in una progressiva depressione al di sotto della linea isoelettrica del tratto ST, cosí che quando esso si unisce alla branca ascendente della T forma un angolo non piú ottuso, come di norma, ma retto. Deprimendosi sempre piú l'ST, l'angolo diventa acuto e la T appare difasica e talora addirittura invertita (ma, osservandone bene l'apice, questo è sempre al di sopra della linea isoelettrica). Altra

modificazione è il lento declinare della branca discendente della T, cosicché, quando c'è tachicardia, il tratto fra la T e la P successiva non raggiunge mai l'isoelettrica. Le suddette modificazioni avvengono nei cuori in cui le T sono positive; se invece queste, già prima di iniziare il trattamento, erano negative, si possono avere tutte le possibilità: la negatività della T può venire accentuata o fatta scomparire o essere lasciata imm modificata.

Un caso particolare è quello dei cuori con deviazione assiale sinistra (QRS e T positivi in D_1 e negativi in D_3); in questi casi si ha in D_1 una negativizzazione della T con sopraslivellamento dell'ST, e in D_3 una positivizzazione della T con sottoslivellamento dell'ST (questo fenomeno viene anche indicato con il nome di legge di Barnes). Nelle derivazioni precordiali le alterazioni da digitale riguardano anch'esse l'isoelettricità del tratto ST e l'onda T, la quale può diminuire d'ampiezza o cambiare direzione; queste alterazioni, peraltro, sono rare e modeste e solo eccezionalmente possono simulare quelle dell'infarto miocardico.

Tutte le suddette alterazioni ecgrafiche non sono, di solito, segno di un'azione tossica della digitale sul miocardio o di un sovradosaggio della droga; onde la loro comparsa non deve provocare la sospensione della terapia digitalica.

La supposta proprietà della digitale di provocare piccoli focolai necrotici nel miocardio (dovuti a vasocostrizione delle terminazioni coronariche per stimolazione vagale) o quella di facilitare i processi trombotici e la mobilizzazione di emboli, innanzitutto non sono sicuramente dimostrate e, in secondo luogo, non sono tali da essere considerate manifestazioni tossiche da digitale né costituiscono una controindicazione alla terapia digitalica.

A carico del sistema nervoso è stata segnalata cefalea, visione colorata in verde o giallo, stato di confusione mentale; ma si tratta di disturbi rari.

Vie di somministrazione della digitale. — La via di somministrazione elettiva della digitale è quella *orale*, che consente, nella generalità dei casi, un ottimo assorbimento del farmaco.

Qualora, per vari motivi (comparsa di disturbi gastroenterici da intolleranza al farmaco, esistenza di processi morbosi a carico dell'apparato digerente che alterino l'assorbimento del farmaco, impossibilità da parte del paziente ad assumere medicinali per via orale), non si potesse fare uso della via orale, si può ricorrere alla somministrazione per via intramuscolare, o sottocutanea, oppure alla via rettale. La via intramuscolare, o sottocutanea, non è però indicata quando esiste uno stato anasarcatico, perché il medicamento, venendosi a diluire troppo nel liquido di edema, passerebbe in circolo solo in minima quantità. Alla via endovenosa si ricorre solo eccezionalmente, quando si voglia ottenere — come, ad esempio, nel caso di un attacco di tachicardia parossistica — un'azione particolarmente rapida, oppure quando non sia possibile ricorrere a nessuna delle altre vie.

Prescrizioni galeniche di digitale (nelle prescrizioni galeniche, se non è specificato altrimenti, si intende sempre la digitale purpurea):

- Pr. Foglie di digitale g 1
 fa infuso alla colatura di » 70
 Cognac » 30
- S. da consumare in 24 ore (o anche in meno) nella terapia d'attacco, e in 2-5 giorni in quella di mantenimento (in teoria cc 100 di infuso dovrebbero contenere mg 1 di digitossina, ma in pratica si considera che ne contengano un po' meno).
- Pr. Foglie di digitale polverate cg 10
 per cartina, di tali n.
- S. 8-12 cartine al giorno nella terapia d'attacco, e 2-4 al giorno in quella di mantenimento (in teoria ogni cartina dovrebbe contenere mg 0,1 di digitossina, ma in pratica si considera che ne contenga un po' meno).
- Pr. Tintura di digitale F.U. g 30
 deve contenere almeno g 0,02% di digitossina, cioè 1 cc
 deve contenere mg 0,2 di digitossina
- S. 120-180 gtt al dì nella terapia d'attacco (pari a mg 0,8-1,2 di digitossina), e 15-45 gocce nella terapia di mantenimento (pari a mg 0,1-0,3 di digitossina).

Preparato del commercio di digitale

NOTA. - Nei preparati in gocce il contenuto in principio attivo viene riferito a 1 cc; ma poiché le gocce necessarie per fare 1 cc variano notevolmente da un preparato all'altro, è necessario attenersi attentamente alle indicazioni annesse a ciascun preparato. Non abbiamo indicato la via di somministrazione delle fiale, ma è sottinteso che queste possono venire somministrate per via i.m., sottocutanea e e.v.. La posologia indicata per le compresse, le fiale e le supposte si intende riferita ad ogni singola compressa o fiala o supposta.

Digitale purpurea

Purpurea in toto (dosata biologicamente)

- NEODIGAL Erba — Flac. gtt cc 8: 5 gtt = cg 10 polv. (= mg 0,1 digitossina); 40 compr. cg 2 polvere (= mg 0,02); 5 ff cg 25 polvere (= 0,25 digitossina); 6 supposte cg 50 polvere (= 0,5 digitossina).
 DIGALEN Roche — Flac. gtt cc 15 (40 gtt = cg 7,5 foglie = mg 0,07 digitossina); 6 ff cg 3,75 foglie (= mg 0,0375 digitossina).
 DIGISTEN Invernì Della Befia — 20 compr. 1 U.I.; 6 ff 0,5 U.I. (1 U.I. = cg 7,6 foglie del campione 1949 = mg 0,1 digitossina).

Digitossina

- PURPUREN Baldacci — Flac. gtt cc 5: 1 cc = 1 U.I.; 5 ff 0,15 U.I.
 DIGITALINA Nativelle — Flac. gtt cc 5 e cc 10: 50 gtt = mg 1 digitossina; 40 compr. mg 0,1; 6 ff mg 0,2.
 DIGIMERCK Bracco — Flac. gtt cc 5: 1 cc = mg 0,1 digitossina; 20 compresse mg 0,1; 5 ff mg 0,25; 6 supposte mg 0,25.
 DIGIPAN Simes — Flac. gtt: 1 cc = mg 1.
 EUDIGAL Schiapparelli — Flac. gtt: 1 cc = mg 0,25; 30 compr. mg 0,1; 5 ff mg 0,25.

Digitossina + gitossina

- CRISTAFOLINA Ciba — Flac. gtt cc 15: 1 cc = 0,15 glucosidi; 20 compr. mg 0,1; 5 ff mg 0,25; 5 supposte mg 0,5.

Gitalina

- GITALEX Istifar Albanese — Flac. gtt cc 10: 1 cc = mg 1,5.
 VERODIGENO Boehringer

*Digitale lanata**Associazione dei lanatosidi A, B e C*

DIGILANID *Sandoz* — Flac. gtt cc 10: 1 cc = mg 0,5 lanatosidi; 6 ff mg 0,5; 6 supposte mg 0,5.

Lanatoside C

CEDILANID *Sandoz* — Flac. gtt cc 10: 1 cc mg 1; 40 compr. mg 0,25; 6 ff mg 0,4; 6 supposte mg 15.

SIMESLANIDE C *Simes* — Flac. gtt cc 10: 1 cc = mg 2; 10 ff mg 0,4.

Desacetil-lanatoside C

DESACI *Simes* — ff mg 0,4; flac. cc 20 uso parenterale (1 cc = mg 0,2); compr. mg 0,25 e mg 0,50; flac. cc 10 uso orale (1 cc = mg 1).

Digossina

DIGOXIN *Wellcome* — Flac. gtt cc 10: 1 cc = mg 0,5; 100 compr. 0,25; 3 ff mg 0,5.

DIGOSTIP *Stip* — Flac. gtt cc 10: 1 cc = mg 0,5.

LANICOR *Böhringer* — Flac. gtt cc 10: 1 cc = 0,5; 20 compr. mg 0,25; 5 ff mg 0,25; 6 supp. mg 0,5 Lanicor L e LT (con levulosio e con levulosio + diossipropil-teofillina): in entrambi i casi ff cc 10 e.v. con mg 0,25 digossina. - Lanibromin: 20 compr. mg 0,125 digossina + mg 15 acido etilbromoetilbarbiturico + aa mg 50 teofillina e teobromina; 6 supp.

Acetil-digitossina

ACYLANID *Sandoz* — Flac. gtt 1 cc = mg 0,5; 5 ff mg 0,2; supposte mg 0,25.

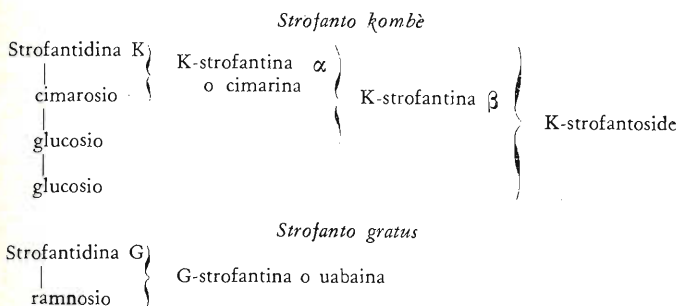
Strofantio

Si dà il nome generico di strofanto a una droga ad azione cardiotonica contenuta nei semi della pianta *Strophantus*, della quale si conoscono due varietà principali: lo *Str. kombé* e lo *Str. gratus*. La droga di altre varietà di *Strophantus*, come lo *Str. hispidus*, non è usata in terapia.

Nello *Str. kombé* è contenuto un glucoside naturale detto *K-strofantoside*, la cui parte glicidica è formata da 2 molecole di glucosio e da una di cimariosio e la cui genina, che differisce per alcuni particolari da quella dei glucosidi digitalici, prende il nome di *strofantidina-K*. Se dal glucoside naturale si sottrae

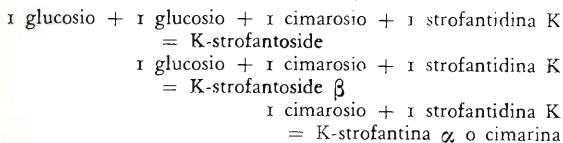
una molecola di glucosio, si ottiene il glucoside detto *K-strofantina* β e se si toglie anche l'altra molecola di glucosio si ottiene il glucoside detto *K-strofantina* α o anche *cimarina* (v. schema qui sotto riportato). In terapia si adotta il K-strofantoside e la K-strofantina β , ma non la K-strofantina α .

Nello *Strophantus gratus* è contenuto un glucoside naturale, detto *G-strofantina* (o anche *uabaina*, perché identico al principio attivo della pianta *Akokoantera ouabaio*), il quale è formato da 1 molecola di ramnosio e da una genina, detta Strofantidina G. Dal punto di vista farmacologico la G-strofantina è caratterizzata dal fatto di presentare una discreta resistenza all'azione del succo gastrico, comunque maggiore di quella presentata dai glucosidi della Strofanto kombé.



La composizione dei glucosidi dello strofanto kombé e dello strofanto gratus si può anche indicare così

Strofanto kombé



Strofanto gratus



Proprietà e indicazioni. — Più che descrivere in dettaglio le proprietà dello strofanto, che sono analoghe a quelle della digitale, illustreremo in che cosa consistono le principali differenze fra strofanto e digitale.

Innanzitutto, poiché lo strofanto viene assorbito più rapidamente e poiché il suo legame con le proteine plasmatiche è più labile, ne consegue che la sua azione è più rapida di quella della digitale e il suo periodo di latenza è minore; sono inoltre minori la sua tenacità di fissazione nel miocardio e la sua proprietà di accumulo, mentre è maggiore il suo tasso di inattivazione tanto che in circa 36-48 ore tutto lo strofanto somministrato viene eliminato.

Per quanto riguarda le azioni sul miocardio, l'azione inotropica dello strofanto è maggiore di quella della digitale, mentre minori sono tutte le altre azioni: batmotropa positiva, dromotropica e cronotropica negative (ma per quest'ultima azione i pareri sono discordi).

Ne consegue, dal punto di vista pratico, che la terapia strofantinica è indicata, in primo luogo, nei casi di insufficienza cardiaca acuta, come l'asma cardiaco e l'edema polmonare acuto, soprattutto quando quest'ultimo insorge in un iperteso arterioso (e in questi casi lo strofanto, per esplicare in pieno la sua caratteristica prontezza d'azione, dovrebbe essere somministrato sempre endovena), ma è indicata anche nei casi di scompenso cronico congestizio e precisamente nello scompenso bradicardico (in questi casi, secondo la nostra esperienza, si ottengono buoni risultati con l'associazione strofanto + caffeina), nel caso di cuori fortemente dilatati (con diametro trasverso superiore ai 19 cm), nel caso di cuori con gravi fatti degenerativi (sui quali la digitale, a causa della sua supposta azione trombotica sulle piccole diramazioni coronariche, potrebbe riuscire dannosa), o infine, nel caso particolare di cuori che non hanno mai risposto alla digitale o che, dopo avervi risposto in un primo tempo, non vi rispondono oramai più; è proprio in tutti questi casi che la terapia strofantinica, soprattutto se si decide di praticarla per via endovenosa, può dare risultati veramente buoni e insperati; ma i casi ora ricordati sono casi rari, di fronte al grande numero

dei casi di classico scompenso destro congestizio. Lo strofanto può essere anche indicato (ma secondo noi a torto) nella terapia cardiotonica prolungata, quando si voglia evitare il pericolo di incorrere, usando la digitale, nel fenomeno dell'accumulo. Infine lo strofanto è indicato in quei casi nei quali la digitale provoca spiccate manifestazioni di intolleranza gastrica.

Tutto sommato, le indicazioni dello strofanto sono di gran lunga minori di quelle della digitale e, nello scompenso cronico congestizio, lo strofanto deve considerarsi solo come un mezzo di ricalzo della digitale. A questo proposito ricordiamo che nei paesi anglosassoni la terapia strofantinica è quasi sconosciuta.

Controindicazioni. — La controindicazione più importante allo strofanto è data dalla precedente digitalizzazione del malato, in quanto si afferma che lo strofanto, agendo sopra un miocardio che già si trova sotto l'azione della digitale, può dare luogo a gravi manifestazioni morbose (varie forme di blocco e di aritmie) e non di rado alla morte per comparsa di fibrillazione ventricolare. Peraltro, non bisogna formalizzarsi troppo su questa controindicazione, che rappresenta un pericolo più teorico che reale, essendo gli incidenti, che talvolta si verificano, legati, di solito, alla somministrazione dello strofanto per sé stesso.

Manifestazioni tossiche. — Le manifestazioni tossiche dello strofanto sul cuore sono simili a quelle da digitale (v. pag. 488), ma più rare, come più rare o addirittura assenti sono quelle a carico dell'apparato gastro-intestinale. Naturalmente sulla terapia strofantinica endovenosa incombe, qualora si superi un certo limite di dosaggio, il pericolo dell'arresto immediato del cuore per contrazione tetanica di questo.

Vie di somministrazione. — La via di somministrazione elettiva dello strofanto è quella endovenosa, giacché solo per questa via si può ottenere, il più delle volte, il successo terapeutico. La via intramuscolare è meno efficace di quella endovenosa, perché viene ad essere quasi annullata una delle maggiori

caratteristiche della terapia strofantinica, cioè la prontezza d'azione. La via orale è pressoché inefficace, perché i glucosidi strofantinici vengono distrutti nella loro quasi totalità dagli enzimi digestivi; fa una certa eccezione lo *Strophantus gratus* che presenta una relativa resistenza ad essi. Discreti risultati dà la via rettale, mediante l'uso di supposte.

Metodi di dosaggio. — I glucosidi strofantinici vengono dosati ponderalmente. La titolazione biologica, che ha importanza solo per i preparati galenici della droga, di attività piuttosto variabile, viene espressa in Unità, prendendo come confronto l'attività di un campione standard di G-strofantina anidra.

Posologia generale orientativa. — Per via e.v. la dose minima attiva di strofantina si ritiene essere di $\gamma 2,8$ per Kg di peso corporeo, vale a dire di circa mg 0.170 per un individuo di Kg 60; peraltro, la dose di mg 0.125 ($1/8$ di mg) — che, in teoria, dovrebbe essere priva di azione terapeutica — viene talora usata per saggiare la tolleranza individuale. La dose singola abituale è quella di mg 0.250 ($1/4$ di mg), che può eventualmente essere ripetuta nelle 24 ore; in casi particolari si possono somministrare anche mg 0.5 in un'unica dose. Le iniezioni e.v. devono essere eseguite lentamente, dopo aver preventivamente diluito la fiala in almeno 10 cc di soluzione glucosata. Per via i.m., orale e rettale la cautela nel dosaggio non ha importanza. Per via orale la posologia nelle 24 ore è compresa fra mg 0,2-1 fino anche a mg 2-3; per via i.m. o rettale la dose singola abituale è di mg 0.50.

Digitalici minori

I *digitalici minori* sono rappresentati da glucosidi contenuti nelle seguenti piante: *scilla*, *adonide*, *convallaria*, *tevetina*, *oleandro*, *elleboro* e *cereus grandiflora* (cactina). Anche altre piante, evonimina, uzara, antiarina, periploca, nonché le ghiandole cutanee del rospo, contengono dei glucosidi a debole azio-

ne digitalica, che però non vengono adoperati nella terapia cardiaca, venendo, solo per alcuni, adoperate altre proprietà da essi eventualmente possedute (ad es. l'evonimina viene usata a scopo lassativo, l'uzara a scopo antidiarroico).

È inutile stare qui a descrivere dettagliatamente ogni droga. Per ognuna vale quanto è stato detto per la digitale, essendo le differenze rappresentate solo da alcune particolarità riguardanti l'intensità d'azione (che, in genere, è sempre minore, e talora in misura anche notevole, di quella della digitale), il tempo di latenza, la tenacità di fissazione e il tasso di inattivazione.

Ma quello che conta sottolineare, ancora una volta e nonostante quanto ogni tanto viene affermato, è che non vi è alcun motivo per sostituire alla digitale vera e propria (e, in qualche caso, allo strofanto) i glucosidi digitalici minori. In teoria le ragioni per sostituire alla digitale e allo strofanto i digitalici minori sono rappresentate, nella terapia d'attacco, dalla presenza di una spiccata intolleranza individuale ai due farmaci o di un'insensibilità, anch'essa individuale, alla loro azione terapeutica, e, nella terapia di mantenimento, il timore di incorrere in fenomeni di accumulo. Ma le prime due eventualità, anche se possibili, sono eccezionali e il terzo motivo non è una ragione valida, perché con un po' di attenzione è sempre possibile condurre appropriatamente una terapia di mantenimento con la digitale.

Ricordiamo, comunque, i dati tecnici relativi a queste droghe, che è necessario conoscere qualora le si vogliano usare.

La *scilla* è formata da molti glucosidi (tutti caratterizzati dal fatto che la loro genina è l'unica, fra quelle di tutti i glucosidi cardiotonici, ad avere unito al nucleo steroideo un anello ossilattionico esagonale anziché pentagonale; v. anche quanto si è detto a pagg. 470-71), il più importante dei quali è lo *scillarene A*. La *scilla* ha un'azione clinica e proprietà farmacologiche (fra cui il tasso di inattivazione) simili a quelle dello strofanto, essendo caratterizzata, inoltre, da una spiccata proprietà diuretica, che sembrerebbe superiore a quella che può essergli consentita dalla sua azione cardiotonica; onde è stata avanzata l'ipotesi di una sua azione diuretica diretta. La posologia della

scilla, nella terapia di attacco e riferita al complesso dei glucosidi puri, è di mg 1-3 per l'assunzione orale, di mg 0,5 per via e.v. e di mg 2-4 per quella rettale.

L'*adonide* è una droga contenuta nella pianta *Adonis vernalis* formata da vari glucosidi, alla miscela dei due più importanti dei quali, l'*adonidoside* e l'*adonidovernoside*, si dà il nome di *adonidina*. Le sue proprietà ed azioni sono simili a quelle della digitale e la sua posologia è di mg 4-8 al giorno nella terapia d'attacco e di mg 2-4 nel mantenimento. I rapporti fra misure ponderali e unità biologiche sono i seguenti: 1 mg di adonidoside = 400 U.R.; 1 mg di adonidovernoside = 170 U.R..

La *Convallaria majalis* (così chiamata perché fiorisce in Maggio), o *mughetto*, contiene diversi glucosidi, dei quali il più importante è la *convallatossina* che, sperimentalmente, è il glucoside che possiede la più intensa azione inotropica positiva fra tutti i glucosidi digitalici. La posologia, nella terapia d'attacco, è di mg 0.6-1, se somministrata per via parenterale, e di mg 2-3, se somministrata per via orale; nella terapia di mantenimento è, rispettivamente, di mg 0.2-0.4 e di mg 1-1.5. La via di somministrazione può essere quella orale o quella parenterale.

La *tevetina* è un glucoside cardioattivo contenuto nei frutti della *Thevetia neriifolia*, il quale ha un'azione inotropica positiva piuttosto modesta, se paragonata con quella degli altri glucosidi digitalici, ma ha il vantaggio di presentare in misura minima il fenomeno dell'accumulo e soprattutto quello di non dare quasi mai disturbi gastrici; onde può essere usata vantaggiosamente in quei soggetti che presentano intolleranza alla digitale. La sua posologia è di mg 2-4 nella terapia di attacco e di mg 1-2 nella terapia di mantenimento e la sua via di somministrazione può essere orale o intramuscolare.

Sono usati talvolta in terapia, e di solito contenuti in alcuni preparati del commercio ad azione cardiotonica per le cure di mantenimento, anche i glucosidi dell'*Oleandro*: *oleandrina*, *nerina* e *folineurina*, quelli dell'*Elleborus niger*: *elleborina* e *elleboreina* e quelli del *Cereus grandiflora*: *cactina*.

Altri farmaci

Oltre ai cardiotonici digitalici, altri farmaci favoriscono direttamente o indirettamente, l'attività cardiaca: gli *analettici bulbo-mesencefalici*, i c.d. « *miocardiotrofici* », i *coronariodilatatori*, la *caffeina*, la *sparteina* e la *stricnina*.

Gli *analettici bulbo-mesencefalici* sono utili in quei casi di scompenso in cui siano particolarmente accentuati i fenomeni di stasi cerebrale, con sintomi di ipoeccitabilità dei centri del respiro e vasomotori, con sonnolenza, ecc..

I *coronariodilatatori* sono utili in quei casi di scompenso in cui esistono segni di insufficienza del circolo coronarico, o rivelati dall'indagine elettrocardiografica, o presumibili in base a sintomi clinici soggettivi ed obbiettivi (crisi di angor, ipertensione arteriosa progressa o in atto, cospicua cardiomegalia, manifestazioni arteriosclerotiche o di ischemia arteriosa in altri distretti vasali, ecc.).

I « *miocardiotrofici* » (v. pag. 559) non hanno un'efficacia diretta sullo scompenso cardiaco (essi, infatti, non esplicano alcuna azione sull'inotropismo cardiaco), ma sono utili in quanto favoriscono il metabolismo della fibra cardiaca. Comunque deve essere chiaro che i miocardiotrofici hanno un'importanza del tutto secondaria nella terapia dello scompenso e non si deve mai pensare che con essi si possa curare lo scompenso o che possano sostituirsi ai farmaci digitalici.

La *caffeina* esplica sul cuore un'azione inotropica, batmotropa, cronotropica e dromotropica tutte positive; le prime due sono sinergiche con la digitale, le altre due antagoniste. Inoltre la caffeina esplica un'azione costrittrice sui vasi periferici, ma dilatatrice su quelli coronarici, renali e cerebrali e possiede un'azione stimolante sul S.N.C., sul centro del respiro e sulla diuresi. Pertanto la caffeina è utile nei casi di scompenso con bradicardia (deve essere somministrata da sola se la bradicardia è secondaria all'uso di digitalici, mentre può essere associata a strofantina se la bradicardia è primitiva) e nei casi in cui vi so-

no gravi fatti degenerativi a carico del miocardio, in particolare se questi sono secondari a coronaropatie. È invece controindicata nei casi di scompenso con tachicardia accentuata o con tendenza all'extrasistolia.

La caffeina può essere somministrata per via orale o per via i.m. o e.v. (queste ultime due vie sono preferibili nelle cardiopatie) a dosi singole di cg 20-30 anche più volte nelle 24 ore e sempre in unione con il benzoato o con il salicilato di sodio, che ne aumentano la solubilità.

- Pr. Caffeina e benzoato di sodio aa cg 20-30
Acqua distill. q.b. per 1 fiala da cc 2; di tali n.
- S. 1 o più fiale nelle 24 ore i.m. o anche e.v.
- Pr. Caffeina e benzoato (o salicilato) di sodio cg 20-30
per 1 cartina; di tali n.
- S. 1 o più cartine al giorno.

CAFFEINA *Houdè Lirca* — Flac. granulato zuccherino 2% di caffeina.

La *sparteina* esplica sul miocardio tutte azioni negative (cronotropa, batmotropa, dromotropa), ad eccezione di quella inotropica, che, sia pure modestamente, è positiva. Pertanto la sparteina trova indicazione, almeno teorica, nei casi di scompenso che si accompagnano a extrasistolia, tachicardia, fibrillazione. In pratica, peraltro, la sua efficacia è scarsa. La sparteina si somministra di preferenza per via i.m. alla dose singola di cg 5-10, ma talora anche per bocca; essa si trova associata, in molti preparati del commercio, con altri farmaci cardiocirculatori.

- Pr. Solfato sparteina 5% cc 1-2
per 1 fiala, di tali n.
- S. 1 o più fiale al giorno per via i.m. o ipodermica

La *stricnina*, alcaloide che si estrae dalla *noce vomica* e dalla *Fava di S. Ignazio* (che sono i semi rispettivamente dello *Strychnos Nux vomica* e dello *Strychnos ignatii*), ha un'azione tonica notevole sul tessuto muscolare (ivi compresa quella car-

diaca) e sul tessuto cardiaco. È indicata nei casi di scompenso con spiccata adinamia cardiaca e con prostrazione dello stato generale, dove la sua associazione con i cardiotonici digitalici dà sovente risultati ottimi e talora insperati; non è invece indicata nei cardiopatici inquieti e agitati. La stricnina si somministra per os o i.m. alla dose singola di mg 1 sotto forma di nitrato.

Pr. Stricnina nitrato mg 1
 Eccipiente q.b. per 1 granulo, di tali n.

S. 2-3 al giorno

Pr. Stricnina nitrato mg 1
 Acqua distillata q.b. per 1 fiala da cc 2; di tali n.

S. 1-3 fiale al giorno i.m.

TERAPIA DEI VARI QUADRI CLINICI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Qui intendiamo riferirci ai quadri clinici dello scompenso cardiaco totale cronico congestizio, considerati soprattutto sotto il punto di vista: *a)* della loro gravità, *b)* della concomitanza con essi di disturbi del ritmo, *c)* della loro etiologia.

Non abbiamo creduto opportuno attenerci alla distinzione clinica che suole porsi dello scompenso cardiaco in scompenso sinistro (o insufficienza cardiaca anterograda) e in scompenso totale, perché, a parte ogni considerazione sulla reale esistenza o sulle basi fisiopatologiche di questi quadri clinici, non ci sembra che essi abbiano importanza dal punto di vista terapeutico (se si eccettua il quadro piú conclamato e caratteristico dell'insufficienza acuta del ventricolo sinistro, rappresentato dall'edema polmonare acuto, che sarà trattato a parte).

I vari quadri clinici dello scompenso verranno pertanto così suddivisi:

In rapporto alla gravità dello scompenso:

forme lievi o iniziali
 forme gravi o ribelli.

In rapporto alla concomitanza di disturbi del ritmo:

- con fibrillazione atriale
- con aritmia extrasistolica
- con tachicardia
- con blocco A.V.

In rapporto all'etiologia dello scompenso:

- da coronariopatie (miocardioangiosclerosi)
- da ipertensione arteriosa
- da vizi valvolari
- cuore polmonare cronico scompensato
- scompenso ipercinetico

a - In rapporto alla gravità

Forme lievi (o iniziali) di scompenso cardiaco. — Nelle forme lievi di scompenso cardiaco, quelle in cui, tanto per intenderci, è presente solo dispnea da sforzo, può essere sufficiente solo il riposo e la terapia dietetica per ripristinare il compenso. Se ciò non è sufficiente si ricorrerà alla digitale e ai diuretici, ma (torniamo ancora ad insistere su questo punto) sia ben chiaro che non si deve mai ricorrere, con la motivazione che si tratta di uno stato lieve di scompenso, ai digitalici cosiddetti « minori »: *la digitale è il farmaco dello scompenso, sia esso lieve o grave*, e ad essa si deve rinunciare solo nel caso delle già ricordate controindicazioni o impossibilità di somministrarla.

Forme gravi e forme ribelli (c.d. « irriducibili »). — Nelle forme gravi di scompenso cardiaco (con presenza di dispnea a riposo, di edemi cospicui e diffusi, di cianosi intensa, ecc.) il riposo deve essere assoluto, le restrizioni dietetiche severe (nei primi giorni la dieta deve essere addirittura solo idrica), gli eventuali versamenti nelle sierose devono essere evacuati e, in caso di cospicua stasi epatica, si deve procedere al sanguisugio sulla regione epatica; nel contempo si deve mettere subito in atto l'ossigenoterapia, la somministrazione di sedativi, di diuretici e soprattutto di forti dosi di digitale (a meno che, naturalmente, quest'ultima non sia controindicata).

Ma in alcuni casi, nonostante l'esecuzione di tutte queste misure terapeutiche, non si osserva la remissione del quadro clinico, che, anzi, dimostra un progressivo peggioramento. In questi casi, evidentemente, il processo patologico cardiaco è troppo avanzato per risentire gli effetti della terapia e si giunge, di solito, alla morte del paziente.

Ma prima di dichiarare uno scompenso oramai troppo grave per risentire delle misure terapeutiche, bisogna assicurarsi che non ne siano responsabili cause estranee alla cardiopatia, che facilmente possono passare inosservate; ad esempio, una pericardite costrittiva, un ipertiroidismo latente, una microembolia polmonare ricorrente, una anemia spiccata, ecc.. La correzione di queste cause patologiche serve, il più delle volte, ad ottenere la remissione di uno scompenso prima dichiarato « irriducibile ».

b - *In rapporto alla concomitanza di disturbi del ritmo*

Scompenso cardiaco con fibrillazione atriale. — La fibrillazione atriale che si accompagna a scompenso va distinta, dal punto di vista terapeutico, dalla fibrillazione senza scompenso, in quanto nel primo caso l'obbiettivo da raggiungere è la remissione dello scompenso, poco importando che il disturbo del ritmo persista o meno, mentre nel secondo l'obbiettivo da raggiungere, una volta ammesso che ne valga la pena, è la scomparsa del disturbo del ritmo in sé e per sé (v. anche a pag. 593).

Nello scompenso cardiaco con fibrillazione atriale a frequenza ventricolare aumentata il medicamento di elezione è la digitossina o l'estratto totale di purpurea, i quali, grazie alla loro spiccata azione dromotropa negativa, riducono fortemente la frequenza ventricolare recando in tal modo beneficio alla dinamica cardiaca, anche se non sempre riescono a fare scomparire la fibrillazione. Nei casi (rari!) di scompenso con fibrillazione a frequenza ventricolare normale o diminuita è preferibile ricorrere allo strofanto o allo strofanto + caffeina, così come si fa nello scompenso tachicardico senza fibrillazione.

Scompenso con extrasistoli ventricolari. — Se l'extrasistolia ventricolare precede il trattamento, non c'è nessuna controindicazione ad intraprendere la terapia digitalica, che, anzi, è di solito capace di fare scomparire l'extrasistolia. Se le extrasistoli sono frequentissime può essere utile associare la procainamide, sulle cui modalità d'uso si veda a pag. 584.

Nel caso, invece, che le extrasistoli ventricolari compaiano dopo l'inizio della terapia digitalica e siano chiaramente di origine medicamentosa, la digitale deve essere sospesa subito.

Scompenso bradicardico. — Nello scompenso che si accompagna a bradicardia spontanea (vale a dire quando si ha un numero di pulsazioni al minuto inferiore a 60-55), e nel quale la digitale non è pertanto indicata, si può ricorrere allo strofanto, la cui azione bradicardizzante è meno accentuata di quella della digitale e al quale può venire utilmente associata la caffeina (ad es. 1-2 fiala intramuscolo da cg 20).

Scompenso con blocco A-V. — Nei casi di blocco A.V. parziale la digitale è controindicata perché rallenta ulteriormente la condizione degli stimoli, ma si può usare, e in genere con buoni risultati, lo strofanto + caffeina, così come nello scompenso bradicardico. Se invece il blocco è totale, si può ricorrere alla digitale senza timore, perché questa non rallenta ulteriormente l'automatismo ventricolare. In entrambi i casi, naturalmente, oltre ai cardiotonici, si metterà in atto la terapia propria del blocco A.V., per la quale si rimanda a pag. 595.

c - In rapporto alle cause

Scompenso da arteriosclerosi coronarica (miocardioangiosclerosi scompensata, cardiopatia ischemica scompensata). *Scompenso da ipertensione arteriosa* (cardiopatia ipertensiva scompensata).

In entrambe queste evenienze morbose la terapia dello scompenso è la stessa di quella abituale, ma è importante asso-

ciare ad essa, sia nell'una che nell'altra evenienza, farmaci coronariodilatatori, e nella seconda, anche degli ipotensivi, qualora i valori pressori, nonostante lo scompenso, persistano elevati.

Scompenso da vizi valvolari. — Non vi sono modalità particolari nella terapia dello scompenso in rapporto al vizio valvolare che ne è la causa. Solo nella stenosi mitralica pura e nell'insufficienza aortica può essere messo in discussione l'uso della digitale, perché, in seguito all'allungamento della diastole da questa provocato, si ha, nel primo caso, un aumento della replezione diastolica del ventricolo destro con conseguente aumento della portata circolatoria nel piccolo circolo e della congestione presente in esso, e, nel secondo caso, si ha un aumento del reflusso del sangue nel ventricolo sinistro durante la diastole. Sono queste, peraltro, controindicazioni più teoriche che pratiche.

Per quanto riguarda le misure terapeutiche e di regime di vita da mettere in atto nei vizi valvolari quando questi sono ancora in fase di compenso, come anche per quanto riguarda la terapia chirurgica di alcuni vizi valvolari, si rimanda a pag. 535.

Scompenso da cuore polmonare cronico (Cuore polmonare cronico scompensato). — La terapia del cuore polmonare cronico scompensato è fondamentalmente la stessa di quella dello scompenso cronico congestizio, con l'attuazione di tutti i presidi terapeutici descritti a questo proposito: riposo, dieta asodica, somministrazione di diuretici, di digitale, o, in caso di accentuata bradicardia o di mancata risposta ad essa, di strofanto.

Un posto preminente spetta all'*ossigenoterapia*, data la grande frequenza con la quale in questi malati, soprattutto quando si tratta di cuore polmonare da causa parenchimale, è presente un'intensa cianosi.

È discusso se nel cuore polmonare cronico convenga o non eseguire il *salasso*; secondo alcuni esso sarebbe controindicato

perché si verrebbe a diminuire l'ipertensione venosa esistente, che, invece, andrebbe rispettata in quanto, consentendo un aumento della gittata ventricolare destra, favorisce il difficoltà circolo polmonare; inoltre la sottrazione di globuli rossi potrebbe rappresentare un danno, date le condizioni già difficili in cui avviene l'ossigenazione. Ma quando la cianosi e la dispnea sono dovute chiaramente all'insufficienza cardiaca e non a quella respiratoria (ciò di cui si può essere sicuri quando sono presenti cospicui edemi periferici e cospicua epatomegalia) ed inoltre vi è un'ipervolemia plasmatica notevole, l'esperienza pratica insegna che il salasso dà sempre buoni risultati. Per combattere la poliglobulia presente nel cuore polmonare cronico alcuni studiosi hanno addirittura proposto di trattare i pazienti con appropriate dosi di Cr^{32} , isotopo radioattivo, che, come è noto, ha la proprietà di distruggere i globuli rossi.

Oltre all'attuazione della terapia cardiotonica, ha molta importanza, ove sia possibile, il trattamento dell'affezione polmonare che ha dato origine alla cardiopatia. Nel caso che si tratti di enfisema (che, come è noto, è la causa più frequente del cuore polmonare cronico), oppure di una cifoscoliosi o di un'arterite obliterante primitiva o di una sclerosi delle arterie polmonari, è evidente che ci sarà ben poco da fare dal punto di vista terapeutico; ma se si tratta di bronchiti croniche, di bronchiectasie, di asma bronchiale, o, infine, di affezioni morbose delle arterie polmonari provocate da agenti morbosi noti e terapeuticamente aggredibili (ad es. sifilide, bilarziosi) si possono ottenere notevoli successi con la terapia causale essendo altresì evidente che il miglioramento dell'affezione polmonare ha una notevole importanza non solo nel trattamento del cuore polmonare già scompensato, ma nel prevenire che esso si scompensi. Si tenga presente che i primi sintomi che il cuore si va scompensando sono spesso mascherati dalla sintomatologia dell'affezione polmonare e alcuni sintomi morbosi, abitualmente attribuiti alle alterazioni dell'apparato respiratorio (dispnea, cianosi, tosse), spesso migliorano notevolmente quando si istituisce la terapia cardiotonica, proprio perché sono dovuti, invece, all'iniziale scompenso cardiaco.

Altri tipi di scompenso. — Nello *scompenso ipercinetico*, o *iperdinamico*, o *con portata cardiaca aumentata*, che si ha soprattutto nell'ipertiroidismo (cardiopatìa tireotossica) e nelle fistole artero-venose, si deve mettere in atto, là dove è possibile, una vera e propria terapia causale che allontani la causa che ha provocato lo scompenso, perché solo così è possibile ottenere la remissione di questo.

Anche nello *scompenso della pericardite costrittiva* la terapia cardiotonica ha scarsa efficacia, avendola solo, ove fosse possibile, una terapia causale che rimuovesse la costrizione cardiaca.

EDEMA POLMONARE ACUTO.

Nonostante che i presidi terapeutici fondamentali dell'edema polmonare acuto siano fundamentalmente gli stessi in ogni caso, tuttavia la conoscenza della causa che ha provocato l'edema può avere notevole importanza nel senso di dare più peso all'una piuttosto che all'altra delle varie misure terapeutiche; ed è per questo che è necessario ricordare che, dal punto di vista etiologico, l'edema polmonare acuto (pur essendo, naturalmente, identiche in tutti i casi le alterazioni morbose che si vengono a stabilire: vale a dire un ingorgo del piccolo circolo con trasudazione di liquido sieroso dai vasi nell'interno degli alveoli polmonari, i quali vengono così sottratti alla funzione respiratoria) può distinguersi come segue:

l'edema che compare negli ipertesi, in cui concomiti una sofferenza grave — anche se, talvolta, fino ad allora latente — del ventricolo sinistro;

l'edema che compare nella stenosi mitralica;

l'edema da causa extracardiaca, quale può aversi in seguito all'inalazione di gas tossici, all'evacuazione di un versamento pleurico, a uno shock anafilattico, a traumi o a ictus cerebrali, ecc..

Nel primo caso, che comprende la stragrande maggioranza dei casi di edema polmonare acuto, è fundamentalmente in causa il cedimento del ventricolo sinistro, che non riesce più a ricevere il sangue nella quantità dovuta dal circolo polmonare, mentre rimane valido il ventricolo destro, che, continuando ad immettere sangue nel circolo polmonare, aggrava l'ingorgo di quest'ultimo.

Nel secondo caso si rompe l'equilibrio fino ad allora esistente fra ventricolo destro e ventricolo sinistro, verosimilmente più per un maggior afflusso di sangue al ventricolo destro, e conseguente aumento della sua gittata, che non per un cedi-

mento del ventricolo sinistro (che, oltre tutto, è protetto, in questo caso, dalla stessa stenosi mitralica).

Nel terzo caso, infine, si prescinde da ogni causa cardiaca e sono in causa esclusivamente riflessi neurovegetativi, che provocano un abnorme aumento della permeabilità dei capillari sanguigni polmonari con trasudazione di plasma attraverso di essi. Ma si badi bene che il fattore aumentata permeabilità dei capillari polmonari, è presente, insieme con il fattore meccanico, anche nei primi due casi e può avere, anche in essi, un'importanza fondamentale.

In base a queste premesse etiopatogenetiche si comprende che le misure terapeutiche dell'edema polmonare acuto devono perseguire i seguenti scopi:

a) *Abolire gli abnormi riflessi nervosi* che, a punto di partenza il più vario: dal cuore, dall'aorta, dai seni carotidei, dal polmone stesso, dalla pleure, dal faringe, dal cervello, ecc., provocano dilatazione dei capillari polmonari con aumento della loro permeabilità e conseguente trasudazione di siero negli alveoli, e sedare, nel contempo, lo stato di eretismo psichico che il paziente presenta sempre. Questa misura terapeutica deve essere messa in atto qualunque sia la causa dell'edema ed è forse la più importante di tutte.

b) *Decongestionare il circolo polmonare*. Questa misura terapeutica, che trova la sua indicazione elettiva nell'edema polmonare acuto degli ipertesi, è utile anche negli altri casi, in quanto la diminuzione della pressione arteriosa generale porta con sé una diminuzione della pressione del circolo polmonare.

d) *Migliorare l'ossigenazione del sangue*, così da rendere meno gravi, almeno in parte, le conseguenze derivanti dalla riduzione della superficie respiratoria. Anche questa misura deve essere messa in atto in ogni caso.

e) *Rinforzare la validità contrattile del cuore*. Questa misura terapeutica trova la sua elettiva indicazione nell'edema polmonare acuto degli ipertesi con cedimento del ventricolo sinistro, nei quali la somministrazione dei cardiotonici aumenta

l'inetropismo di questo ventricolo che ha ceduto, ma non quello del ventricolo destro, che praticamente è normale (la conservazione dell'energia contrattile del ventricolo destro, infatti, è una condizione essenziale affinché l'edema polmonare acuto si manifesti). Invece, essa sembrerebbe controindicata nell'edema polmonare acuto della stenosi mitralica, nel quale la somministrazione di cardiotonici è praticamente inutile nei riguardi del ventricolo sinistro (che, in teoria, non è insufficiente, e, anche se lo fosse, non potrebbe giovare gran ché di un aumento della sua energia contrattile, dato che la sua attività è limitata, e comunque subordinata, dalla presenza della stenosi della mitrale), mentre può aumentare dannosamente l'efficacia del ventricolo destro, con conseguente aggravamento dell'ingorgo del circolo polmonare. Ma in pratica si è visto che la somministrazione di farmaci diretti ad aumentare l'energia contrattile del cuore è utile anche nei casi di edema polmonare acuto da stenosi mitralica.

Le misure terapeutiche che abbiamo ora descritte vanno messe in atto con la massima prontezza e decisione, poiché un ritardo anche lieve può significare la perdita del paziente.

In ordine di tempo si deve agire come segue:

1) Iniezione di cg 1 di morfina i.m., che può essere ripetuta una seconda volta e anche una terza volta, quando se ne riscontri la necessità, anche a breve distanza di tempo. Quando il quadro morboso si presenta particolarmente grave si deve ricorrere senz'altro all'iniezione e.v. di cg 1 di morfina eseguita con le solite modalità di ogni endovenosa e senza necessità di diluire il contenuto della fiala; talvolta con questo mezzo si ottengono successi insperati. Alla somministrazione di morfina può venire associata quella di luminal per via ipodermica alla dose di cg 10-20, nonché quella di un neuroplegico promazिनico (ad esempio 1 fiala di Largactil, o di Talofen, ecc.). Personalmente, abbiamo ottenuto ottimi risultati anche con la somministrazione di antiistaminici, anch'essi del gruppo delle promazine (ad es. di Antemesyl).

2) Iniezione di mg 0.25-0.50 di strofantina per via e.v. o, se proprio si teme la via endovenosa, per via i.m..

3) Salasso da una vena del gomito di una notevole quantità di sangue: cc 400-600.

4) Ossigenoterapia mediante sonda nasale o tenda ad ossigeno, che dovrà essere proseguita piú o meno a lungo a seconda dei casi.

5) Applicazione di coppette scarificate in notevole numero sulla parete toracica posteriore, bilateralmente, tenendole applicate per almeno 20 minuti, sí che al momento del distacco esse siano piene per circa $1/4-1/3$ del sangue fuoriuscito dalle scarificazioni.

Infine è stata anche consigliata la somministrazione endovenosa di un diuretico sulfamidico, ad esempio di uno del gruppo delle clorotiazine.

Nella generalità dei casi, in seguito all'attuazione delle suddette misure terapeutiche, si assiste alla rapida scomparsa dei sintomi morbosi: diminuiscono, fino a scomparire la dispnea e la cianosi, cessa l'emissione di schiuma rossastra dalla bocca, si attenua il reperto di fini rantoli crepitanti su tutto l'ambito toracico, diminuisce la frequenza cardiaca. Nel contempo, il paziente esce dallo stato di grave eccitazione psichica, per entrare in uno stato di sonnolenza e di spossatezza, dovuto sia allo sforzo per l'intensa crisi dispnoica, sia, e soprattutto, all'effetto della morfina e degli altri sedativi somministrati.

Ma in alcuni casi, nonostante la tempestività e l'appropriatezza delle misure terapeutiche, si assiste a un progressivo peggioramento del quadro morboso, con l'intensificarsi di tutti i sintomi, finché interviene la morte. In questi casi, verosimilmente, si tratta di pazienti con lesioni miocardiche così gravi, da non risentire piú, oramai, di alcun mezzo terapeutico.

SINDROMI DA INSUFFICIENZA CIRCOLATORIA PERIFERICA

(*Collasso. Shock*)

PREMESSA. — È estremamente difficile proporre, allo stato attuale delle conoscenze, definizioni e classificazioni precise delle sindromi da insufficienza circolatoria periferica, trattandosi di materia in molti punti ancora oscura e controversa. I due quadri clinici più importanti sono quelli del *collasso* e dello *shock*, che cercheremo di definire nel miglior modo possibile, prima di descriverne la terapia.

Con il nome di *collasso* si intende una manifestazione di insufficienza circolatoria dovuta ad una diminuita capacità di prestazione del circolo periferico per dilatazione di estesi territori vasali e per ristagno di sangue in depositi lontani dal cuore. La caratteristica emodinamica fondamentale del collasso consiste nella caduta della pressione venosa, da cui consegue inadeguato ritorno venoso al cuore e da ciò, a sua volta, diminuzione della portata cardiaca. Nello scompenso cardiaco, invece, la diminuzione della portata cardiaca è una conseguenza dell'insufficiente potere contrattile del cuore, a causa del quale, inoltre, si ha un ristagno di sangue a monte del cuore e perciò un aumento della pressione venosa. Pertanto, uno dei dati più importanti per la diagnosi differenziale tra insufficienza circolatoria cardiaca, o centrale, e insufficienza circolatoria vasale, o periferica, o collasso, consiste nel comportamento della pressione venosa: aumentata nel primo caso, diminuita nel secondo. Per quanto riguarda il comportamento della pressione arteriosa nel collasso, è anch'essa di solito diminuita, ma, almeno in un primo tempo, può mantenersi normale.

Le cause del collasso sono tutte quelle che determinano una paresi dei vasi periferici, agendo o direttamente sui vasi, o sui centri vasomotori, o sui gangli del sistema vegetativo, e possono essere cause infettive, tossiche, nervose riflesse, medicamento-

se, ecc.. Non rientra invece, almeno abitualmente, fra le cause del collasso la perdita in sé e per sé di cospicue quantità di sangue, essendo il quadro morboso che si instaura in questo caso più quello dello shock che quello del collasso.

La sintomatologia del collasso è rappresentata, oltre che dalla caduta della pressione venosa, che è il sintomo fondamentale, da polso piccolo e frequente, da dispnea, da pallore e freddezza della cute (che sovente è anche cianotica e coperta da sudore freddo), da midriasi, da uno stato di grande prostrazione e talora da incoscienza.

Con il nome di *sincope* si intende abitualmente una manifestazione morbosa caratterizzata da perdita improvvisa, e di solito inaspettata, della coscienza e della capacità di muoversi, che si accompagna a sospensione più o meno completa dell'attività dei centri circolatori e vasomotori. Essa è dovuta a una caduta estremamente grave della pressione sanguigna o al rallentamento estremo o anche all'arresto dei battiti cardiaci, avendosi in entrambi i casi un'insufficienza circolatoria iperacuta con gravissima anossia del cervello e dei centri circolatori e vasomotori.

Considerata sotto questo aspetto la sincope potrebbe essere una espressione del collasso, se non la distinguesse da questo sia la rapidità con cui si instaura il quadro morboso, sia il fatto che la sincope, al contrario del collasso, può evolvere rapidamente verso la morte, se l'arresto dei centri circolatori e respiratori si prolunga oltre un dato termine.

Nella sua espressione più lieve la sincope va anche sotto il nome di *svenimento*, o *lipotimia*, o *deliquio*.

Con il nome di *shock* si intende una sindrome morbosa a etiologia molteplice e complessa (v. fra poco), il cui fondamento è una insufficienza circolatoria acuta, con riduzione rapida e cospicua della portata cardiaca, che si accompagna, inoltre, a una serie di manifestazioni morbose interessanti praticamente tutto l'organismo, e i cui sintomi sono torpore mentale, astenia, cute fredda e umida, soprattutto alle estremità, polso rapido e piccolo, ipotensione arteriosa, intensa vasocostrizione di alcuni distretti vasali, anossia tessutale.

Come si vede, alcuni sintomi dello shock sono in comune con quelli del collasso, ma una caratteristica dello shock, che manca invece nel collasso, è il suo carattere di evolutività e il suo non raro passaggio nella fase cosiddetta « irreversibile », nella

quale ogni presidio terapeutico è ormai inutile e l'evoluzione verso l'esito letale quasi sempre infrenabile.

Le tappe di questa evoluzione dello shock sono le seguenti. Dopo una prima fugacissima fase di vasodilatazione, si ha una fase di vasocostrizione che può durare più o meno a lungo e che, determinando la persistenza di valori pressori arteriosi normali o subnormali, dimostra che il sistema vasale è ancora in grado di reagire. Questa fase di vasocostrizione sarebbe provocata, oltre che da impulsi nervosi riflessi, anche dall'azione di una particolare sostanza secreta del rene (dove la vasocostrizione si verifica più intensamente che in ogni altro organo), detta V.E.M. (Vaso Excitator Material).

Se la fase di vasocostrizione non viene superata mediante opportuni mezzi terapeutici che riportino alla normalità la massa sanguigna circolante, essa riesce a lungo andare dannosa, perché provoca un ingorgo capillare retrogrado, l'exemia, l'anossia tessutale e conduce, infine, alla fase dell'atonìa vascolare, detta anche « fase del collasso » o « fase irreversibile » dello shock.

È ancora oscuro quali siano i meccanismi o i fattori che provocano l'insorgenza della fase irreversibile dello shock e soprattutto quali siano i fattori responsabili dell'atonìa vasale, ma si ritiene che uno dei fattori più importanti sia la secrezione da parte del rene di un'altra sostanza anch'essa attiva sui vasi, ma in modo contrario alla VEM: la V.D.M. (Vaso Depressor Material), sostanza che, in questa fase dello shock, non verrebbe più inattivata, come di norma, da parte del fegato, date le condizioni di anossia in cui quest'ultimo si trova.

Le cause dello shock possono distinguersi in cardiache e in periferiche. In quest'ultimo caso l'etiopatogenesi dello shock ha dei punti in contatto con quella del collasso.

Fra le *cause cardiache* (shock cardiogeno) si annoverano: *a*) la deficienza acuta del riempimento cardiaco, come avviene nel tamponamento pericardico (per emopericardio o per pericardite essudativa acuta), nelle tachicardie parossistiche, ecc.; *b*) la deficienza acuta dello svuotamento cardiaco, che può essere dovuta a lesioni vere e proprie del miocardio, come l'infarto del miocardio, le miocarditi acute, la fase terminale dello scompen-

so cardiaco, oppure a ostacoli meccanici, come l'embolia della polmonare, la stenosi mitralica o aortica « serrate », i trombi o valvola dell'atrio sinistro, ecc..

Fra le *cause periferiche*, le quali danno tutte luogo ad una comune manifestazione morbosa che si può definire come una deficienza del ritorno venoso al cuore, sono da annoverare innanzitutto le *gravi emorragie* conseguenti a traumi o a malattie (*shock ematogeno*), le *gravi disidratazioni* per ustioni estese, o per schiacciamento degli arti, o per alcune malattie generali (coma diabetico, crisi addisoniane, colera, ecc.), o per interventi chirurgici, il *ristagno di una notevole quantità di sangue in distretti vasali esclusi dal circolo*, come può aversi in alcuni traumi addominali o testicolari, nell'anestesia, nello shock anafilattico, nelle malattie infettive, nelle intense sintomatologie dolorose, ecc. (*shock vasogeno*). In aggiunta alle cause ora ricordate, che sono responsabili di un deficiente ritorno venoso al cuore, una importanza non indifferente possono avere anche delle influenze nervose scatenate da cause di varia natura che determinano un'abnorme dilatazione e atonia vasale, e quando l'importanza di queste cause è determinante si può parlare di *shock neurogeno*, detto anche *shock primario*.

In definitiva, di fronte a determinati quadri clinici, non è sempre facile, dal punto di vista pratico, fare una diagnosi differenziale fra collasso e shock, e, anche dal punto di vista teorico, esistono notevoli discordanze in materia, parlando molti trattatisti indifferentemente di collasso o di shock e confondendo sovente fra di loro i due quadri morbosi.

Schematizzando le cose si può dire quanto segue. Il fondamento del collasso è una ipotonia vasale periferica e la sua cura elettiva è la somministrazione di vasocostrittori periferici. Il fondamento della sincope e dello svenimento è una anossia cerebrale acuta e la sua terapia è la somministrazione degli analetici bulbo-mesencefalici. Il fondamento dello shock, nella sua forma più comune (quella ematogena), è una diminuzione della massa di sangue circolante e la sua terapia elettiva è la trasfusione di notevoli quantità di sangue o dei suoi sostituti.

Terapia del collasso. — Nel *collasso* il fine della terapia è quello di ripristinare immediatamente il tono vasale, il che si ottiene mediante la somministrazione dei vasocostrittori periferici, rappresentati dai farmaci adrenergici tradizionali (v. pag. 380 e segg. del Fasc. 2) e da una nuova sostanza di recente introdotta in terapia: l'ipertensina (v. pag. 529).

È difficile dire in quali casi sono piú indicati i vasocostrittori tradizionali e in quali l'ipertensina. L'azione ipertensiva di quest'ultima ha il vantaggio su quella dei primi di essere piú intensa e di terminare non appena viene interrotta la somministrazione del farmaco; ma vi sono dei casi che rispondono poco alla sua azione, o nei quali, dopo somministrazione prolungata o ripetuta, l'azione viene a cessare o si manifesta addirittura il fenomeno della tachifilassi (inversione dell'azione). In pratica si può iniziare facendo ricorso ai vasocostrittori tradizionali e solo quando questi si rivelano inattivi o insufficienti si può passare all'ipertensina.

Di solito la somministrazione dei vasocostrittori periferici, siano essi quelli tradizionali o l'ipertensina, è sufficiente da sola a risolvere il quadro clinico del collasso, ma talora può essere necessaria anche la somministrazione di analettici centrali (o bulbo-mesencefalici), la quale, per la precisione, dovrebbe venire iniziata solo dopo che con i vasocostrittori periferici si è ottenuto un soddisfacente aumento della pressione arteriosa, ma che, in qualche caso, può essere opportuno intraprendere contemporaneamente ad essi, fin dall'inizio del manifestarsi del quadro clinico. Circa la scelta dell'analettico centrale non vi sono preferenze particolari.

Nella *sincope* per arresto dell'attività dei centri vasomotori e respiratori si deve procedere subito alla somministrazione degli analettici bulbo-mesencefalici, ma, nel contempo si deve cercare di individuare la causa della sincope stessa e, se possibile, di rimuoverla. Così, se questa è dovuta a un blocco A.V. (crisi sincopali di Morgagni-Adams-Stokes) o a una crisi di tachicardia parossistica, si cureranno queste affezioni morbose (v. pag. 590 e segg.), se è dovuta a una caduta estremamente grave della pressione arteriosa per qualche causa che può essere individua-

bile e rimuovibile (caldo. emozioni, ecc.), si rimuoverà questa causa.

Nello *svenimento* (o *lipotimia*, o *deliquio*) possono bastare, nei casi piú lievi, alcune manovre particolari, come porre il paziente in posizione orizzontale o la stimolazione riflessa dei centri vasomotori con mezzi vari, quali spruzzature d'acqua fredda, o ripetute lievi percosse nel viso, o stimolazione chimica delle terminazioni dell'olfattivo, ecc.. Nei casi piú accentuati, invece, si devono usare analettici bulbo-mesencefalici e, talora, anche i vasocostrittori periferici.

Terapia dello shock. — Nello *shock*, data la molteplicità delle cause dalle quali esso può essere provocato, accanto ad alcuni presidi di ordine generale, ve ne sono altri che variano da caso a caso a seconda della causa dello shock.

Nello shock da deficienza acuta di ritorno venoso al cuore (sia esso ematogeno, o vasogeno, o neurogeno), nel quale il comune denominatore è la diminuzione della massa di sangue circolante sia per perdita effettiva di questo, sia per il suo ristagno in distretti esclusi dalla circolazione, il primo presidio da mettere in atto è quello di ricostituirne la quantità, il che si ottiene praticando cospicue trasfusioni di sangue, o, nell'attesa che il sangue sia reperibile, di plasma e dei suoi succedanei, o di soluzioni saline, o glucosate.

Queste trasfusioni devono venire eseguite il piú precocemente possibile, o, per lo meno, quando ancora non si è giunti nella fase di atonia vasale (v. quanto si è detto a pag. 514), perché in questa ultima ogni presidio terapeutico può diventare oramai inutile.

La quantità di sangue o di liquidi da trasfondere deve essere cospicua e a tal uopo sono state proposte anche delle regole per calcolare la massa di sangue o di liquidi perduti.

Se si è giunti nella fase dell'atonia vasale, nonostante che in questa fase le possibilità di successo diventino sempre minori, si può ancora tentare con la somministrazione di vasocostrittori periferici, mentre minore importanza ha, in questo stadio, la terapia trasfusionale.

Circa l'efficacia minore o maggiore dei vasocostrittori tradizionali rispetto all'ipertensina e il modo di somministrare questi farmaci, si rimanda a quanto si è detto per la terapia del collasso.

Nello shock cardiogeno le trasfusioni di sangue, o di plasma, o di altri fluidi, non solo sono inutili, ma possono essere addirittura dannose, perché aumentano il carico cardiaco. La terapia va impostata in base a quella che è la causa dello shock, cercando, fin dove è possibile, di rimuovere la causa che lo ha provocato. Così, ad esempio, nello shock da infarto la terapia consiste nella somministrazione di cardiotonici (digitale e strofanto), potendosi la stessa cosa ripetere per lo shock degli stadi terminali dello scompenso cardiaco, ma in questo caso solo in teoria, perché in questi stadi il miocardio non risponde più, ormai, all'azione dei farmaci.

A proposito dell'infarto cardiaco, si tenga presente che, se è vero che l'infarto è la causa più frequente dello shock cardiogeno, non sempre l'insufficienza periferica che si stabilisce nell'infarto è uno shock, potendo trattarsi anche di un semplice collasso, istitutosi in seguito all'entrata in funzione del riflesso di Pagano-Bezold-Jarisch, per il quale ogni lesione miocardica di una certa entità, tra le quali in primo luogo quelle che si hanno in seguito all'occlusione di un vaso coronarico, provoca una caduta della pressione venosa e sovente anche di quella arteriosa. In questo caso la terapia consiste nella somministrazione di vasocostrittori.

Nello shock vasogeno e in quello neurogeno oltre alle trasfusioni di sangue, di plasma, o di fluidi, che sono di importanza fondamentale, è necessario, là dove è possibile, rimuovere la causa dello shock, che può essere di volta in volta, un trauma, la perforazione di un'ulcera, una intensa sintomatologia dolorosa, l'anestesia.

Come terapia collaterale, la cui esecuzione deve essere valutata da caso a caso, è da ricordare la somministrazione di *cortisonici* (ad esempio negli shocks da anafilassi, da ustioni, da schiacciamento), quella di *oppiacei*, nonché l'*ibernazione*, che

va condotta con una tecnica particolarmente accurata e delicata e che si dimostra soprattutto utile in alcuni casi di shock, come quello da lesioni da spostamenti d'aria.

Diamo ora qualche notizia di ordine tecnico (proprietà farmacologiche, azione clinica, posologia e modalità di somministrazione) sui farmaci cosiddetti « analettici », che abbiamo già ricordati nel corso della precedente trattazione.

Con il nome di *analettici* si indicano i farmaci che hanno le proprietà di stimolare transitoriamente l'attività circolatoria e respiratoria acutamente depresse. Essi esplicano la loro azione o stimolando i centri vasomotori e respiratori bulbo-mesencefalici (come fanno la canfora, il pentetrazolo, le dietilamidi, le dimetilamidi, i dietildioni, la caffeina e la picrotossina), o stimolando alcune zone riflessogene respiratorie e circolatorie poste al di fuori del S.N.C., come quella seno-carotide e quelle cardio-aortiche (come fanno la lobelina e la sparteina), o stimolando direttamente i ricettori adrenergici dei vasi periferici (come fanno le amine adrenergiche e l'ipertensina).

Secondo alcuni, solo ai farmaci dei primi due gruppi spetta il nome di analettici (rispettivamente « centrali » e « periferici »), mentre non spetta a quelli del terzo. Ma in pratica c'è l'uso di indicare come « centrali » quelli dei primi due gruppi e come « periferici » quelli del terzo gruppo. Gli analettici del primo gruppo, o eccitanti bulbo-mesencefalici, in quanto estendono la loro azione di stimolo, quale in maggiore quale in minore misura, anche sui centri corticali, possono dare luogo a manifestazioni di eccitamento psichico (essendo essi da considerarsi, sotto questo punto di vista, quasi sullo stesso piano dei neurofarmaci e dei psicofarmaci eccitatori) e si deve perciò evitare di somministrarli nei pazienti sovraeccitati, insonni, ansiosi, ecc..

A stretto rigore tutti gli analettici, sia centrali che periferici, dovrebbero venire descritti tra i farmaci del sistema nervoso (di relazione o autonomo), perché essi agiscono esclusivamente sopra questo sistema e la loro azione si riflette sul cuore e sul respiro (per i primi), o sui vasi (per i secondi) solo attraverso le vie nervose. Gli analettici non hanno alcuna azione di-

retta né sulle varie strutture del cuore, né sui vasi e il ricorso alla parola cuore, che, in vari modi di espressione, si ritrova nella denominazione commerciale di molti preparati di analettici centrali, nonché i termini di analettici «cardiaci», o «cardiocircolatori», o «cardiorespiratori», che sovente si adoperano per indicarli, sono impropri, qualora essi facciano credere che il farmaco indicato abbia un'azione diretta sul cuore. Per alcuni analettici centrali è stata proposta recentemente la denominazione di «respirotonici», o di «pneumocinetici», per sottolineare la loro azione di stimolo sui centri del respiro, che è quella prevalente.

Qui di seguito diamo l'elenco generale degli analettici.

Analettici centrali (o bulbari, o bulbo-mesencefalici)

Canforici: *Canfora*, naturale e sintetica e suoi derivati idrosolubili (idrocantore: canfosulfonati e canfocarbonati)

Azolici: *Pentetrazolo* (*Cardiazol Knoll*, *Tetracor*)

Dietilamidi: *Nicoetamide*, o dietilamide nicotinic, o carbopiridinica (*Coramina Ciba*, *Corazone Zambelletti*, *Corvotone Boots-Formenti*, *Cardiamina Erba*)

dietilamide bis-ortoftalica (*Cardiovital Loфарma*)

dietilamide etossiosibenzoica, o vanillica, o D.E.I.B. (*Anacardiol I.B.I.*, *Corivanil*)

dietilamide succinoetanoltiofillinica (*Cardiodest*, *Teosuccin Un. Chim. Medicam.*)

Dimetilamidi: *Prethcamide*, composta da *crothetamide*, o dimetilamide crotoniltilaminobutirrica, e da *cropropamide*, o dimetilamide crotonilpropilaminobutirrica (*Micoren Geigy*)

dimefline, o dimetilamide dimetilmetossiflavonica (*Remeflin Recordati*)

Dietildioni: *Dietadione*, o diidrodietilossazindione (*Tocén Lepetit*)

Xantinici: *Caffeina*

Sostanze estrattive vegetali: *Picrotossina*, *lobelina*

Analettici periferici (o vasocostrittori periferici) (1)

Gruppo dell'adrenalina, o delle diossifenilamine:

Adrenalina

Nor-adrenalina (Noradrec *Recordati*, Levophed *Winthrop*)

Gruppo delle ossifenilamine:

Foledrina (Veritol *Knoll*, nel *Cardiazol Knoll* insieme con pentetrazolo)

Ossiefedrina (nel *Carnigen Hoechst*)

Sinefrina (Sympatol *Böhringer*, nel *Micoren perle Geigy*)

Nor-sinefrina (Norden *Pilati*, Novadral *Lang*)

Fenilefrina (nel *Lobaden Schiapparelli*)

Nor-fenilefrina (Normetolo *Selvi*)

Feniletefrina (Effortil *Böhringer*)

Aramina (Levicor *Bioindustria*)

Gruppo dell'efedrina o delle fenilamine:

Amfetamina e *metamfetamina*

Mefentermina (Wyamina *Wyeth*)

Analettici centrali o bulbo-mesencefalici

Canfora. — La *canfora* (v. formula a pag. 525) si distingue in naturale e in sintetica. Si tratta in entrambi i casi di un ossiterpene chetonico liposolubile, che, nel primo caso, si estrae dal legno del *Cinnamomum* (o *Laurus*) *camphora*, e, nel secondo, si ottiene per sintesi partendo dal pinene, che è uno dei principi attivi della trementina, oleoresina contenuta in numerose specie di conifere. La canfora naturale ha un atomo di C asimmetrico ed è destrogira; quella sintetica è racemica e va usata a dosi quasi doppie di quella naturale. In pratica si preferisce la canfora naturale.

(1) Questi farmaci sono descritti sistematicamente tra i farmaci del S.N.V., a pag. 380 del Fasc. 2, dove sono riportate anche le loro formule di struttura.

La canfora ha una forte azione di stimolo sui centri respiratori e vasomotori bulbari e mesencefalici. L'azione sul cuore, non da tutti ammessa, consisterebbe in una stimolazione del sistema eccitomotore intrinseco del cuore, che è utile nei casi di depressione o di ipoeccitabilità di questo sistema, come avviene in alcune intossicazioni, nel corso di gravi malattie infettive, ecc.. Al contrario la canfora non ha alcuna utilità nella terapia dello scompenso cardiaco, in quanto è sprovvista di azione cardiotonica (in particolare non ha alcuna azione inotropica positiva). Sui vasi periferici e sulle coronarie la canfora non ha alcuna azione particolare.

Pr. Olio Canforato 10% o 20% cc 2
per 1 fiala, di tali n.

S. per iniezioni ipodermiche o i.m. una o più volte al dì

La canfora viene spesso associata, in preparazioni iniettabili i.m., con altri farmaci: balsamici (guaiacolo, cinnamato di benzile, ecc.), lecitina, vitamine liposolubili, ecc.. Oltre che come analettico, la canfora trova impiego come sedativo e antispastico per via orale (soprattutto sotto forma di bromuro) e come antipruriginoso e revulsivo, incorporata in pomate o in lozioni cutanee.

Idrocanfore. Con il nome di *canfore idrosolubili*, o *idrocanfore*, si indicano vari *canfocarbonati* e *canfosulfonati* di NH_4 , di Na, di Ca e di altre basi, capaci, come dice il nome, di sciogliersi in acqua. La loro idrosolubilità darebbe loro il vantaggio, sulla canfora naturale, di un assorbimento più rapido e la possibilità di somministrazione anche endovenosa; ma la loro azione è meno intensa e anche meno duratura di quella della canfora naturale.

Pentetrazolo. Il *pentetrazolo*, o *pentametilentetrazolo*, è un composto sintetico dotato di una forte azione eccitante sui centri respiratori e vasomotori bulbo-mesencefalici, la quale, aumentando le dosi, si estende anche alla corteccia e al midollo; onde il farmaco è stato adoperato, oltre che come analettico,

anche come convulsivante nella shock-terapia di alcune malattie mentali. Manca ogni azione diretta sul cuore e sui vasi. Il pentetrazolo è utilissimo contro l'avvelenamento da barbiturici, perché agisce, ma in senso inverso, sugli stessi punti d'attacco nel sistema nervoso (v. pag. 315 del Fasc. 2). Il pentetrazolo si può somministrare per via orale, i.m. o e.v. (quest'ultima preferibile nei casi urgenti e gravi e, insieme con quella i.m., necessaria quando il paziente non è in grado di assumere farmaci per via orale), alla dose di mg 100-200 più volte al giorno.

Dietilamidi e dimetilamidi. Il gruppo delle *dietilamidi* e delle *dimetilamidi* comprende il maggior numero degli analetici e quelli di più largo uso in clinica. Questi composti, caratterizzati dalla presenza nella loro molecola di un gruppo die-

tilamidico $-N \begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$, o dimetilamidico $-N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$, sono dei for-

ti eccitanti dei centri bulbo-mesencefalici, ma, a differenza del pentetrazolo, la loro azione si estende alla corteccia difficilmente e solo a dosi alte. Nessuno di essi ha un'azione diretta sul cuore, ma solo mediata, attraverso i centri del plesso cardiaco. Sul respiro essi agiscono attraverso vari meccanismi: o stimolando direttamente il centro respiratorio bulbare (è questo il meccanismo più importante), o aumentando la sensibilità di questo centro al CO_2 , o, per taluni di essi, stimolando anche, in via riflessa, i chemioricettori seno-carotidei. In seguito a tali azioni si ha una maggiore profondità degli atti respiratori e talora la scomparsa dei disturbi del ritmo respiratorio, qualora questi fossero presenti. L'intensità di queste azioni varia da un composto all'altro, la posologia e le vie di somministrazione dei quali si possono dedurre dai preparati del commercio ricordati accanto alla formula di struttura di ciascuno di essi.

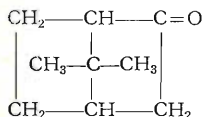
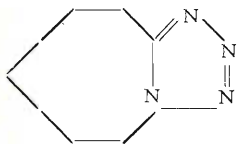
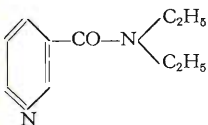
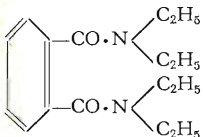
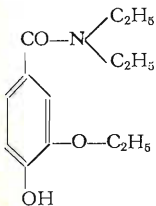
Dietadione. Il *dietadione*, o diidrodietilossazindione, è un composto di sintesi di recente introdotto in terapia, che dimostra una forte azione di stimolo sui centri bulbari del respiro e su quelli vasomotori, nonché anche una notevole azione eccitante

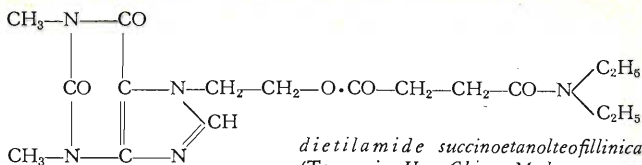
cerebrale. Si somministra per bocca alla dose di mg 50-100, che può essere ripetuta più volte nelle 24 ore, o per via parenterale a quella di mg 75, anch'essa ripetibile nelle 24 ore.

Xantinici. Al gruppo degli analettici xantinici appartiene la *caffaina*, che, per le sue molteplici azioni, è già stata ricordata a proposito dei diuretici (v. pag. 449) e dei psicofarmaci eccitatori. A pag. 499 sono state illustrate le sue azioni sull'apparato cardiovascolare, e, per quanto riguarda le affezioni morbose trattate in questo capitolo, essa si può usare nella sincope, nello svenimento, nello shock cardiogeno.

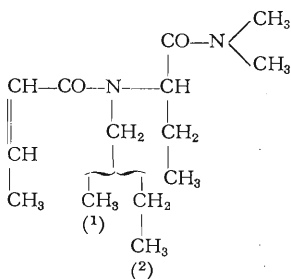
Picrotossina. La *picrotossina*, principio attivo dei frutti dell'*Anamirta cocculus*, di costituzione chimica non ancora nota, è dotata di una forte azione eccitante su tutti i centri nervosi situati nel bulbo e nel mesencefalo. Come analettico cardiorespiratorio la picrotossina non è molto usata in clinica, mentre rappresenta uno degli antidoti elettivi, sotto certi aspetti anche migliore del pentetrazolo e dell'amfetamina, dell'avvelenamento da barbiturici, dove si adopera alla dose di mg 2-3, da ripetersi più volte per via i.m. o e.v..

Lobelina. La *lobelina*, principio attivo principale della pianta *Lobelia inflata*, è un alcaloide di costituzione chimica definita (v. formula pag. 527), che ha una spiccata azione di stimolo sui centri respiratori, in parte per stimolazione dei ricettori senocarotidei e in parte perché aumenta la sensibilità al CO₂ dei centri bulbari del respiro. Oltre a questa azione, la lobelina ha la proprietà di eccitare dapprima e di paralizzare poi (ma la prima azione è la più importante) i gangli del sistema nervoso autonomo, esplicando in questo campo un'azione identica a quella della nicotina. Recentemente è stato messo in evidenza che i soggetti trattati con lobelina mostrano una ripugnanza verso il fumo di tabacco, onde è stato proposto l'uso della lobelina nel divezzamento dal tabagismo. Come analettico la nicotina si somministra alla dose singola di mg 3-4 da ripetersi eventualmente più volte, per via i.m. o e.v. (nel divezzamento dal fumo si usa la via orale in gocce o in compresse).

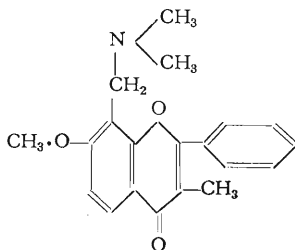
Analetici centrali o bulbo-mesencefalici*canfora**pentetrazolo, o pentametilentetrazolo* (Cardiazol Knoll, Tetracor Chinoin: compr. mg 100, gtt 10%; Var.: Cardiazol Dicodid, C. Chinino, C. Efedrina)*nicoetamide, o dietilamide nicotinic, o carbopiridinica, o dell'acido piridin-β-carbonico* (Coramina Ciba, Corvotone Boots-Formenti, Corazone Zambelletti, ecc.: soluz. 25% (1 cc = mg 250) in ff e gtt; tav. mg 40; Var.: Coramina adenosina: ff, compr., gtt; C. Caffèina: ff, compr., gtt.; C. Efedrina: ff, compr., gtt.; C. Glucosio: tav.)*bis-dietilamide ortoftalica* (Carodiovital Lofarma: gtt 20%, ff mg 100 e mg 200)*dietilamide etossi-idrossibenzoica, o vanillica, o D.E.I.B.* (Anacardiol I.B.I.: ff i.m. o e.v. mg 30 e 60, gtt 1 cc = mg 25)



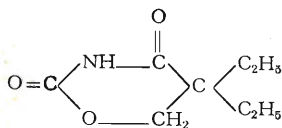
dietilamide succinoetanoltoefillinica
(Teosuccin *Un. Chim. Med.*: compr.
e ff cg 25; var.: T. Sedativo con bar-
biturico)



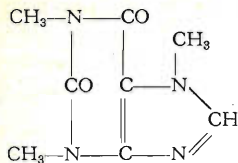
dietilamide succinoetanoltoefillinica
de, o dimetilamide crotoniletilamino-
butirrica (1) e da *cropropamide* o di-
metilamide crotonilpropilamino butir-
rica (2) (*Micoren Geigy*: gtt 15%; ff
mg 225; perle mg 50 + mg 3)



dimefine o dimetilamide dimetilme-
tossiflavonica (*Remeflin Recordati*: ff
i.m. o per fleboclisi mg 8, flac. gtt:
8 gtt = mg 1)

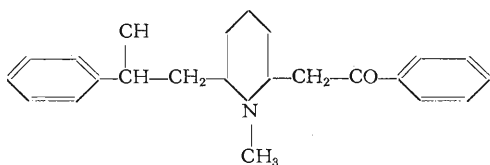


dietadione o diidrodietilossazolindione
(*Tocèn Lepetit*: ff i.m. e ff e.v. mg
75. gtt 1 cc = mg 65)



caffèina o 1.3.7.trimetilxantina

Picrotossina, alcaloide di origine vegetale di formula non nota (Picropropi *Menarini*: ff i.m. o e.v. mg 2 picrotossina + mg 50 pentetrazolo)



lobelina (Lobelina Ingelheim *Böhringer*: ff i.m. o e.v. mg 3; Unilobin *Un. Chemic. Farminter*: compr. mg; Lobaden *Schiapparelli*: ff i.m. o e.v. mg 6,09 adenosin-fosfato-lobelina + mg 1,5 fenilefrina; gtt 1 cc = mg 6 + mg 1,5)

Analetti periferici o vasali

Come si è detto a pag. 519 con il nome di *analetti periferici*, o *vasali*, si indicano dei composti che hanno la proprietà di provocare la contrattura della muscolatura delle arteriole e in special modo di quelle di alcuni distretti vasali, come quello splancnico, quello dei muscoli scheletrici e quello della cute, che sono proprio quei distretti nei quali, in caso di collasso, si determina la più intensa vasodilatazione.

Il meccanismo con il quale gli analetti vasali determinano la vasocostrizione arteriolare è quello di stimolare il simpatico, essendo noto che il simpatico determina la contrazione della muscolatura liscia vasale, mentre il parasimpatico ne determina il rilasciamento.

Dal punto di vista chimico gli analettici periferici si possono distinguere nel numeroso gruppo delle *amine adrenergiche* (a loro volta distinguibili sul gruppo delle *diossifenilamine*, o gruppo dell'adrenalina e della noradrenalina, in quello delle *ossifenilamine* e in quello delle *fenilamine*, o gruppo dell'efedrina e dell'amfetamina), e nell'*ipertensina*, che invece è un polipeptide.

Da notare che fra le amine adrenergiche ve ne sono alcune che sono adoperate non come analettici, ma come dilatatori bronchiali, e altre, tutte appartenenti al gruppo delle fenilamine e note anche con il nome di « amine psicotoniche », che sono adoperate come farmaci psicoeccitanti e anoressizzanti. Nell'elenco di pag. 521 non abbiamo riportato queste amine, che invece sono illustrate, insieme con tutte le altre, nella descrizione dei farmaci del S.N.V. a pag. 378 e segg del Fasc. 2.

Qui ricorderemo l'azione degli analettici periferici piú importanti e faremo notare le differenze piú significative che esistono fra i vari gruppi in cui li abbiamo divisi.

L'*adrenalina* e la *nor-adrenalina* sono due sostanze naturali secrete dalla midollare surrenale (in terapia, peraltro, si adoperano quelle ottenute per sintesi), il cui meccanismo d'azione, per la nor-adrenalina, è esclusivamente periferico (vasocostrizione arteriolare), mentre per l'adrenalina è in parte periferico e in parte centrale (aumento della gettata cardiaca). Per le altre numerose azioni esplicate da queste sostanze si rimanda a pag. 380 del Fasc. 2.

Nel collasso e nello shock la adrenalina e la nor-adrenalina si somministrano per via i.m., o, preferibilmente, per fleboclisi lentissima, diluendole in soluzione fisiologica di NaCl e somministrandone quantità comprese fra mg 1-3 nelle 24 ore (per la noradrenalina la velocità di somministrazione deve essere di g 4-5 al min.; onde, per somministrare mg 1, occorrono dalle 4 alle 3 ore circa).

I composti del *gruppo delle ossifenilamine* (*foledrina*, *ossiefedrina*, *sinefrina*, *nor-sinefrina*, *fenilefrina*, *nor-fenilefrina*, *feniletefrina*, *aramina*) hanno il vantaggio della somministrazione orale e di avere un'azione ipertensiva piú duratura. La loro

azione ipertensiva è di tipo noradrenalitico, vale a dire si esplica esclusivamente attraverso un'azione vasocostrittrice periferica, non avendo essi praticamente alcuna azione sul cuore, sul S.N.C. e sul ricambio. Sono largamente usati sia per via generale (a questo gruppo appartengono gli analettici vasali di uso piú comune), che per via topica, come decongestionanti delle mucose e midriatrici. L'intensità e la durata di azione di questi composti varia notevolmente dall'uno all'altro, dimodoché anche la posologia è diversa (ad esempio il piú noto dei composti di questo gruppo: la sinefrina o *sympatol*, ha una intensità e una durata d'azione notevolmente minori di quella degli altri componenti del gruppo; onde può considerarsi superato da questi). La posologia dei singoli preparati si deduce dal dosaggio dei preparati del commercio riportati a pag. 381 e segg. del Fasc. 2.

Del gruppo delle fenilamine si adopera quasi solo la *mefentermina*, che si dimostra uno dei migliori farmaci nella terapia dell'ipotensione da collasso e da shock e la cui posologia è di mg 10-20 una o piú volte al giorno, somministrati per via parenterale e anche orale. Solo eccezionalmente si possono adoperare anche l'*amfetamina* e la *metamfetamina*.

La *ipertensina* che si adopera in terapia, o *ipertensina II*, o *Val. 5-ipertensina II-asp. β -amide*, è un octapeptide ottenuto per sintesi (ma essa si trova anche nel plasma umano normale, dove deriva, sotto l'azione del « converting enzyme », dall'*ipertensina I*, o *angiotonina*, o *angiotensina*, la quale, a sua volta, sotto l'azione della « renina », enzima prodotto dal rene, deriva dall'*ipertensinogeno*, contenuto nella frazione α delle globuline plasmatiche), il quale dimostra un'intensissima azione vasocostrittrice, simile a quella della noradrenalina, cioè interessa tutti i vasi (« overall constrictor »), ma con particolare riguardo quelli del distretto splanchnico, a differenza della noradrenalina, che agisce soprattutto in quelli dei distretti muscolari e cutanei. L'*ipertensina* si somministra esclusivamente per via endovenosa mediante fleboclisi lenta e la sua azione ipertensiva, che si manifesta dopo pochi secondi dall'inizio dell'iniezione, si esaurisce dopo brevissimo tempo dalla fine di questa,

dato che l'ipertensina viene rapidamente inattivata dall'enzima « ipertensinasi » presente nel sangue, che la trasforma in un complesso di aminoacidi inattivi.

La sua posologia media è di γ 3-10 al minuto (ad esempio 1 cc al minuto di una soluzione ottenuta diluendo rispettivamente 3 o 10 fiale da mg 0.5 ciascuna in cc 500 di soluzione fisiologica di NaCl 0.9% o di soluzione glucosata al 5%) e la sua somministrazione va prolungata per tutto il tempo che la si ritiene necessaria, anche per ore e ore.

TERAPIA DELLE ENDOCARDITI E DEI VIZI VALVOLARI, DELLE PERICARDITI, DELLE MIocardITI

ENDOCARDITE BATTERICA ACUTA

o ulcerosa o ulcero-poliposa o settica o maligna

Terapia causale. — L'endocardite batterica acuta rappresenta la localizzazione endocardica di una sepsi generale ed è provocata dallo stesso germe responsabile della sepsi; onde la sua terapia causale si identifica con quella della sepsi in atto (v. terapia della sepsi). I germi che con maggiore frequenza sono responsabili delle endocarditi acute sono, in primo luogo, gli *streptococchi* β -emolitici o piogeni, indi gli *stafilococchi*, il *pneumococco*, il *meningococco*, ecc.. Si tenga presente che la localizzazione endocardica dei germi avviene di solito solo in quei casi in cui preesistevano lesioni dell'endocardio (vizi valvolari acquisiti e congeniti).

Terapia sintomatica. — La terapia sintomatica è anch'essa simile alla terapia sintomatica delle sepsi, ma devono essere particolarmente sorvegliate le condizioni cardio-circolatorie, a causa della possibilità che si instauri un'insufficienza cardiaca.

ENDOCARDITE REUMATICA

Vedi « Febbre reumatica », Fasc. II

ENDOCARDITE BATTERICA SUBACUTA

o endocardite lenta o m. di Osler

Nella grande maggioranza dei casi (circa l'80%) l'agente etiologico dell'*endocardite batterica subacuta*, o *endocardite lenta* (che dal punto di vista anatomico-patologico è anch'essa, come

quella batterica acuta, una endocardite ulcero-poliposa, mentre quella reumatica è un'endocardite verrucosa) è lo *streptococco* γ -emolitico, o *streptococco viridans*, detto anche *mitis* o *salivarius*; in un numero assai minore di casi (circa il 15%) l'agente etiologico sono gli *streptococchi anemolitici*, o *streptococchi* γ , dei quali il piú importante, non tanto a causa della frequenza con la quale è responsabile dell'endocardite quanto della sua spiccata resistenza ai mezzi terapeutici, è lo *streptococco faecalis*, o *enterococco*. In un piccolo numero di casi (circa il 5%) la malattia è sostenuta da germi diversi dagli streptococchi anemolitici e precisamente da varie specie del genere *Neisseria*, dal *pneumococco*, da *stafilococchi*, dall'*Hemophilus influenzae*, ecc.). Tutti questi germi si impiantano, nella quasi totalità dei casi, sopra un endocardio che ha subito un'infezione reumatica, esitata in vizio valvolare, oppure sopra un vizio valvolare congenito.

Terapia preventiva. — Non esiste una *terapia preventiva* vera e propria dell'endocardite lenta. Nei portatori di vizi valvolari acquisiti o congeniti si procederà all'accurata ricerca e alla rimozione di eventuali foci infettivi (tonsillari, faringei, sinusali, ecc.), che possono rappresentare la porta d'ingresso e il punto di origine dell'infezione responsabile dell'endocardite. Della piú grande importanza è il fatto che, in seguito alla rimozione chirurgica di questi foci (tonsillectomia, avulsioni dentarie, ecc.), si ha spesso il passaggio in circolo dello *streptococco viridans*, che è un germe saprofita abituale del cavo orale e del rinofaringe; onde la necessità, nei portatori di vizi valvolari, di far precedere e seguire l'intervento da una congrua terapia penicillinica.

Terapia causale. — La *terapia causale* dell'endocardite batterica subacuta è essenzialmente basata sull'uso degli *antibiotici* e precisamente su quello della *penicillina*, che, nella generalità dei casi, si dimostra l'antibiotico piú efficace. In verità, come si è già detto altre volte, la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere subordinata all'isolamento del germe e allo stu-

J₊As

B12

JODARSOLO

Baldacci



Pb Ni Ti F
As Cu I Mn
Br Fe St Al

*associazione iodoarsenica
integrata con i microelementi
del vino passito ottenuto
da uva maturata in terreni eletti*

il ricostituente di ie

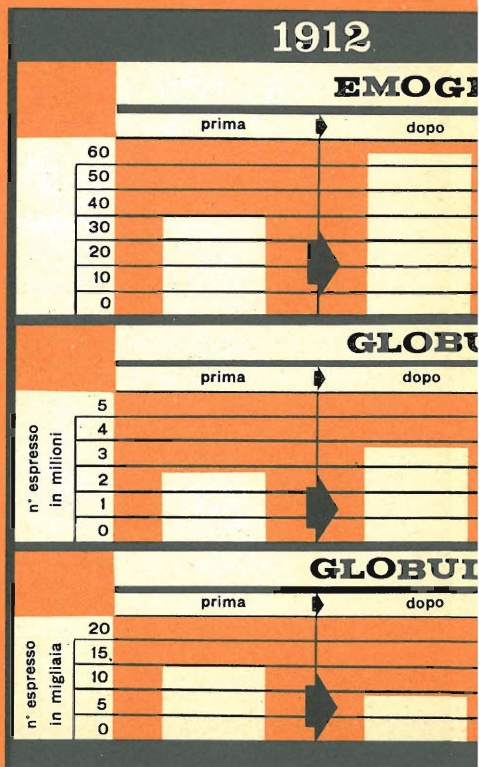
ANNO 1912 - Filomena B.: anni 23

anemia secondaria in soggetto con segni di t.b.c.

TERAPIA: JODARSOLO

(da: L. MARAMALDI - *Valore terapeutico del Jodarsolo* in « Gli Incurabili », suppl. al fasc. 12 del 31/12, anno XXVIII - 1913).

JODARSOLO



, di oggi, di domani

ANNO 1957 - U. G.: anni 11
affetto da favismo

TERAPIA: JODARSOLO B₁₂

(da: A. CAO - *Considerazioni sull'azione di una associazione arsenico, iodio e vitamina B₁₂ in bambini anemici per cause varie*, in « Annali italiani di Pediatria » Vol. 10 - N. 4 - 1957).

1957

EMOGLOBINA %

prima

dopo

ROSSI

prima

dopo

BIANCHI

prima

dopo

JODARSOLO B₁₂

*l'efficacia
è alla base
del successo*
dell'



JODARSOLO

Indicazioni e posologia

MEDICINA GENERALE e PEDIATRIA	Linfatismo, anemie secondarie, deperimento organico, stati di convalescenza, magrezze costituzionali e secondarie, inappetenza, disturbi dell'accrescimento.	USO ORALE: 2-3 cucchiari al dì per gli adulti. 2-3 cucchiaini al dì per i bambini a seconda dell'età ed a giudizio del Medico.
OCULISTICA	Cherato-congiuntiviti flitturnulari, blefariti ulcerose, congiuntiviti follicolari, eczema palpebrale.	Da somministrare prima dei pasti.
DERMATOLOGIA	Acne Vulgaris Lupus	VIA PARENTERALE: Cicli di 20 iniezioni di Jodarsolo B12.
OTORINOLARINGOLOGIA	Dopo tonsillectomia	

confezioni

JODARSOLO *Flaconi di 300 e 500 g.*

JODARSOLO B₁₂ *Flaconi da g. 300 + 1 compressa con 1000 γ di Vit. B₁₂.
Scatole di 5 fiale di 1 cc. (40 γ per fiala).*

LISCHI - PISA

dio della sua sensibilità in vitro verso i vari antibiotici; ma questa ricerca, purtroppo, non è sempre attuabile a causa delle sue difficoltà tecniche.

Le dosi di penicillina devono essere molto elevate, essendo quella minima di almeno 1.600.000-2.400.000 U.I. al dí, ma essendo di solito necessario ricorrere a quella di 3-4 milioni e non essendo rari i casi in cui, per ottenere il successo, è necessario salire a dosi anche maggiori: sono stati descritti casi in cui si è dovuta raggiungere la dose di 10-20 milioni al dí per riuscire a dominare l'infezione.

Per quanto riguarda il tipo di penicillina, la piú efficace si è dimostrata la comune *penicillina G sodica pronta*, che deve essere somministrata i.m. ogni tre ore; l'uso della penicillina ritardata non è assolutamente consigliabile nella terapia d'attacco dell'endocardite lenta. Nella terapia di mantenimento si può invece ricorrere alla penicillina ritardata alla dose abituale di 1.000.000-1.500.000 U.I. al giorno (in due-tre volte), e, nelle fasi anche piú avanzate della malattia, ad es. quando, pur essendo scomparsa la febbre, persiste una velocità di eritrosedimentazione aumentata, alla DBED G (Wycillina AP. Wyeth, Aminopenyl Leo, Permapen Pfizer, ecc.) o alla DBED V (Ben Vee Wyeth, Penvicillin Schenley-Robin, Fendibina Farmitalia, Vupen I.P.O., ecc.), che può venire somministrata i.m. alla dose di 500-600.000 U.I. ogni 5 giorni.

La somministrazione della penicillina deve essere condotta a lungo e proseguita per un certo periodo anche dopo che è scomparsa la febbre; può servire di guida, in tal caso, il comportamento della velocità di eritrosedimentazione, i cui valori persistentemente elevati, anche nell'assenza di febbre, indurranno a continuare il trattamento, eventualmente intensificandolo, o a cambiare antibiotico.

Qualora la terapia penicillinica non desse risultati soddisfacenti, si può ricorrere agli altri antibiotici, e, dato che nessuno di questi si è dimostrato finora efficace in maniera peculiare nella terapia dell'endocardite lenta, non si può fare altro che procedere per tentativi, somministrando vari antibio-

tici — successivamente l'uno all'altro e ciascuno per un congruo periodo di tempo — ed adottando quello che avrà dato i migliori risultati. Naturalmente il sistema migliore sarebbe di adoperare l'antibiotico verso il quale, mediante l'esecuzione dell'antibiogramma, il germe responsabile dell'endocardite dimostra la maggiore sensibilità; ma questo sistema presuppone l'isolamento del germe dal sangue del paziente, cosa generalmente non facile. Come la penicillina, anche per gli altri antibiotici le dosi devono essere cospicue e in genere superiori a quelle che si adoperano abitualmente: g 2-3 per l'aureomicina, la tetraciclina e l'eritromicina, g 3-4 per la terramicina e il clo-ramfenicolo. I sulfamidici hanno dimostrato scarsissima efficacia nell'endocardite lenta.

Terapia collaterale e sintomatica. — Di fronte alla terapia causale, ogni terapia collaterale è di secondaria importanza. L'uso dell'eparina, proposto prima dell'introduzione della penicillina in terapia, si è dimostrato di nessuna efficacia ed è stato completamente abbandonato. È stata proposta anche la somministrazione di ialuronidasi in associazione con la penicillina, nell'intendimento di facilitare la penetrazione di quest'ultima nella compagine del tessuto valvolare; ma tale azione è tutt'altro che dimostrata e manca ancora una documentazione clinica sull'efficacia di questa associazione.

La terapia sintomatica dell'endocardite lenta è quella generale di ogni processo infettivo di lunga durata (v. terapia generale delle malattie infettive). Durante la malattia è frequente la comparsa di un'anemia ipocromica che richiede la somministrazione di farmaci antianemici, fra cui soprattutto il ferro. La massima cura va posta nel sorvegliare le condizioni cardiache dei pazienti, in considerazione del fatto che, in seguito all'introduzione della terapia antibiotica, l'endocardite lenta va perdendo sempre più il prevalente carattere di malattia infettiva, con il quale si era finora presentata, per assumere quello di una vera e propria cardiopatia.

Terapia delle complicanze. — Le complicanze dell'endocardite lenta sono fundamentalmente rappresentate dalla possibilità di embolie a carico del sistema arterioso generale, contro le quali potrà essere utile la terapia anticoagulante oppure quella chirurgica, quando gli emboli vanno ad occludere vasi di grosso calibro in sedi chirurgicamente aggredibili.

VIZI VALVOLARI CARDIACI ACQUISITI E CONGENITI
MALFORMAZIONI CARDIACHE

Se i vizi e le malformazioni congenite e, una volta istituiti, i vizi valvolari acquisiti non sono suscettibili in se stessi di una terapia medica, sono invece della massima importanza le misure da mettere in atto affinché da essi non prenda origine uno scompenso cardiaco.

Le misure di ordine igienico-dietetico riguardano soprattutto il *regime di vita* del paziente, che deve essere tale di limitare la sua attività fisica in modo tanto più rigoroso quanto più grave è il vizio valvolare, nonché la sua *alimentazione* che deve contenere un numero di calorie tali da impedire al paziente di aumentare eccessivamente di peso ed essere composta da cibi facilmente digeribili.

Le misure di ordine medicamentoso, che consistono nella somministrazione di piccole dosi di digitalici, di coronario-dilatatori, di c.d. « miocardiotropici », si devono mettere in atto quando il vizio ha provocato una cospicua ipertrofia cardiaca o quando si manifestano i sintomi inicialissimi dello scompenso.

Persistenza del dotto di Botallo. — Come è noto, questa malformazione congenita consiste nella mancata oblitterazione, alla nascita, della comunicazione fra aorta e polmonare, la quale, a causa della differenza di pressione esistente fra i due vasi, provoca il passaggio di una quantità più o meno cospicua di sangue arterioso aortico nella polmonare. Se il calibro del dotto è molto ampio (evenienza piuttosto rara) si ha il decesso dei

pazienti entro i primi anni di vita; se esso è modesto (evenienza molto piú comune) i pazienti possono sopravvivere per parecchio tempo. L'intervento consiste nella resezione completa del dotto, previa sutura dei due capi; i risultati sono buoni e il rischio operatorio è relativamente lieve.

Stenosi della polmonare pura; oppure associata a persistenza del forame ovale, ipertrofia del ventricolo destro, destro-posizione dell'aorta che si origina a cavallo dei due ventricoli: tetralogia di Fallot; oppure associata a persistenza del forame ovale e ipertrofia del ventricolo destro: trilogia di Fallot. — In tutti questi casi il disturbo fondamentale è l'insufficiente circolazione sanguigna nel polmone, con relativa cianosi ed anossia, per la stenosi in sé stessa della polmonare, sia per il passaggio di una certa quantità di sangue venoso dal cuore destro direttamente a quello sinistro. L'intervento consiste nel creare una *anastomosi fra aorta e circolo polmonare*, in modo che una parte del sangue immesso nell'aorta (che contiene un'alta percentuale di sangue venoso) ritorni nel circolo polmonare: è questa l'*operazione di Blalock-Taussig*, di cui si conoscono diverse varianti a seconda di quale ramo dell'aorta (anonima, carotide sinistra, succlavia sinistra, o anche la stessa aorta) viene anastomizzato con l'arteria polmonare. A complemento dell'anastomosi fra aorta e polmonare, può eseguirsi, nei casi in cui la stenosi della polmonare sia piú marcata, una *valvulotomia* o una *infundibulotomia diretta della polmonare*, al fine di ampliare questo orifizio o tratto stenotico (*operazione di Brock*).

Stenosi della mitrale. — La terapia chirurgica della stenosi della mitrale costituisce attualmente uno degli interventi piú frequenti e piú positivi della chirurgia cardiaca. Naturalmente è necessario che i pazienti siano sottoposti preventivamente ad accurati esami al fine di stabilire, innanzitutto, l'opportunità dell'intervento e, in secondo luogo, le sue probabilità di successo, i rischi, le controindicazioni. Fra queste ultime sono da considerare la presenza di gravi alterazioni coronariche e miocardiche, quella di un'endocardite in atto, sia reumatica che

batterica subacuta, e quella di uno scompenso cardiaco; peraltro, queste due ultime evenienze costituiscono solo controindicazioni temporanee, capaci di essere rimosse con una adeguata terapia medica. La presenza di una fibrillazione atriale può aumentare i rischi dell'intervento (per la grande frequenza con la quale in questo caso si repertano trombi auricolari), ma non lo controindica; parimenti non costituiscono controindicazioni la gravidanza, la coesistenza di un'insufficienza mitralica (purché sia di lieve entità e la stenosi costituisca il vizio dominante), quello di vizi aortici o tricuspидali, purché anche essi lievi; anzi, se si tratta di stenosi di questi ostii valvolari, si può procedere ad interventi su di loro durante lo stesso intervento sulla mitrale.

Le indicazioni elettive dell'intervento sono quei casi di stenosi mitralica di cui vi sono segni di accentuata ipertensione del circolo polmonare, soprattutto se si sono già verificati attacchi di edema polmonare.

La tecnica dell'intervento, riassunta nei punti essenziali, è la seguente: toracotomia antero-laterale a livello del 4° spazio intercostale; apertura della pleura; collasso del polmone; incisione del pericardio e recisione della sommità dell'auricola sinistra, dopo aver posto un compressore alla sua base. Attraverso l'orifizio così praticato, il chirurgo, dopo aver tolto il compressore, introduce l'indice nell'atrio e con esso esplora l'ostio e l'apparato valvolare, rendendosi conto del grado della stenosi in base alla misura con la quale il suo indice s'impegna nell'ostio. In un primo tempo egli procede all'ampiamiento dell'ostio mediante la sola divulsione manuale, ma se con questa non si ottiene un ampiamiento sufficiente — tale, cioè da raggiungersi una superficie dell'orifizio ostiale di cm^2 2.5-3.5 — allora l'operatore ricorre alla commissurotomia strumentale mediante una piccola lama metallica applicata all'estremità del suo indice.

I risultati della terapia chirurgica della stenosi della mitrale sono ottimi o buoni in circa il 75% dei casi; la mortalità operatoria è inferiore al 5% (in alcune statistiche è solo del 2-3%).

Insufficienza della mitrale. — Per questo vizio cardiaco non è stato ancora messo a punto un intervento chirurgico soddisfacente e quelli proposti (consistenti nell'introdurre nella cavità ventricolare sinistra una laminetta di nylon, o di materiale simile, che dovrebbe sostituire la valvola insufficiente) si può dire che non abbiamo ancora varcato la soglia della fase sperimentale.

Stenosi dell'aorta (tratto iniziale). — Viene generalmente eseguita l'operazione di Craaford, che consiste nella chiusura con pinze del tratto stenotico alle sue due estremità, nella sua resezione, nella sutura del moncone centrale con quello periferico, eseguita con diverse tecniche, ma ponendo sempre cura che venga a contatto l'intima dei due monconi. Questo intervento dovrebbe essere eseguito a cuore esangue, disponendo di un apparecchio cardio-polmonare; in sua mancanza l'intervento è possibile solo in quei casi in cui vi sia un'estesa rete collaterale, suppletiva della stenosi.

Stenosi e insufficienza della semilunare aortica. — Nel primo caso si può operare una valvulotomia. Nel secondo alcuni AA. sono riusciti a costruire apparecchi valvolari artificiali con materiali biologicamente inerti e ad introdurli e farli funzionare nel lume aortico; ma si tratta di interventi ancora in fase puramente sperimentale.

PERICARDITE SECCA O FIBRINOSA

Di solito la *pericardite secca* o *fibrinosa* rappresenta la localizzazione di una malattia generale e non è necessario istituire una terapia particolare, bastando quella già in atto contro la malattia essenziale. In certi casi, però, può essere necessaria una terapia sintomatica, consistente nella somministrazione di *antinevralgici* se vi è dolore precordiale, di *cardiotonici* e di *analettici cardiorespiratori* se vi sono segni di insufficienza cardiaca. Quanto si è detto vale anche per la pericardite secca di

natura tubercolare, che, di solito, è secondaria alla presenza della malattia in altri organi, e per la pericardite secca secondaria all'infarto miocardico.

PERICARDITE ESSUDATIVA

La *pericardite essudativa* può essere secondaria a vari processi morbosi oppure può insorgere in modo apparentemente primitivo; in quest'ultimo caso è quasi sempre di natura tubercolare, ma talvolta potrebbe essere in causa anche una natura virale.

Come si dirà per la terapia della pleurite essudativa tubercolare, anche nella pericardite si può distinguere una terapia causale contro l'infezione tubercolare e una terapia antiesudativa generica. La *terapia causale* consiste nell'attuazione della chemio-antibiototerapia antikochiana, per la quale si rimanda a quanto è detto nel Fasc. 4 a proposito della terapia della tubercolosi polmonare. La *terapia antiesudativa* comprende la somministrazione di particolari medicinali (salicilato di sodio, piramidone, cortisonici) e l'evacuazione meccanica del versamento. Questa ultima, che va eseguita ogni qualvolta il liquido abbia raggiunto un'entità notevole, oppure quando non dimostri tendenza a riassorbirsi, ha lo scopo di rimuovere l'ostacolo meccanico al lavoro del cuore e di impedire, o per lo meno di limitare, la formazione di aderenze pericardiche, con la conseguente pericardite cronica adesiva o *concretio pericardica*.

PERICARDITE CRONICA ADESIVA

Nella *pericardite cronica adesiva*, a causa dell'ostacolata dinamica cardiaca, si instaura quasi sempre uno scompenso cardiaco cronico, la cui unica terapia è quella causale chirurgica, consistente nel tentativo di liberare il cuore dall'involucro di connettivo rigido che l'avvolge e lo comprime o, per lo meno.

di facilitarne i movimenti. La cosiddetta « cardiolisi di Brauer », che fu il primo intervento ideato, consiste nella resezione di alcune coste della regione precordiale, ed eventualmente anche dello sterno, per rendere piú cedevole la parete toracica situata davanti al cuore. Successivamente sono stati ideati interventi diretti sul pericardio, con resezione piú o meno estesa del medesimo (pericardiectomia parietale, viscerale, posteriore). Tutti questi interventi sono eseguibili solo quando le condizioni cardiache sono ancora relativamente buone (onde importanza della precocità dell'intervento), altrimenti non fanno che aggravare le condizioni del paziente. Nel caso di pericardite cronica adesiva tubercolare si deve fare attenzione, prima di intervenire, che il processo infiammatorio sia del tutto spento.

La terapia medica cardiotonica ha scarsa efficacia nello scompenso cardiaco da pericardite cronica adesiva.

MIOCARDITI ACUTE E CRONICHE

Le *miocarditi acute* non hanno una *terapia causale* comune per tutte, essendo essa diversa a seconda dell'agente etiologico della miocardite stessa (m. reumatica, difterica, tifosa, scarlattinosa, influenzale, da sepsi streptococciche, da infezioni pneumo-gono- e meningococciche, ecc.). È invece comune a tutte la *terapia sintomatica*, la quale, quando sono presenti manifestazioni di insufficienza cardiaca, consiste nella somministrazione di cardiotonici o di analettici cardiaci; anche la somministrazione di acido adenosin-trifosforico può essere utile, mentre gli estratti o i lisati di muscolo cardiaco non sono di alcuna utilità. Oltre alla terapia sintomatica riguardante le condizioni cardiache, è di solito necessario istituire una terapia sintomatica dello stato infettivo in atto, la quale si identifica con quella sintomatica generale degli stati infettivi.

Le *miocarditi croniche* sono quasi sempre secondarie alla sclerosi delle coronarie; onde si identificano, in pratica, con la *miocardioangiosclerosi* (v. pagg. 504 e 541).

MALATTIE DELLE CORONARIE

L'arteriosclerosi è la causa di gran lunga piú frequente delle malattie delle coronarie tanto che in pratica *il concetto di coronariopatia si identifica con quello di arteriosclerosi coronarica, o coronariosclerosi*. Altre cause morbose, come la sifilide, la febbre reumatica, la tromboangioite obliterante, la panarterite nodosa, ecc., non rappresentano che una percentuale minima nell'etiologia delle malattie coronariche.

Ogni malattia coronarica provoca il restringimento del lume dei vasi coronarici; a ciò consegue una diminuzione della loro portata circolatoria e a questa, a sua volta, una minore irrorazione del miocardio. Prende cosí origine il *quadro morboso generale dell'insufficienza coronarica*, che si manifesta con *tre quadri clinici particolari*: il primo cronico e gli altri due acuti, essendo il primo la base quasi sempre necessaria perché possano manifestarsi gli altri due, anche se esso può esistere come entità clinica a sé stante. Essi sono:

1) la *cardiopatía ischemica cronica*, che viene anche definita, proprio per il già detto motivo che la patologia coronarica si identifica in pratica con l'arteriosclerosi di questi vasi. *cardiopatía coronariosclerotica, o cardiopatía arteriosclerotica, o miocardioangiosclerosi*;

- 2) *l'angina pectoris*;
- 3) *l'infarto del miocardio*.

L'angina pectoris e l'infarto del miocardio rappresentano, in contrapposto alla cardiopatía ischemica cronica, i due quadri clinici della cardiopatía ischemica acuta, i quali, peraltro, come si è già detto, si impiantano quasi sempre solo sul terreno della prima.

La diagnosi dell'angina pectoris e dell'infarto miocardico è abbastanza semplice, trattandosi nel primo caso di un tipico quadro clinico e nel secondo di un tipico quadro, oltre che clinico, anche elettrocardiografico; onde non ci sono difficoltà per decidere quando mettere in atto la terapia di queste forme morbose. Maggiori difficoltà, invece, offre la diagnosi di insufficienza coronarica cronica (o cardiopatia ischemica cronica), che si basa sopra un insieme di dati clinici ed elettrocardiografici sovente così lievi, che può essere difficile stabilire quando è che si deve mettere in atto la terapia propria dell'insufficienza coronarica cronica.

INSUFFICIENZA CORONARICA CRONICA
O CARDIOPATICA ISCHEMICA O MIOCARDIOANGIOSCLEROSI

La terapia dell'insufficienza coronarica si distingue in:

terapia preventiva e etiologica, che si identifica con la terapia dell'arteriosclerosi in generale;

terapia fisiopatologica, che, a sua volta, si suddivide in terapia atta ad aumentare il flusso coronarico, o terapia coronarodilatatrice, e terapia atta a riparare i danni che l'insufficiente irrorazione coronarica arreca al miocardio, o terapia c.d. « miocardiotrofica » (da non confondere con la terapia cardiotonica, che consiste nella somministrazione dei digitalici);

terapia sintomatica, che è rivolta soprattutto contro il sintomo dolore precordiale, così spesso presente nella sintomatologia clinica dell'insufficienza coronarica.

Quando al quadro clinico dell'insufficienza coronarica si sovrappone quello dello scompenso cardiaco, è necessario, naturalmente, instaurare anche la terapia di quest'ultima affezione morbosa.

Terapia preventiva e terapia etiologica

I mezzi della terapia preventiva e causale (comprese le misure dietetiche) della coronariosclerosi sono gli stessi di quelli dell'arteriosclerosi generale, alla quale rimandiamo. Qui desideriamo sottolineare che questa terapia va messa in atto non solo quando il quadro clinico ed ecgrafico della sclerosi coronarica, con la conseguente insufficienza coronarica, è già conclamato, ma anche quando vi siano degli indizi che la sclerosi vada instaurandosi o anche solo che si possa instaurare: ad esempio manifestazioni di arteriosclerosi in altri distretti vasali, presenza di ipertensione arteriosa (che, come è noto, facilita l'insorgenza dell'arteriosclerosi in genere e di quella coronarica in particolare), presenza di precedenti famigliari che depongono per l'ereditarietà della insorgenza della coronariosclerosi, presenza di una ipercolesterolemia, ecc.. In base a questo criterio la terapia coronariodilatatrice e quella miocardiologica è indicata anche in quei casi in cui non si è ancora instaurato il quadro conclamato dell'insufficienza coronarica cronica, ma vi sono i presupposti perché essa si manifesti in prosieguo di tempo, come, ad esempio, negli ipertesi da lunga data, nei portatori di vizi valvolari, specialmente quando sia presente una cospicua ipertrofia cardiaca, e, se si vuole, anche nelle persone anziane che abbiano abusato del fumo e che abbiano condotto e conducano tuttora una vita di superlavoro fisico ed intellettuale accompagnato da notevoli traumi emotivi, nonché, naturalmente, in tutti quegli individui nei quali l'esame elettrocardiografico dimostra segni più o meno evidenti di sofferenza coronarica, anche se questa non è accompagnata da alcuna sintomatologia clinica soggettiva od obbiettiva.

Si tenga presente, infine, che la terapia ora descritta è anche quella basale dell'angina di petto all'infuori dell'attacco acuto, nonché quella che, in linea di massima, deve essere messa in atto negli individui che hanno superato un infarto del miocardio (v. anche pag. 578).

Terapia fisiopatologica

Terapia coronariodilatatrice

I coronario-dilatatori sono farmaci che hanno la proprietà di aumentare la portata sanguigna delle coronarie con il meccanismo della dilatazione attiva di questi vasi.

Se dal punto di vista clinico i coronario-dilatatori costituiscono una categoria di farmaci ben definita, altrettanto non può dirsi dal punto di vista chimico, dato che i coronario-dilatatori comprendono composti della piú varia costituzione chimica, e neppure dal punto di vista farmacologico, dato che i loro confini con i vasodilatatori periferici, con gli ipotensivi e con gli antispastici sono mal definiti, avendo alcuni coronariodilatatori anche contemporanea azione vasodilatatrice periferica, o ipotensiva, o antispastica.

Qui illustreremo quei farmaci che in clinica vengono adoperati abitualmente come coronariodilatatori, anche se posseggono le altre succitate azioni.

Una prima distinzione pratica dei coronario-dilatatori è quella che li distingue in coronariodilatatori ad azione rapida e coronariodilatatori ad azione prolungata. I primi sono di gran lunga meno numerosi dei secondi, essendo rappresentati da due composti della serie dei nitroderivati (nitrito di amile e trinitrina), mentre i secondi, oltre i restanti componenti della serie dei nitroderivati, comprendono numerosi altri composti di varia costituzione chimica.

Nei primi, quello che conta è non tanto l'intensità dell'azione coronariodilatatrice, quanto la prontezza della sua insorgenza. Nei secondi, invece, la prontezza d'azione ha un'importanza secondaria, mentre i due requisiti fondamentali sono l'intensità e la durata dell'azione coronariodilatatrice.

Sarebbe utile a questo riguardo poter fare una tabella comparativa dei vari coronariodilatatori, elencandoli sia secondo l'intensità dell'azione coronariodilatatrice, sia secondo la durata di tale azione, ma i dati al riguardo (soprattutto quelli riguar-

danti l'intensità dell'azione coronariodilatatrice) sono così discordi e talora contraddittori, che è possibile dare solo un orientamento approssimativo, ma non compilare un elenco in cui i coronariodilatatori siano rigorosamente disposti secondo il comportamento delle due suddette proprietà. In parte, ciò è dovuto al fatto che, nonostante i vari metodi proposti, non esiste a tutt'oggi un metodo sicuro per misurare l'entità del flusso coronarico e le sue variazioni sotto l'azione dei diversi farmaci. Pertanto, distingueremo i coronariodilatatori in base alla loro costituzione chimica, secondo lo schema qui sotto riportato. Per ciascuno ricorderemo la via di somministrazione, l'intensità e la durata dell'azione coronariodilatatrice, le eventuali azioni secondarie, la posologia per dose singola e quella nelle 24 ore.

CLASSIFICAZIONE DEI CORONARIODILATATORI IN BASE ALLA LORO COSTITUZIONE CHIMICA

Nitroderivati

Nitrito di amile

Trinitrato di glicerolo o nitroglicerina (*Trinitrina Erba*, *Nitroglyn R. Bellon*, *Wenitrin Simes*)

Tetranitrato di pentaeritrolo (*Peritrate Warner Chilcott Angelini*, var. sincronizzato e composto, *Pentril ritardo Medicamenta*, *Nylungo Sap*)

Tetranitrato di tetraeritrolo (*Coronitral Lofarma*)

Aminoetilnitrato-p.toluensulfato (*Nilatil Pharmacia Importex*)

Trinitrato di trietanolamina (*Prenitron Schering*)

Nitrito di sodio

(Esanitrato di mannite e di mesoinosite)

Xantini

Derivati teofillinici:

a) Composti chimici definiti:

Diidrossipropilteofillina o diprofillina (*Neutrafillina Houdé*, *Betafillina Ravasini*, *Tefillen I.T.R.*, *Katasma Bruschetti*, nel *Sedo Cardiuren Pagni*)

Ossietilteofillina o ossifillina (*Parmanil Hoechst*)

Dietilaminoetilteofillina e etamifillina (*Soluffillina Malesci*)

Teofillinacetati, o teofillinetanoati, di litio, di calcio, di dietildiamina, di dietilendiamina (o piperazina) (Ibifillina *I.B.I.*, Teositmina *S.I.T.*, Capril *I.C.I.*, Etafillina *Delalande*)

Teofillinato di aminometileptanolo (*Theosintol Italfarmaco*)

b) Composti equimolecolari:

Teofillina-etilendiamina o aminofillina o eufillina (*Tefamin Recordati*, *Aminomal Malesci*, *Cardiofillina Gentili*)

Teofillina-p.aminobenzoato potassico (*Pabafillina Calosi*, *Benzofillina Courtois*)

Teofillina-metilglucamina (*Glucophyllin Abbott*)

Teofillina-colina o ossitrifillina (*Monofillina Menarini*, nel *Teofaden Schiaparelli*)

Derivati teobrominici:

β .idrossipropilteobromina o propilbromina (*Tebe Simes*)

Derivati cromatici, flavonici e seselinici

Metildimetossifuranocromone o chellina (*Kellina Smit*, *Vasokellina Angelini*, ecc.)

3.metilcromone (*Tricromyl Maestretti*)

Flavonossiacetato di etile (*Recordil Recordati*, *Cromarile Iso*)

Metilbutirrilossiacetossidiidrosesolina (*Provismine R. Bellon*)

Derivati isochinolinici

Papaverina o tetrametossibenzilisochinolina

Etaverina o tetraetossibenzilisochinolina (*Surparina Chinoin*, *Etaverina Biol. Italia*)

Dimetossietilbenzilisochinolina (*Eupaverina Merck*)

Diossolina o dimossilinio o dimetossietossimetossibenzilmetilisochinolina (*Parverona Lilly*)

Fenpropamina o bis.fenilpropiletamina (*Spasmaverine R. Bellon*, *Profelan U.C.B.*, *No-spasm Malizia*, *Profenil Specia*)

Composti sintetici vari

Bis.dietanolaminodipiridinopirimidopirimidina (*Persantin Böhringer*, *Coroxin Malesci*, *Agacore Farmaco Merano*)

Difenilpropilfenilisopropilamina (*Segontin Hoechst*, *Elecor Serpero*, *Valecor Farmacosmici*, *Rexicor L.P.B.*, *Wasangor Wassermann*)

Dietilaminoetossifenilpropiofenone (*Dialicor Guidotti*)

Benzodiarone o etildiiodoossibenzilcumarone (*Algocor Ravizza*, *Amplivix Labaz-Albanese*)

Dietilaminoetossidifeniletilene (*Neo-coronaril Erba*)

Bis.dietilaminoetossidietildifeniletano (*Coralgil Maggioni*)

Coronariodilatatori nitroderivati

I coronariodilatatori nitroderivati comprendono il gruppo dei coronariodilatatori ad azione rapida e breve, rappresentati dal *nitrito di amile* e dalla *nitroglicerina* (il *nitrito di otile*, pur avendo anch'esso un'azione coronariodilatatrice rapidissima ed intensa non è usato in clinica), e il gruppo dei coronariodilatatori ad azione meno pronta, ma assai più prolungata, che comprendono il *tetranitrato di pentaeritrolo*, o *P.E.T.N.* (PentaEritrolo TetraNitrato), o pentanitrolo, o nitropentrite, o nitropenta, o pentrite, o pentile, o pentarile, il *tetranitrato di eritrolo*, o tetranitrolo, l'*aminoetilnitrato-p.toluensolfato*, il *trinitrato di trietanolamina*, o metamina, o aminotrato, e il *nitrito di sodio* (l'esanitrato di mannite o esanitrato di mannitolo, o esanitromannite, e l'esanitrato di mesoinosite, o esanitrato di inosite o di inositolo, vengono invece usati più come ipotensivi che come coronariodilatatori). I coronariodilatatori del primo gruppo si adoperano nell'attacco di angina pectoris, quelli del secondo, così come gli altri coronariodilatatori di tutte le altre categorie che descriveremo, nella terapia dell'insufficienza coronarica cronica.

Caratteristiche generali dei composti nitrici. — I coronariodilatatori nitroderivati hanno la proprietà di provocare un'intensa dilatazione delle coronarie (e alcuni anche di altri distretti vasali), attraverso un'azione miolitica diretta sulla muscolatura liscia dei vasi. In vitro essi posseggono anche una certa azione spasmolitica sulla muscolatura bronchiale, gastrointestinale e genito-urinaria, ma in vivo queste azioni sono trascurabili. Non agiscono praticamente sul cuore, provocandone solo un aumento modesto della frequenza, e non esplicano un'azione ipotensiva sensibile sulla pressione arteriosa generale, almeno alle dosi abituali (invece altri nitroderivati, come i già ricordati esanitrati di mannite e di mesoinosite, hanno una notevole azione ipotensiva generale e vengono adoperati proprio come ipotensivi e non come coronariodilatatori).

Nitrito di amile. — Il *nitrito di amile* è il coronariodilatatore dotato dell'azione piú pronta, onde rappresenta, insieme con la nitroglicerina, il farmaco piú indicato nel trattamento dell'attacco di angina pectoris. Si presenta sotto forma di un liquido volatilissimo da somministrarsi solo per via inalatoria, perché, se somministrato per bocca, verrebbe distrutto dal succo gastrico e, se somministrato per via intramuscolare o sottocute, verrebbe assorbito scarsamente e con lentezza. Entro pochi secondi dall'inalazione (in media dopo 10 sec) provoca una cospicua dilatazione dei vasi coronarici, nonché dei vasi meningei e dei vasi cutanei del volto, del collo e della parte superiore del tronco (rossore, calore e sudorazione di queste regioni cutanee), persistendo questi fenomeni per circa 10 minuti.

La posologia è di 3-4 gocce versate sopra un fazzoletto: si eseguono alcune aspirazioni, alternate con inspirazioni di aria, e si sospende non appena si sente senso di calore al viso e questo si arrossa.

Pr. Nitrito di amile cc 0,10-0,20
p. 1 f., di tali n.

Il *nitrito di otile* ha le stesse proprietà, sia chimico-fisiche che farmacologiche e terapeutiche, del nitrito d'amile e si somministra con le stesse modalità e alle stesse dosi; ma non è adoperato in clinica.

Nitroglicerina o trinitrato di glicerina. — La nitroglicerina è un liquido denso volatile che si usa sotto forma di soluzione alcolica 1%, che deve essere assorbita per via transmucosa orale, dato che l'assorbimento gastro-intestinale è lento e irregolare. A tale uopo la nitroglicerina viene versata sopra una zolletta di zucchero o incorporata in adatto eccipiente sotto forma di pillole da masticare o sciogliere in bocca.

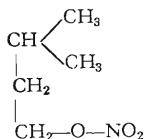
La sua azione coronariodilatatrice è intensa e soprattutto pronta (anche se un po' meno di quella del nitrato d'amile, iniziando, infatti, dopo 1-2 min dall'assunzione), ma ha il difetto di essere di breve durata (non piú di 30 min). Attualmente, allo scopo di prolungare l'azione coronariodilatatrice della nitroglicerina e poterla quindi adoperare, oltre nell'attacco di angina pectoris, anche come medicamento basale nella

terapia dell'insufficienza coronarica cronica, si sono allestiti dei preparati (Nitroglyn R. *Bellon*) in cui la nitroglicerina è incorporata in un particolare eccipiente che ne consente non solo un buon'assorbimento gastro-enterico, ma fa sí che questo si prolunghi gradualmente nel tempo facendo persistere l'azione del farmaco per alcune ore (8-10). Un'altra soluzione tecnica per protrarre a lungo l'azione coronariodilatatrice della nitroglicerina è quella di somministrarla sotto forma di pomata, per assorbimento percutaneo. Infine, sono stati allestiti preparati di nitroglicerina per via endovenosa, particolarmente utili nel trattamento delle crisi stenocardiche intense e prolungate (*Venitrin Simes*).

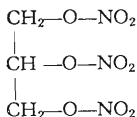
Tetranitrato di pentaeritrolo (o di pentaeritrite) o *pentanitrolo* o *nitropentrite* o *P.E.T.N.* (Penta Nitrato Tetra Eritrolo). — Il *pentanitrolo* è caratterizzato da una intensissima azione coronariodilatatrice, fra le maggiori che si conoscono, che insorge dopo circa 30 minuti - 1 ora dalla sua assunzione e dura 3-4 ore. La via di somministrazione è quella orale e la posologia per dose singola è di mg 20-30, o anche piú, da ripetersi piú volte nella giornata. Attualmente anche per il *pentanitrolo*, cosí come per la nitroglicerina, sono stati allestiti dei preparati ritardo (*Peritrate* sincronizzato *Warner Chilcott Angiolini*, *Pentril* ritardo *Medicamenta*, *Nilungo Sap*, ecc.), che fanno persistere la sua azione coronariodilatatrice per 8-12 ore.

Il *tetranitrato di tetraeritrolo* (o di eritrite), o *tetranitrolo*, ha caratteristiche farmacologiche, di via di somministrazione, di posologia, ecc. simili a quelle del *pentanitrolo*, ma poichè la sua azione coronariodilatatrice è minore, esso è scarsamente usato in clinica.

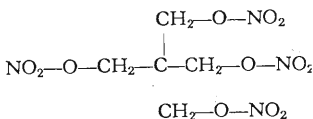
Aminoetilnitrato-p.toluensolfato. — Questo composto è dotato di notevole azione coronariodilatatrice e si somministra per bocca a dosi singole di mg 2-4 piú volte al giorno (*Nilatil Pharmacia Importex*: compr. mg 2).



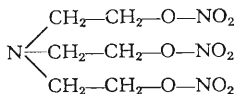
nitrito di amile (3-4 gocce di cui inalare i vapori)



nitroglicerina o *trinitrato di glicerina* (Trinitrina *Erba*: compr. conten. 2 gtt soluz. 1%; Nitroglyn R. *Bellon*: compr. mg 2,8 (ritardo); Venitrin *Simes*: ff e.v. 0,35; Percutrin *Malesci*: pomata cutanea 2%; ecc.)



tetranitrato di pentanitrolo o *pentanitrolo* o *P.E.T.N.* (Peritrate *Warner Chilcott Angiolini*: compr. mg 20; var. Sincronizzato: compr. mg 80, supp. mg 80; Pentril ritardo *Medicamenta*: compr. mg 30 + adenosina + reserpina + fenobarbital); Nilungo *Sap*; ecc.)



trinitrato di trietanolamina o *aminotrate* (Prenitron *Schering*: compr. mg 1,8)

NaNO_2 *nitrito di sodio* (20-40 mg per os piú volte al giorno)

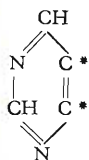
Trinitrato di trietanolamina o *aminotrate*. — L'*aminotrate* ha un'azione coronariodilatatrice buona, ma non certo fra le piú intense (sia rispetto agli altri dilatatori del gruppo dei nitroderivati, sia rispetto a tutti i coronariodilatatori), la quale dura 3-4 ore; si somministra per via orale e la sua posologia è di mg 1.8-3.6 per dose, piú volte al giorno.

Nitrito di sodio. — Il *nitrito di sodio* (che è pochissimo usato in clinica) esplica un'azione simile a quella del nitrito d'amile, ma che si manifesta dopo un tempo maggiore: circa 8-10 minuti, a causa del fatto che il nitrito di sodio non può venire somministrato per via inalatoria né per via perlinguale, ma solo per via orale con successivo assorbimento gastro-intestinale. La sua azione persiste per circa 1-2 ore e la sua posol. è di mg 20-40 assunti per via orale, una o più volte nella giornata.

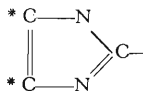
Esanittrato di mannite e esanittrato di mesoinosite. — L'*esanittrato di mannite*, o esanitromannite, e l'*esanittrato di mesoinosite*, o esanitromesoinosite, o esanittrato di inositolo, sono usati più come ipotensivi che come coronariodilatatori, dato che presentano più spiccata l'azione ipotensiva generale che non quella coronariodilatatrice.

Coronariodilatatori xantini

Le *xantine* sono dei composti che derivano per ossidazione dalle *purine* (in questo caso particolare per introduzione di due atomi di O e scomparsa di due doppi legami), le quali, a loro volta, sono formate dalla condensazione del nucleo della *pirimidina* con quello dell'*imidazolo*.



pirimidina



imidazolo

La condensazione fra i due nuclei avviene in corrispondenza degli atomi di C contrassegnati con degli *, ma nella formula abituale delle purine e delle xantine il nucleo esagonale della pirimidina, anziché essere raffigurato nella sua

tradizionale forma rombica, viene raffigurato in forma rettangolare (v. formule nelle pagine seguenti).

Dei tre derivati xantini usati in terapia: la *teofillina*, o 1.3.dimetilxantina, la *teobromina*, o 3.7.dimetilxantina, e la *caffeina*, o 1.3.7.trimetilxantina, solo la teofillina e la teobromina sono adoperati come coronariodilatatori (ed anzi, fino a qualche anno fa lo era solo la prima), mentre la caffeina non viene adoperata, stante la poca entità della sua azione coronariodilatatrice.

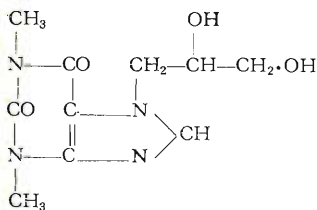
La teofillina e la teobromina sono entrambe scarsamente solubili, il che le rende poco tollerate e poco assorbibili sia per via gastrica che per via i.m. (onde la loro attività è limitata e incostante) e non somministrabili per via e.v.. Questi inconvenienti sono stati superati dalla sintesi dei derivati idrosolubili della teofillina e della teobromina, sotto forma dei quali queste due sostanze vengono attualmente adoperate in clinica.

Derivati teofillinici. — I derivati idrosolubili della teofillina possono distinguersi in *composti chimici definiti* e in *composti equimolecolari*. I *primi*, che si ottengono introducendo varie catene laterali in posizione 7 della molecola della teofillina (v. formule), presentano sui secondi il vantaggio di una solubilità maggiore, di un pH neutro, di una grande stabilità e di nessuna azione secondaria. Fra di loro (*diidrossiprofiteofillina*, *ossietilteofillina*, *diethylaminoetilteofillina*, *acido teofillina-acetico*) non esistono differenze sostanziali di attività, onde non c'è motivo di preferirne uno sugli altri. I *secondi* hanno il loro più noto esponente nella *teofillina-etilendiamina*, o *aminofillina*, o *eufillina*, che fu il primo, e per molti anni l'unico, derivato idrosolubile di teofillina e quello che, tuttora, ne rimane forse il più adoperato. Recentemente sono stati allestiti altri composti equimolecolari idrosolubili di teofillina (*teofillina-p.amino-benzoato di K*, *teofillina-etanolamina*, *teofillina-colina*, *teofillina glicinato di Na*), ma essi non presentano particolari vantaggi sulla teofillina-etilendiamina; onde non c'è motivo di sostituirli ad essa, a meno che non si vo-

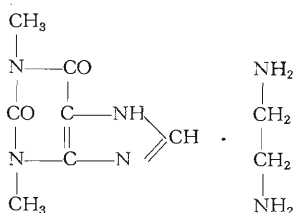
glia adoperarli in particolari indicazioni in cui possa risultare terapeuticamente utili anche l'azione della sostanza che è unita alla teofillina.

L'azione coronarodilatatrice dei teofillinici, considerati nel loro insieme, inizia, qualora la somministrazione avvenga per via orale o i.m., dopo 30 minuti e si prolunga per circa 3-4 ore. Essa non è molto intensa e, comunque, è nettamente inferiore a quella di altri coronarodilatatori; tuttavia, i teofillinici conservano tuttora un posto di primo piano fra i coronarodilatatori, sia perché furono, insieme con i nitroderivati, i primi coronarodilatatori ad essere adoperati in terapia, e perciò sono farmaci che hanno una tradizione e una larga notorietà, sia perché, oltre a quella coronarodilatatrice posseggono anche altre azioni che, di solito, riescono utili nei coronariopatici, come l'azione lievemente diuretica, l'azione stimolante del centro del respiro, l'azione broncodilatatrice e, talvolta, l'azione blandamente ipotensiva generale.

Qui riportiamo la formula di struttura della diidrossipropilteofillina e della teofillina-etilendiamina, che sono, rispettivamente, il piú noto dei composti chimici definiti e il piú noto dei composti equimolecolari della teofillina. Le formule degli altri composti differiscono da questi o per la diversa catena laterale o per la diversa molecola unita equimolecolarmente con quella della teofillina.



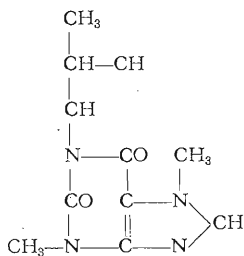
diidrossipropilteofillina
o *dipropilina* o *difillina*



teofillina-etilendiamina
o *aminofillina* o *eufillina*

Derivati teobrominici. — Fino a poco tempo fa la teobromina non veniva usata come coronariodilatatore, sia perché ritenuta meno attiva, sotto questo aspetto, della teofillina, sia perché non si riusciva a sintetizzarne derivati solubili. Ma la recente sintesi della β .*ossipropil-teobromina* ha permesso di disporre di un derivato di teobromina solubilissimo che si è dimostrato dotato di un'azione coronario-dilatatrice pari a quella dei derivati solubili della teofillina, con in piú il vantaggio di una piú intensa azione vasodilatatrice sui distretti cerebrale e renale.

La posologia della β .*ossipropil-teobromina* è di mg 15-30 piú volte al giorno e le vie di somministrazione sono quella orale, i.m. e e.v..



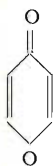
β .*ossipropil-teobromina* (Tebe Simes:
compr. mg 150; ff mg 300)

Altri derivati idrosolubili della teobromina sono la γ .*ossipropil-teobromina*, la β .*ossietil-teobromina* e la *dietilaminoetil-teobromina*; ma essi, non presentando particolari vantaggi sulla β .*ossipropil-teobromina*, non sono entrati nell'uso.

I vecchi composti di teobromina, in cui questa era salificata o associata con altre sostanze che avevano anch'esse il compito di renderla piú solubile o di potenziarne alcune azioni (ad esempio quella diuretica e quella ipotensiva), come la *teobromina e salicilato di sodio*, la *teobromina e acetato di sodio*, la *teobromina e benzoato di litio*, sono tutti inferiori come azione coronariodilatatrice (prescindendo dal fatto che lo sono anche come grado di idrosolubilità) alla β .*ossipropil-teobromina*; onde non sono usati come coronariodilatatori.

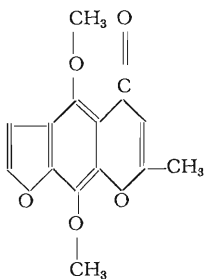
Coronariodilatatori cromonici, flavonici e seselinici

I *coronariodilatatori cromonici e flavonici* sono caratterizzati dalla presenza, nella loro molecola, del nucleo del γ .pirone e la loro denominazione è dovuta al fatto che con il nome di *cromone* si indica il composto derivante dall'unione del γ .pirone con un anello benzenico e con il nome di *flavone* l'ulteriore aggiunta a questo gruppo cromonico di un radicale fenilico. L'esame delle formule dei composti cromonici e *flavonici* chiarirà quanto ora abbiamo detto.

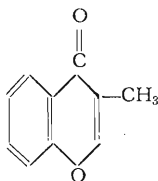


Il componente di questo gruppo di coronariodilatatori noto da più lungo tempo è il *metildimetossifuranocromone*, o *chellina* (così detto perché, oltre che ottenersi per sintesi, rappresenta anche il principio attivo della pianta *Amni visnaga*, o *Chellah*, comune nell'Egitto); ma poiché esso, che tuttavia continua ad essere adoperato in clinica, si è dimostrato ben presto dotato di efficacia non troppo intensa, si è cercato di sostituirlo con altri composti più attivi, rappresentati attualmente dal *metilcromone* e dal *flavonossiacetato di etile*, entrambi prodotti per sintesi. Questi due coronariodilatatori hanno, rispetto ai teofillinici, un'azione coronariodilatatrice più intensa e duratura, mentre, rispetto ai nitroderivati, l'hanno assai meno intensa, anche se, rispetto ad alcuni di essi, più duratura. La loro via abituale di somministrazione è quella orale, che ne consente un assorbimento rapido e completo, ma anche la via rettale può essere usata. La posologia del metilcromone è di mg 10-20 più volte al giorno per via orale; quella della chellina è di mg 30-50 più volte al giorno per via orale, di mg 50 per via i.m. e di mg 100 per via rettale; quella del flavonossiacetato di etile è di mg 15-30 più volte al giorno per via orale. I preparati del commercio di questi tre coronariodilatatori sono riportati accanto alle loro formule di struttura (v. pag. 556).

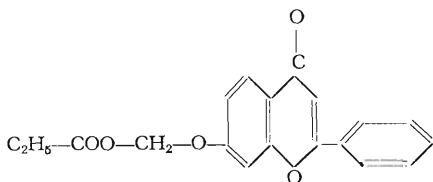
Coronariodilatatori cromonici, flavonici e seselinici



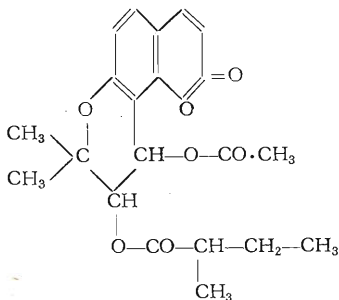
2. *metildimetossi-furanocromone* (Kellina Smit, Simeskellina Simes, Vasokellina Angelini, nel Sed *Fitosintex*, ecc.: compr, ff, supp.)



3. *metil-cromone* (Tricromyl Maestretti: compr. mg 10, con papaverina e luminal)



flavon - ossiacetato di etile (Recordil Recordati, Cromarile I.S.O.: compr. mg 15 e mg 30; var. + papaverina)



metilbutirilossiacetossididroseselina (Provismine R. Bellon: compr. mg 25)

I *coronariodilatatori seselinici*, così detti perché nella loro molecola contengono un particolare nucleo detto *seselina*, comprendono un solo composto: la *metilbutirrilossi-acetossi-diidro-seselina* (v. formula), che, così come la chellina, con la quale tuttavia non ha niente a che vedere dal punto di vista chimico, si ottiene anch'essa dalla pianta *Amni visnaga*. La metilbutirrilossiacetossidiidroseselina possiede un'azione coronariodilatatrice alquanto più intensa e duratura di quella della chellina e la sua posologia è di mg 25-50 più volte al giorno per via orale.

Coronariodilatatori isochinolinici
(*papaverina e congeneri*)

La *papaverina* e i suoi derivati semisintetici e sintetici hanno un'azione coronariodilatatrice intensissima, superiore a quella di quasi tutti gli altri coronariodilatatori, ad eccezione di alcuni derivati nitrici e di alcuni coronariodilatatori sintetici. È pertanto un errore considerare i papaverinici solo come degli antispastici, capaci di risolvere solo la contrattura dei vasi coronarici, ma non di provocarne una vasodilatazione attiva; al contrario essi posseggono in grado spiccatissimo anche quest'ultima azione.

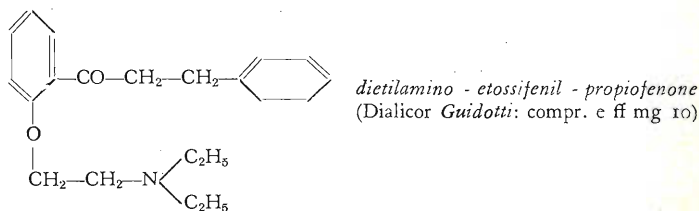
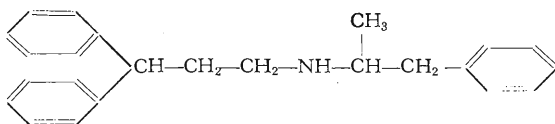
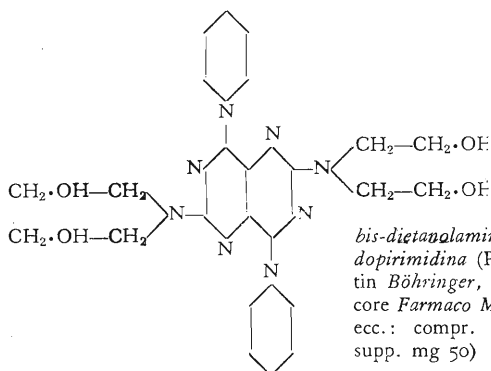
La descrizione delle caratteristiche e del modo di uso della papaverina e dei suoi derivati è già stata fatta nel capitolo dei « Farmaci del dolore » a pag. 300 e segg., alle quali pertanto rimandiamo.

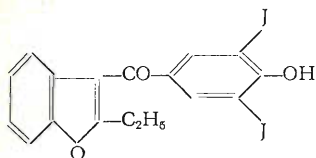
Coronariodilatatori di costituzione chimica varia

Questo gruppo di coronariodilatatori comprende composti di costituzione chimica varia, alcuni noti ed adoperati da tempo: dietilaminoetossidifeniletile e bis-(dietilaminoetossi)-dietildifeniletano, altri di introduzione in clinica recentissima: bis-dietanolamino-dipiperidinopirimidina, dietilaminoetossifenilpropiofenone, difenilpropil-fenilisopropilamina, benzodiarone o

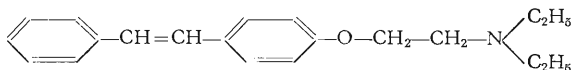
iodobenzoilcumarone. Questi ultimi sono dotati di una notevole azione coronarodilatatrice, che, per alcuni, è superiore a quella stessa della papaverina.

La posologia e le vie di somministrazione di questi composti sono riferite a proposito dei preparati del commercio, ricordati accanto alle formule di struttura di ciascun composto.

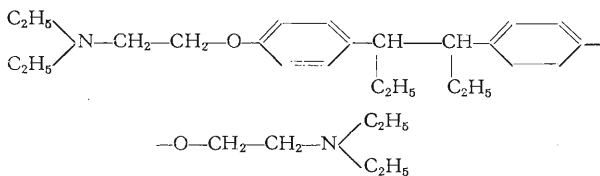




benzodiarone o *iodobenzoil-cumarone*
o *diiodoossibenziilcumarone* (Algo-
cor Ravizza, Amplivix Labaz-Alba-
nese, ecc.: compr. mg 100, ff mg
150)



dietilaminoetossidifeniletene o *dietilaminoetossistilbene* (Neo-Coronaril Erba:
compr. mg 35)



bis-(dietilaminoetossi)-dietildifeniletano (Coralgil Maggioni: compr. mg 25,
flac. gtt; supp. mg, ff i.m. e e.v. mg 10)

Terapia « miocardiotrofica »

Con il nome di terapia « miocardiotrofica » si intende una terapia, che ha lo scopo di favorire le reazioni chimiche che avvengono durante la contrazione delle miofibrille cardiache, soprattutto quando queste sono compromesse, come avviene, ad esempio, in condizioni di anossia (insufficienza coronarica, cardiomegalia conseguente a vizi valvolari o a ipertensione arteriosa, soprattutto quando concomita scompenso cardiaco, ecc.).

Deve essere ben chiaro che la terapia miocardiotrofica non ha niente a che vedere con la terapia cardiotonica digitalica e non deve mai sostituirsi ad essa, perché i farmaci miocardiotrofici non hanno alcuna azione inotropica positiva (azione che, al contrario, è la caratteristica fondamentale dei cardiotonici).

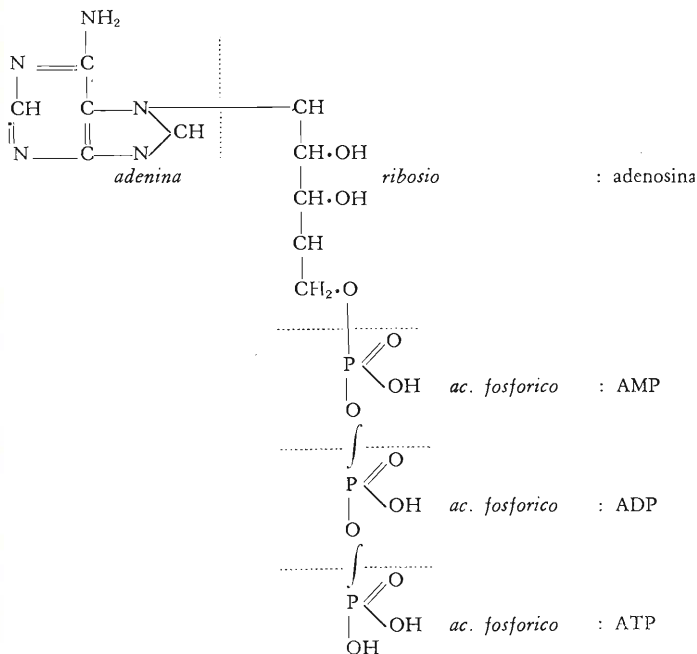
ma si limitano, come si è già detto, a favorire le reazioni chimiche necessarie per la concentrazione muscolare.

I medicinali che costituiscono la terapia miocardiologica si possono dividere in *tre categorie*: quelli di natura energetica, quelli di natura enzimatica e quelli di natura organo-estrattiva. Alla *prima* appartengono vari nucleosidi e nucleotidi (¹), fra cui in primo luogo l'acido adenosin-trifosforico o A.T.P.; alla *seconda* quasi tutte le vitamine del gruppo B, sotto forma dei loro rispettivi coenzimi, e il citocromo C; alla *terza* alcuni composti organoestrattivi (dal cuore e dal fegato).

Da rilevare che mentre i farmaci dell'ultima categoria si adoperano solo nella terapia delle cardiopatie, quelli delle prime due si adoperano anche in moltissime altre affezioni morbose, come le vasculopatie periferiche, le nevriti e le nevralgie, le epatopatie, alcune malattie del ricambio (diabete), alcune malattie del sistema nervoso, ecc..

Miocardiologici di natura energetica. — Come è noto, la contrazione muscolare, cioè la interreazione reversibile fra le due proteine miosina e actina a formare il sistema acto-miosina, non può avere luogo se non è presente l'*acido adenosin-trifosforico*, o *ATP*, un nucleotide formato dalla base azotata adenina, da una molecola di ribosio e da tre molecole di acido fosforico. Queste ultime tre molecole sono legate fra loro da un particolare legame, detto anidridico, o legame di energia, la cui scissione libera una grande quantità di energia, che è proprio quella che viene utilizzata non solo per la contrazione muscolare, ma anche per l'estrinsecazione di molte fra le più importanti funzioni vitali dell'organismo, come la sintesi delle proteine e dei lipidi, la formazione dei cofermenti e di alcuni ormoni, l'acetilazione delle amine, ecc..

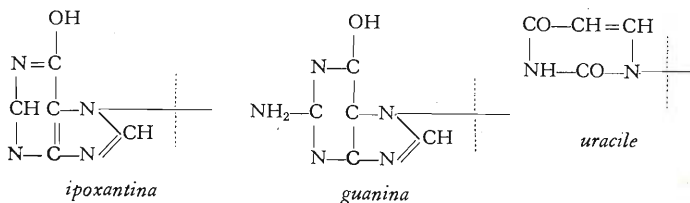
(¹) Come è noto, con il termine di nucleoside si intende il composto derivante dall'unione di una base azotata purinica o pirimidinica con una molecola di ribosio o di desossiribosio; se al nucleoside viene unita una o più (fino a tre) molecole di acido fosforico, esso prende il nome di nucleotide, che viene rispettivamente denominato mono-, di- o trifosforico.



La formula soprariportata è quella del nucleoside *adenosina* (formata dall'unione della base azotata *adenina* con lo zucchero *ribosio*) e dei nucleotidi da essa derivanti: *acido adenosin-mono-* (AMP), *di-* (ADP) e *tri-fosforico* (ATP), formati dall'unione dell'*adenosina* rispettivamente con una, due o tre molecole di acido fosforico (è noto, infatti, che con il nome generico di *nucleoside* si intende il composto derivante dall'unione di una base azotata con una molecola di ribosio o di desossiribosio, e con quello generico di *nucleotide* il composto derivante dall'unione di un nucleoside con una o più molecole di acido fosforico).

Se la base azotata, invece di essere l'*adenina*, è la *ipoxantina*, fermo restando tutto il resto, prende origine il nucleoside *inosina* con i suoi nucleotidi *acido inosin-mono-* (IMP), *di-* (IDP) e *tri-fosforico* (ITP); se la base azotata è la *guanina* prende origine la *guanosina* con i suoi nucleo-

tidi *acido guanosin-mono-* (GMP), *di-* (GDP) e *tri-fosforico* (GTP); se la base azotata è l'*uracile* prende origine l'*uridina* con i suoi nucleotidi *acido uridin-mono-* (UMP), *di-* (UDP) e *tri-fosforico* (UTP).



L'ATP si somministra per via parenterale o per via orale (la via gastrica non è usabile, dato che l'ATP viene distrutto dal succo gastrico) alla dose giornaliera di mg 5-15, che eventualmente può venire anche aumentata.

Attualmente c'è la tendenza a sostituire l'ATP con altri sistemi nucleosidici-nucleotidici (inosina, guanosina, uridina). Questa tendenza è giustificata da due motivi: il primo è che l'ATP possiede degli inconvenienti e delle azioni collaterali spiacevoli, il secondo è che, fermo restando che l'ATP è la sostanza-chiave per la contrazione muscolare, ci sono tuttavia altri nucleosidi e nucleotidi che hanno anch'essi notevole importanza in questa e in tante altre attività cellulari.

Ad esempio l'ATP ha l'inconveniente che solo una minima parte di esso penetra come tale nella cellula, mentre il resto può penetrarvi solo dopo essersi scisso nel nucleoside adenosina (formato dalla base azotata adenina + ribosio) e in acido fosforico. D'altra parte non è possibile, al fine di aumentare la quantità di ATP che entra integro nella cellula, aumentare la sua posologia, perché a dosi elevate l'ATP esplica un'azione ipotensiva generale e un'azione vasodilatatrice, che potrebbero riuscire dannose.

L'*inosina* (nucleoside formato da ipoxantina e ribosio; v. formula) è invece, completamente atossica anche a dosi elevate, penetra facilmente nella cellula cardiaca e quivi si tra-

sforma rapidamente, in particolari opportune condizioni, in ATP, nel seguente modo. Una volta penetrata nella cellula cardiaca, l'inosina si scinde in ipoxantina e in ribosio, e quest'ultimo, in presenza di radicali fosforici e mediante una reazione endotermica, si trasforma in ribosio-1-fosfato, che sarà il punto di partenza di successive reazioni, che ricorderemo fra poco, che condurranno alla formazione di ATP. I radicali fosforici necessari per la sintesi del ribosio-1-fosfato vengono resi disponibili somministrando fosfati insieme all'inosina (di solito quello bisodico e quello monopotassico), mentre l'energia necessaria affinché avvenga la reazione che dai fosfati e dal ribosio porta alla sintesi del ribosio-1-fosfato viene fornita dalla presenza di fruttosio, che, ossidandosi, è capace di cedere la quantità di energia necessaria. Ecco perché la somministrazione di inosina è sempre contemporanea a quella di fosfati e di fruttosio, come avviene in tutti i preparati del commercio di inosina. Successivamente il ribosio-1-fosfato si trasforma in ribosio-6-fosfato e da tre molecole di quest'ultimo prendono origine 2 molecole di fruttosio-6-fosfato e 1 molecola di aldeide fosfoglicerica. Quest'ultima, a sua volta, trasformandosi per ossidazione in trioso-fosfato, ricco di legami pirofosforici, dà luogo facilmente all'ATP.

Oltre all'ATP e all'inosina, anche altri nucleosidi e nucleotidi hanno una notevole importanza: la *guanosina* e l'*uridina* e i loro derivati fosfatici, i quali hanno due compiti metabolici fondamentali: quello di rappresentare una riserva di materiale per vari sistemi anabolici e catabolici e quello di interferire in numerose reazioni devolute al trasporto di vari gruppi chimici. Anche questi composti sono adoperati nella terapia miocardiografica.

Miocardiotrofici di natura coenzimatica. — I miocardiotrofici di natura coenzimatica, che hanno anch'essi lo scopo di favorire le reazioni chimiche del metabolismo della cellula cardiaca, sono rappresentati dalla maggior parte delle *vitamine del gruppo B sotto forma dei loro rispettivi coenzimi*, e dal *citocromo C*.

I coenzimi delle vitamine del gruppo B che si adoperano nella terapia miocardiotrofica sono gli *esteri fosforici della vit. B₁* (fra cui soprattutto l'estere difosforico, o cocarbossilasi), l'*estere fosforico della vit. B₂* (o flavin-mononucleotide, o F. M.N., o codeidrasi I) e, infine, il *coenzima A*, nella cui costituzione entra l'acido pantotenico (v. anche il capitolo delle vitamine nel Fasc. 2). Tutti questi coenzimi sono interessati nel ricambio dei grassi, delle proteine e soprattutto in quello dei glucidi, partecipando inoltre ai fenomeni della respirazione cellulare, nonché alla sintesi di vari composti di grande importanza biologica.

Il *citocromo C* è una ferroporfirina indispensabile nei processi della respirazione cellulare, in quanto è necessaria per la sintesi del fermento respiratorio citocromossidasi. Esso si somministra generalmente per via endovenosa (la via i.m. è poco attiva) e la sua posologia è compresa nelle 24 ore fra dosi minime di mg 20-30 e massime di mg 100-200 e oltre, ma è bene iniziare il trattamento con dosi minime, al fine di saggiare la tolleranza individuale al farmaco.

Una posizione a parte spetta al *dicloroetanoato di diisopropilammonio* (D.E.D.), che favorisce anch'esso il metabolismo cellulare, non perché sia un enzima, ma perché esplicherebbe un'azione antagonista contro alcuni veleni enzimatici e favorirebbe l'azione degli stessi enzimi quando questa sia ostacolata da particolari condizioni sfavorevoli, come l'anossia tessutale. Il D.E.D. si somministra per via orale o i.m. alla dose di mg 50-150 al giorno (Diedi *Italseber*).

Miocardiotrofici di natura organo-estrattiva. — I miocardiotrofici di natura organo-estrattiva sono rappresentati dagli estratti cardiaci e dalla cosiddetta « frazione cardiotropica » dell'estratto epatico, o « cardiotropina »; i primi, che possono essere di natura acquosa, o lipoidea, o idroglicerica, o che vengono definiti anche « complesso enzimatico di muscolo cardiaco », sono estratti di miocardio adulto o di tessuto nodale cardiaco o di cuore embrionale; la seconda è stata isolata, mediante un procedimento ideato da Zülzer, dall'estratto di fegato,

istidal e

A BASE DI ASCORBATO DI ISTIDINA

**AMMESSO
ALL'INAM**

« L'ascorbato d'istidina favorisce l'irrorazione e stimola la crescita del tessuto di granulazione e di neoformazione; desensibilizza inoltre l'organismo dall'azione nociva della istamina ».

Scatole di 5 e 10 fiale di 5 cc
Scatole di 5 e 10 fiale di 2 cc

Ulcera gastro-duodenale e gastro-duodeniti

1 fiala di 5 cc al dì, per via endovenosa o intramuscolare, per periodi di 20 giorni da ripetere più volte a intervalli di 15-30 giorni l'uno dall'altro.

Manifestazioni allergiche e tossiche

1-2 fiale di 2 cc al giorno per via intramuscolare per periodi di durata variabile a seconda della gravità delle manifestazioni morbose.

Arteriopatie obliteranti periferiche

2 fiale di 5 cc al giorno per via endovenosa o intramuscolare per lunghi periodi di tempo (un mese e oltre).

Guaiacolcalcico C

a base di: **GUAIACOLGLICOLATO DI CALCIO**
: **ASCORBATO DI CALCIO**

il **Guaiacolglicolato**

di **Calcio**

l' **Ascorbato**

- fluidifica e riduce l'espettorato
- esplica azione antitermica
- migliora lo stato generale
- modera l'eccitabilità neuro-muscolare
- esplica azione rimineralizzante
- stimola i processi di ossidazione
- aumenta il potere immunizzante e di difesa
- favorisce i processi di disintossicazione
- integra la funzione surrenale

Iniezione endovenosa ben tollerata perché il Δ nella soluzione è assai vicino a quello del plasma essendo eliminati gli anioni ed i cationi terapeuticamente indifferenti.

CONFEZIONI

Scatole di 10 fiale di 5 cc. e 10 fiale di 10 cc.

INDICAZIONI

Il Guaiacol Calcico C è indicato nelle bronchiti (acute e croniche, asmatiche, allergiche, professionali, da tabagismo, ecc.); negli ascessi polmonari; nelle bronchiectasie; nelle sierositi tubercolari; nelle linfadeniti superficiali e profonde; nella scrofolosi, nel linfatismo, ecc.

POSOLOGIA

1-2 fiale al dì secondo la prescrizione medica.

Guaiacolcalcico C

a base di: **GUAIACOLGLICOLATO DI CALCIO**
: **ASCORBATO DI CALCIO**

ASSOCIAZIONE C-VITAMINICA AL GUAIACOLGLICOLATO DI CALCIO

L'utilità dell'associazione C-Vitaminica al guaiacolglicolato di calcio appare evidente se si pensa all'efficacia della Vit. C nei processi infiammatori acuti, subacuti e cronici dell'apparato respiratorio e di tutti i sistemi ed apparati dell'organismo animale.

**AMMESSO
ALL'INAM**

Basterà pensare all'azione di stimolo che la Vitamina C esercita:

- 1 - nei processi ossido-riduttivi
- 2 - nell'incremento dei poteri immunitari
- 3 - nei processi di reazione allergica
- 4 - nei processi di svenenamento a livello degli emuntori specialmente del fegato
- 5 - nella attivazione dei processi fermentativi
- 6 - nella normale eutrofia del collageno
- 7 - nei processi di emopoiesi, di omeostasi e di emocoagulazione
- 8 - nella protezione delle cellule e della fibra nervosa
- 9 - nel tono e nel trofismo muscolare
- 10 - nel mantenimento del tono surrenale (corticale e midollare)

Bromazolo

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

L'associazione consente di ottenere l'effetto terapeutico con dosi ridotte di 1-metil-2-mercaptoimidazolo eliminando pertanto gli inconvenienti da superdosaggio.

Morbo di Basedow classico

Gozzo basedowificato

Tireotossicosi climaterica

Tumori funzionanti della tiroide

**AMMESSO
ALL'INAM**

La dose di attacco è di 4-6 compresso di Bromazolo al giorno, cui possono venire associate 1-2 fiale per via intramuscolare, per periodi di tempo variabili a seconda del giudizio del medico e in base al comportamento del metabolismo basale e degli altri sintomi; la cura di mantenimento viene condotta somministrando per lunghi periodi di tempo da 2 a 5 compresse al giorno di Bromazolo-2.

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; Vasetti di 200-500-1000 compresse di Bromazolo 2 e Bromazolo 5.

onde è detta anche principio di Zülzer; ma la sua reale esistenza non è da tutti ammessa.

Sia agli estratti cardiaci che alla cardiotropina vengono attribuite varie proprietà, come quella di rendere più sensibile la fibra cardiaca all'azione della digitale, di avere un'azione coronariodilatatrice, di regolarizzare il ritmo cardiaco, di prolungare la diastole e di esplicare anche un'azione inotropica positiva, di facilitare genericamente il trofismo cardiaco, ecc.. Ma anche se tutte queste azioni hanno una buona base sperimentale, l'efficacia sul piano clinico degli estratti cardiaci e della cardiotropina è tutt'altro che sicura o dimostrata.

In conclusione, per quanto riguarda l'efficacia e le indicazioni della terapia « miocardiologica » si può dire che essa rappresenta solo un complemento della terapia cardiotonica e della terapia coronariodilatatrice e solo raramente ha dignità di terapia a sé stante.

Preparati « miocardiologici »:

- ATIPI *Richter* — ff i.m. o e.v. mg 5 e mg 15 A.T.P. - Var.: ATIRES: compr. perlinguali ATP + reserpina; ADENOFLEX e A. « FORTE »: ff i.m. rispettivamente mg 5 e 10 ATP + mg 20 e 50 cocarbossilasi + γ 100 e 500 vit. B₁₂ + mg 10 e 20 vit. PP.
- ATP-DIPIENNE *I.S.I.* — ff mg 8 γ ATP + mg 4 ADP + mg 4 DPN.
- PLEIACOR *Guidotti* — ff mg 10 cocarbossilasi + mg 10 F.M.N. + mg 3 piridossalfosfato + mg 2 D.P.N. + mg 5 A.T.P. + mg 10 vit. PP + mg 75 derivato furanocromonico.
- ATP-COR *Bouty* — ff mg 25 ATP + mg 3 vit. PP + estratto di cuore embrionale.
- INOSIPSINA *Schering* — ff liofilizzate mg 100 inosina + mg 25 fosfati + mg 100 metilglucamina + ff solventi mg 100 fruttosio.
- FOREART *Un. Chim. Medicamenti*, SISTOCOR *Granelli* e KALICOREX *Spem*: hanno la stessa composizione dell'Inosipsina.
- FOSTECOR *Un. Chim. Medicamenti* — ff i.m. mg 10 ATP + mg 30 estr. cuore idrosolubile + mg 50 DPT + mg 15 FMN + mg 2 DPN + mg 3 piridossalfosfato (o codecarbossilasi).
- MIOTIPI *Geymonat* — ff mg 4 uridinfosfati (U.T.P. e U.D.P.) + mg 50 inosina + mg 50 fruttosio + mg 27,5 fosfati bisodico e monopotassico; caps. mg 2 uridinfosfati + mg 5 inosina + mg 100 fruttosio.

- MIONEVRASI *Robin* — ff mg 2 uridintrifosfato + mg 50 cocarbossilasi + mg 100 vit. B₈ + γ 1000 vit. B₁₂.
- TREFOCOR *Malesci* — ff mg 50 cocarbossilasi + mg 10 F.M.N. + mg 2 piridossalfosfato + mg 10 ATP + mg 10 vit. PP + mg 15 estratto cardiaco idrosolubile.
- PERCUORE *Sap* — ff liofilizzate mg 10 ATP + mg 25 cocarbossilasi + mg 100 fruttosio-1.6.difosfato + mg 10 estratto cuore embrionale + ff solvente mg 10 vit. E + mg 100 glucosio; compr.
- CARDIOZYM *Schiapparelli* — ff estratto fegato e cuore conten. γ 40 coenzima A + γ 50 citocromo C + γ 250 DPN.
- CORHORMON *Medicamenta* — ff mg 1 principio attivo cuore embrionale.
- CORTUNON *De Borck* — ff e flac. iniett. mg 150 principio cardioattivo del fegato.
- LIOGARDIN *Geymonat* — ff complesso enzimatico di muscolo cardiaco pari a γ 630 citocromo C + 8 U. lattico deidrogenosi + γ 390 A.T.P. + γ 150 glucosio 1.6.difosfato + mg 10,8 sostanze azotate.
- CARDIARIST *Aristochimica* — ff mg 120 fattore cardiotropico del fegato.
- NICARGINA *Chifarin* — ff i.m. mg 5 ATP + mg 50 nicotinato arginina + mg 10 tiamin monofosfato + mg 50 glucosio monofosfato.

Terapia chirurgica dell'insufficienza coronarica cronica

La terapia chirurgica dell'insufficienza coronarica cronica si prefigge lo scopo di aumentare l'irrorazione del miocardio, attraverso vari procedimenti di rivascolarizzazione. I risultati che si ottengono con questi procedimenti sono però incostanti e nessuno di essi si è imposto sugli altri, essendo ciascuno rimasto quasi sempre limitato all'Autore che lo ha proposto; onde si può dire che la terapia chirurgica dell'insufficienza coronarica cronica non è certamente un mezzo corrente di terapia, ma un mezzo al quale si ricorre solo eccezionalmente.

Dei numerosi procedimenti proposti ricordiamo i seguenti: innesto nel miocardio di lembi di muscolo pettorale o di omento, o di arterie sistemiche; innesto nelle coronarie di arterie sistemiche o di vasi artificiali fatti partire dall'aorta; provocazione di zone di pericardite adesiva mediante polverizzazione con talco o con asbesto, allo scopo di fare sorgere anasto-

mosi fra coronarie e vasi pericardici e fra le coronarie stesse; legatura del seno coronarico per favorire la formazione di un circolo coronarico collaterale; legatura delle arterie mammarie interne; ecc..

ANGINA PECTORIS

Descriveremo qui solo la terapia dell'attacco anginoso in sé stesso senza soffermarci sulla terapia preventiva degli attacchi né su quella basale fra un attacco e l'altro, perché queste si identificano con la terapia dell'insufficienza coronarica cronica, già descritta a pag. 542 e segg., alle quali si rimanda.

Si ricordi di considerare sempre un attacco di angina come una possibile trombosi coronarica. Non di rado, a nostro parere, dolori precordialgici che sono interpretati come semplici crisi anginose, sono invece indice di una vera e propria trombosi, che passa in tal modo indagnosticata, con tutte le conseguenze da ciò derivanti (per quanto riguarda la c.d. «sindrome intermedia» v. pag. 568). Quando, ad esempio, si afferma che un attacco di angina è stato mortale, è evidente che non si è trattato di una angina, ma di una trombosi di un grosso vaso coronarico, che, per l'estensione del miocardio non più irrorato, ha provocato rapidamente la morte del paziente.

Quando si è stabilito che si tratta di vera angina, i farmaci da prescrivere sono i *coronariodilatatori ad azione rapida*, rappresentati dal *nitrate di amile* e dalla *nitroglicerina*, descritti a pag. 548. La somministrazione di questi farmaci riesce a troncarsi immediatamente il dolore nell'angina; ma se il dolore persiste bisogna porsi subito il problema se non si tratti di una trombosi.

Nelle forme più lievi di attacco anginoso è stata segnalata l'utilità dei *sali di chinina* e di *chinidina*, somministrati alla dose di cg 15-20 più volte al giorno.

CORONARICO I.T.P. — Compr. cg 12 chinina cloridr. + cg 3,5 chinina solf. + belladonna + luminal + fenacetina + tetranitrato pentaitrolo.

ANGORCHINA *Dietapharma* — Compr. chinina + teofillinato colina + fenilettilbarbiturato papaverina + clorpromazina.

Altri preparati del commercio contenenti chinina o chinidina sono ricordati a pag. 189.

Nei casi di attacchi anginosi ripetuti e scarsamente sensibili alla terapia medica sono stati proposti metodi di terapia chirurgica consistenti nella anestetizzazione o nella resezione delle vie simpatiche che trasmettono il dolore anginoso. È stata così proposta l'infiltrazione con anestetici o con alcool del ganglio stellato, o dei gangli paravertebrali, o del plesso simpatico preaortico, oppure l'asportazione del ganglio cervicale superiore o del ganglio stellato, o la resezione del simpatico cervicale, o del plesso preaortico, o dei nervi cardiaci posteriori, o la gangliectomia paravertebrale superiore, o altri interventi ancora.

INFARTO MIOCARDICO

L'*infarto miocardico* è provocato da un'occlusione acuta di un vaso coronarico, sostenuta quasi sempre, a sua volta, da una trombosi del vaso e solo piú raramente da un'embolia occlusiva o da un'emorragia subintimale, con conseguente ematoma occlusivo, o dallo svuotamento del lume vasale di un'ulcera ateromatosa. Anche piú rara, anzi addirittura eccezionale, è l'occlusione acuta di una coronaria dovuta ad altre cause (lue; infezione reumatica, tromboangioite obliterante). Data la grande frequenza con la quale la trombosi coronarica è la causa dell'infarto, nella pratica i termini di trombosi coronarica e di infarto sono diventati sinonimi.

Con le stesse modalità terapeutiche dell'infarto deve essere trattata la c.d. « sindrome intermedia », intendendosi con questo termine una sindrome precordialgica di durata simile a quella dell'infarto, ma senza i segni clinici né ematochimici di questo. Essa ha il significato di una trombosi che si stabilisce lentamente di un vaso o di piú vasi coronarici minori, talché può avvenire

che non si istituisca la necrosi del miocardio o solo piccole necrosi locali, che non danno segno di sé né elettrocardiografici né ematochimici; ma in genere essa è il preludio di un infarto successivo inevitabile.

Terapia preventiva

La terapia preventiva dell'infarto è rappresentata dall'associazione della terapia dell'arteriosclerosi (la trombosi coronarica si istituisce inevitabilmente sopra coronarie già colpite da un processo arteriosclerotico) con quella dell'insufficienza coronarica. Ma poiché, il più delle volte, l'infarto insorge in soggetti che prima di allora non avevano mai sospettato di essere dei coronariosclerotici e nei quali, pertanto, non vi era alcun motivo per mettere in atto le due suddette terapie, è buona norma che tutte le persone che hanno superato i 45-50 anni di età si sottopongano ogni tanto a quella serie di esami che, pur con le loro limitazioni, possono essere indici di un'arteriosclerosi e di una coronariosclerosi latenti. Più in generale, data l'impressionante frequenza con la quale, soprattutto nel sesso maschile, si manifesta la patologia coronarica che poi culmina nell'infarto, è opportuna l'applicazione quasi universale, dopo una certa età, di norme generali igienico-dietetiche atte a prevenire, naturalmente fino a un certo punto, la patologia coronarica.

Un altro fatto che viene generalmente trascurato, mentre dovrebbe essere tenuto ben presente, è che la patologia coronariosclerotica, e quella arteriosclerotica in genere (come del resto tante altre), sono patologie tipicamente ereditarie, anche se, date le ben note difficoltà di studio dei problemi di genetica umana, è difficile formulare leggi precise in questo campo. Ai fini pratici è sufficiente sapere che gli individui nei cui ascendenti sono presenti esempi di patologia coronarica hanno più probabilità degli altri di presentare questa patologia; onde le misure di terapia medicamentosa e igienico-dietetica dovranno essere più rigorose in loro che negli altri.

Le misure igienico-dietetiche e medicamentose atte a prevenire l'infarto sono quelle descritte a proposito della prevenzione e della cura dell'arteriosclerosi, alle quali, nel caso che l'ECG o la sintomatologia clinica del paziente dimostrino la presenza di una insufficienza coronarica cronica, si deve aggiungere la terapia coronariodilatatrice con coronariodilatatori ad azione protratta.

Terapia dell'infarto in atto

Riposo. — Non appena viene fatta diagnosi di infarto, o anche solo quando se ne sospetti l'esistenza, il paziente deve essere messo in riposo assoluto, obbligandolo non solo a stare sempre a letto, ma ordinandogli di evitare ogni movimento anche minimo, come bere o cibarsi da solo, parlare a lungo, muoversi nel letto, per non dire poi di alzarsi per soddisfare i bisogni corporali.

Tutto ciò ha lo scopo di ridurre al minimo il lavoro del cuore e di facilitare, nel contempo, il processo di sostituzione della zona necrotica da parte di tessuto connettivo. Affinché questo processo si attui sono necessari almeno 40 giorni ed è proprio questo il tempo minimo per il quale un infartuato deve essere tenuto a riposo.

Nei casi piú lievi, la rigidità del riposo, cosí come l'abbiamo descritto, è sufficiente che sia mantenuta solo per le prime 3-4 settimane; poi, per le restanti settimane, può essere consentito al paziente di compiere, pur rimanendo a letto, qualche movimento o anche di lasciare per qualche ora il letto per riposare in poltrona. Anzi, il riposo in un'adatta poltrona viene da alcuni proposto anche nei primi tempi della malattia. Nei casi piú gravi, invece, il tempo di 40 giorni di riposo assoluto in letto deve essere prolungato ulteriormente. In altre parole la durata e la rigidità del riposo devono essere guidate dalla gravità della sintomatologia clinica ed elettrocardiografica.

Sul problema della ripresa dell'attività lavorativa e dell'at-

tività fisica in genere dopo superato un infarto torneremo parlando della convalescenza di questa malattia (v. pag. 579).

Per quanto riguarda la questione se un infartuato debba essere o no ospedalizzato, generalmente si propende per l'ospedalizzazione, in considerazione della maggiore sorveglianza medica che il malato può avere e della possibilità di eseguire più accuratamente la terapia e gli esami di laboratorio necessari. Il trasporto in ospedale deve essere fatto con tutte le cautele, adoperando sempre un'autoambulanza con personale esperto e somministrando preventivamente al paziente un oppiaceo o un sedativo. Naturalmente, quando ci si trova di fronte ad un malato estremamente grave, nel quale si ritiene che non solo ogni piccolo movimento riesca dannoso, ma anche che la prognosi, nonostante tutti i rischi terapeutici che possano mettersi in atto, sia infausta a breve scadenza, il ricovero in Ospedale diventa inutile.

Per quanto riguarda l'alimentazione, questa deve essere ridottissima e consistere, nei primi giorni di malattia, solo in bevande, per essere poi aumentata gradualmente in seguito. Come qualità, si darà la preferenza ai glicidi e ai protidi e si sceglieranno cibi facilmente digeribili (v. anche terapia dietetica dello scompenso).

Terapia del dolore. — Notoriamente il dolore è il sintomo più caratteristico dell'infarto ed esso, di pari intensità di quello dell'attacco anginoso, ne differisce per la durata maggiore.

I farmaci elettivi per sedare il dolore nell'infarto, e ai quali generalmente non si può fare a meno di ricorrere, sono gli *oppiacei*, che devono essere somministrati il più precocemente possibile, perché non solo risparmiano al paziente sofferenze atroci e inutili, ma servono anche ad attenuare gli stimoli depressori sull'apparato cardiovascolare e a fare diminuire, grazie alla loro azione bradicardizzante e abbassatrice del M.B., il lavoro del cuore. Si preferisce ricorrere alla *morfina*, somministrandone, non appena fatta diagnosi di infarto, cg 1 i.m. o anche e.v. e ripetendo una o anche due volte la somministrazione di questa dose entro le prime 24 ore, se il dolore non accennasse a diminuire. Quando si tema che la depressione del centro del respiro,

provocata dalla morfina, possa riuscire dannosa al paziente, si potrà somministrare contemporaneamente ad essa degli analetici bulbari, tipo dimeflina o dietadione (v. pag. 526).

Tutti i *farmaci coronariodilatatori*, sia quelli ad azione immediata, ma fugace (che rappresentano il rimedio elettivo degli attacchi di angina pectoris), sia quelli ad azione meno pronta, ma prolungata, non solo non hanno alcuna efficacia antidolorifica nell'infarto, ma *sono assolutamente da sconsigliare*, perché, provocando una cospicua dilatazione attiva delle coronarie, possono aggravare lo squilibrio circolatorio che si è stabilito nel miocardio in seguito all'occlusione coronarica. Un cenno particolare merita l'uso della papaverina, che da taluni è consigliata non tanto per la sua azione antidolorifica (che, notoriamente, non esiste), quanto per la sua presunta proprietà di risolvere lo spasmo coronarico (e questo sarebbe veramente utile nell'infarto, dove intorno al vaso trombizzato è verosimile che si instauri anche uno spasmo vasale), senza provocare, nel contempo una coronariodilatazione attiva. Ma questa ipotesi non corrisponde alla realtà dei fatti, in quanto anche la papaverina è uno dei più potenti dilatatori attivi delle coronarie (v. pag. 557); onde anch'essa è sconsigliabile nella fase acuta dell'infarto. Solo nell'avanzata fase di cicatrizzazione o addirittura dopo che questa è sicuramente avvenuta, cioè dopo trascorsi 40 giorni, si potrà attuare la terapia coronariodilatatrice.

Ossigenoterapia. — La somministrazione di ossigeno, sia mediante tenda, sia mediante i comuni apparecchi con gorgogliatore e sonda nasale, utile nei primi giorni in ogni caso di infarto, diventa indispensabile quando ci siano dispnea e cianosi, anche se solo lievi.

Terapia tendente ad ottenere la ricanalizzazione del vaso occluso in seguito al processo trombotico (terapia fibrinolitica e terapia anticoagulante). — La terapia fisiopatologica più razionale dell'infarto miocardico sarebbe quella che fosse capace di dissolvere rapidamente la fibrina di cui è formato il trombo che ha occluso il vaso coronarico; in tal modo si ripristinerebbe la

canalizzazione di quest'ultimo prima che si siano resi manifesti, o che per lo meno siano divenuti irreparabili, i danni dell'ischemia nel territorio irrorato da quel vaso. Gli enzimi fibrinolitici fisiologici esistenti nel sangue non hanno attività fibrinolitica tale da potere dissolvere il trombo, e d'altronde non è il caso di ricorrere alla *terapia fibrinolitica* eseguita con i mezzi attuali (v. pag. 694), sia perché questi ultimi hanno un'efficacia limitatissima e, nel caso particolare dell'infarto, non è dimostrata alcuna loro utilità pratica, sia anche perché essi provocano, quale in misura maggiore, quale minore, anche una certa alterazione dell'equilibrio circolatorio che, in una condizione morbosa in cui esso è così precario, come è quella rappresentata dall'infarto, si deve invece evitare nel modo più assoluto.

Pertanto, poiché non c'è ancora la possibilità di potere ottenere una rapida lisi del trombo mediante l'uso di farmaci, bisogna cercare di sfruttare al massimo l'azione, anche se modesta, degli enzimi fibrinolitici naturali del sangue e per favorire questo si ricorre alla *terapia anticoagulante* che ha la proprietà di impedire l'estensione del trombo, essendo evidente che, quanto più questa è limitata, tanto maggiore sarà la possibilità che esso sia lisato dagli enzimi fibrinolitici naturali del sangue, per non dire poi che la terapia anticoagulante ha anche il compito di impedire il ripetersi di altri episodi trombotici. In realtà non si può affermare che queste premesse teoriche trovino corrispondenza nella realtà né che sia risolto il quesito, già posto fin dai primi tempi della terapia anticoagulante dell'infarto, se realmente questa terapia modifichi in senso favorevole la prognosi dell'infarto.

Le statistiche condotte sopra numerosissimi casi di infarto, metà circa dei quali sottoposti alla terapia con anticoagulanti e metà non, sembrarono dare ragione, in un primo tempo, ai sostenitori della terapia anticoagulante, ma recenti statistiche, altrettanto numerose dimostrano che nessun vantaggio proviene dall'uso di questa terapia; onde, anche in considerazione che essa ha i suoi inconvenienti e i suoi rischi, molti studiosi sostengono che non vale la pena di metterla in atto nell'infarto.

Anche noi, personalmente, siamo convinti che, almeno nel-

la maggior parte dei casi, la terapia anticoagulante dell'infarto sia inutile; ma poiché, oramai, è radicata tradizione di metterla sempre in atto in questa malattia, riteniamo necessario descriverne le modalità di esecuzione, rimandando a pag. 681 per quanto riguarda le notizie tecniche, i fondamenti fisiopatologici e i medicinali che la compongono. Qui ricordiamo che, una volta fatta diagnosi di infarto del miocardio, è innanzitutto necessario fare in modo che l'ipocoagulabilità del sangue sia raggiunta al più presto possibile; onde la terapia anticoagulante riveste in questo caso carattere di urgenza. È evidente che a questo scopo non si prestano gli anticoagulanti ad azione cumarinica, che hanno un periodo di latenza variabile fra 24 e 48 ore, ma solo l'eparina, che, iniettata endovena, determina immediatamente l'ipocoagulabilità del sangue. In pratica si somministrano contemporaneamente l'eparina e l'anticoagulante cumarinico; così facendo, l'ipocoagulabilità del sangue nelle prime 24-48 ore è sostenuta dalla sola eparina, mentre, dopo questo tempo, comincia a manifestarsi l'azione del cumarinico. L'eparina sarà allora sospesa e si continuerà la terapia con il solo cumarinico, con le modalità descritte a pag. 691 e facendo in modo che l'attività protrombinica sia compresa fra il 15 e il 25% di quella normale.

Una volta risolto in senso positivo il problema se attuare o no la terapia anticoagulante nell'infarto, un altro importante problema che si pone è quello del tempo per il quale si deve fare durare questa terapia.

Fino a pochi anni fa essa veniva attuata per due-tre mesi a cominciare dal momento dell'infarto, dopo di che veniva sospesa (riducendo gradualmente le dosi per evitare pericolosi fenomeni « di rimbalzo », consistenti in un aumento della coagulabilità del sangue). Ma attualmente viene da molti sostenuto che la terapia anticoagulante deve essere continuata per lunghissimo tempo dopo l'infarto, anzi, teoricamente, per sempre. È questa la terapia anticoagulante cosiddetta « long-term », che però ha un significato completamente diverso da quello della terapia anticoagulante condotta nei primi 2-3 mesi dell'infarto. Quest'ultima, come si è detto, ha il significato di una terapia

atta ad impedire l'estendersi del trombo e a favorire la sua lisi ad opera degli enzimi fibrinolitici naturali; onde è un mezzo curativo della trombosi coronarica in atto.

Invece, la terapia anticoagulante « long-term » ha il significato di una terapia preventiva contro il ripetersi di nuove trombosi coronariche, e recenti statistiche dimostrano che l'incidenza di nuovi episodi di trombosi coronarica nei soggetti già miocardioinfartuati è minore in quelli sottoposti alla terapia anticoagulante « long-term » che non in quelli non sottoposti ad essa.

Se si considera, come è giusto, la terapia anticoagulante « long-term » sotto questo aspetto, è evidente che essa va attuata non solo negli individui che hanno già superato un infarto — i quali, come è noto, sono maggiormente predisposti degli altri individui al ripetersi di nuovi episodi di trombosi coronarica — ma anche in tutti quegli altri individui che verisimilmente vi sono predisposti: individui con attacchi di angina pectoris, o con segni elettrocardiografici e clinici di insufficienza coronarica, soprattutto quando sia contemporaneamente presente ipertensione arteriosa, diabete, obesità, e, in genere, tutti gli individui con note cliniche o umorali di arteriosclerosi e di trombofilia.

La terapia anticoagulante « long-term » va condotta con gli anticoagulanti antiprotrombinici, adoperando di preferenza quelli ad azione protratta (v. pag. 688) e attenendosi a tutte quelle regole che saranno descritte a proposito della terapia anticoagulante.

Terapia della sindrome ipotensiva. — La causa della caduta della pressione arteriosa — che, in grado più o meno spiccato, si manifesta sempre dopo l'infarto — va ricercata fundamentalmente nel cedimento dell'azione cardiaca conseguente all'infarto stesso, ma, almeno in parte, anche in riflessi a punto di partenza dal miocardio leso.

Ai fini pratici, quello che conta è l'entità della caduta della pressione e, a questo riguardo, ci si deve basare sul valore assoluto al quale essa è scesa e non sulla sua diminuzione rispetto

ai valori esistenti prima dell'infarto; precisamente, se il valore assoluto della pressione arteriosa massima scende al di sotto di 80-90 mm è necessario intervenire terapeuticamente, mentre ciò non è necessario se la pressione si mantiene al di sopra di questi valori.

Di solito la caduta della pressione al di sotto dei suddetti valori ha il significato di uno shock cardiogeno (v. pag. 518), la cui terapia consiste nella somministrazione di cardiotonici (come diremo fra poco a proposito della terapia cardiotonica dell'infarto), ma ad esso si può associare anche un fattore puramente vasale, simile a quello che si ha nel collasso. Perciò, in questi casi, è buona regola somministrare sempre anche dei vasocostrittori periferici, siano esse le amine adrenergiche o l'ipertensina, come è detto a pag. 527 e seguenti a proposito della terapia del collasso.

Da tenere presente che la terapia della sindrome ipotensiva da infarto non deve consistere mai in trasfusioni di sangue, o di plasma, o di fluidi (che, come è noto, costituiscono il mezzo terapeutico elettivo del tipo piú comune di shock: quello vasogeno), le quali sarebbero in questo caso dannose, perché, sovraccaricando il circolo, aggraverebbero il lavoro del cuore.

In quei casi in cui il quadro dello shock è piú evidente, può essere utile la somministrazione degli ormoni corticosurrenali mineraloattivi (Doca) e glicoattivi (cortisone e idrocortisone), somministrando i.m. 1-2 fiale nelle 24 ore di uno dei corrispondenti preparati del commercio (Pancortivis *Vister*: ff ana mg 5 Doca + deidro corticosterone; Tricortoide *I.S.I.*: ff mg 2 Doca + mg 3,5 idrocortisone + mg 10 deidroisoandrosterone).

La caduta della pressione arteriosa al di sotto di mm 90-80 è sempre una manifestazione grave, non solo perché ha il significato di un preoccupante cedimento dell'azione cardiaca, ma anche per le conseguenze che un ulteriore abbassamento della pressione avrebbe sulla funzione renale; è dimostrato infatti che al di sotto di 80 mm di pressione arteriosa massima la filtrazione glomerulare non avviene piú come di norma e può stabilirsi un'anuria, con tutte le conseguenze a ciò legate.

Terapia cardiotonica. — Per quanto riguarda la terapia cardiotonica, il criterio attuale è quello di ricorrere ad essa non sistematicamente, in ogni caso di infarto, come si faceva un tempo, ma solo in quei casi in cui si manifestino i sintomi di un'insufficienza cardiaca acuta. Bisogna considerare, infatti, che l'infarto miocardico non è una manifestazione di insufficienza cardiaca né che quest'ultima è la conseguenza inevitabile di ogni caso di infarto; onde, nei casi in cui l'insufficienza cardiaca non si manifesta (che sono la grandissima maggioranza), venendo a mancare il motivo che giustifica la terapia cardiotonica, è chiaro che è un errore metterla in atto (si ricordi che una delle leggi fondamentali di questa terapia è quella che essa deve essere messa in atto solo quando esiste una insufficienza cardiaca), senza considerare che a controindicarla, oltre al motivo dell'inutilità, c'è anche quello delle sue eventuali azioni secondarie dannose, rappresentate da una possibile mobilitazione di trombi parietali cardiaci, con conseguente embolia, e da quello, in verità piú teorico che reale, della rottura del cuore in corrispondenza della zona necrotica in conseguenza dell'aumento dell'energia contrattile cardiaca provocata dai cardiotonici.

La terapia cardiotonica è invece necessaria in quei casi in cui, in seguito all'infarto, si manifesta un'insufficienza cardiaca acuta (rivelata da cianosi, da dispnea, da tachicardia piú o meno spiccata, da extrasistolia, dal reperto di toni cardiaci deboli e lontani, da caduta grave della pressione arteriosa con estremità fredde e sudate e scomparsa quasi completa del polso, ecc.), o si aggrava un'eventuale precedente insufficienza.

Per attuare la terapia cardiotonica si preferisce adoperare la strofantina piuttosto che la digitale, sia perché quest'ultima, al contrario della prima, provocherebbe una costrizione delle coronarie, sia perché, necessitando una grande rapidità d'azione, il periodo di latenza della strofantina è minore di quello della digitale. Ma non tutti riconoscono queste controindicazioni all'uso della digitale e ritengono che si possa benissimo adoperarla, dando la preferenza ai glucosidi della lanata: lanatoside C, desacetil-lanatoside C e digossina.

La posologia sia dello strofanto che della digitale è variabile a seconda dei casi; il primo, che è meglio somministrare per via i.m. anziché per via e.v. per evitare un'azione troppo brusca sul cuore, si dà abitualmente alla dose di mg 0.5 due volte al giorno; la seconda, che si può somministrare sia per bocca che per via i.m., si dà alla dose quotidiana di mg 1-1.25 per il lanatoside C e di mg 0.75-1 per la digossina.

Purtroppo la comparsa di un'insufficienza cardiaca acuta con la sintomatologia sopraddetta è un segno prognostico di estrema gravità, che, nella maggior parte dei casi, nonostante l'instaurazione della terapia cardiotonica, conduce fatalmente alla morte il paziente.

Talora nel corso di un infarto possono comparire disturbi del ritmo (extrasistolia di vario tipo, disturbi della conduzione A.V. o a tipo blocco di branca), che hanno un pessimo significato prognostico. Contro l'extrasistolia (rappresentata nella maggior parte dei casi da extrasistoli ventricolari e solo raramente da crisi di tachicardia parossistica atriale o anche ventricolare) si può somministrare la digitale, o la sparteina, o l'aimalina (v. pag. 585), ma non gli altri farmaci che si adoperano abitualmente in questi casi, come la chinidina e la procainamide, perché essi deprimono l'inotropismo cardiaco.

Terapia degli esiti dell'infarto

Una volta che l'infarto sia stato superato — il che richiede in genere 40 giorni dal suo manifestarsi, ma che comunque è diagnosticabile in base al comportamento del quadro elettrocardiografico e alla normalizzazione della velocità di eritrosedimentazione, oltre che, naturalmente, alla scomparsa della febbre e della leucocitosi, qualora queste fossero state presenti — la terapia degli esiti dell'infarto si identifica con quella dell'insufficienza circolatoria cronica. Infatti il paziente che ha superato un infarto non deve essere considerato altro che un coronariopatico cronico, il quale, rispetto agli altri coronariopatici, presenta l'aggravante di avere una zona di miocardio necrotica,

nonché quella che il fenomeno trombotico, già presentatosi una volta, può ripetersi da un momento all'altro con conseguenze questa volta ben più gravi, dato il rimaneggiamento della circolazione coronarica avvenuto in seguito al primo episodio.

La terapia da mettere in atto è innanzitutto una *terapia igienico-dietetica* uguale a quella descritta come preventiva dell'infarto stesso, ma applicata con rigore anche maggiore.

Per quanto riguarda la ripresa dell'attività lavorativa e di quella fisica in genere dopo superato un infarto, si deve fare in modo che questa avvenga in maniera graduale. Dapprima il paziente si limiterà ad alzarsi per alcune ore della giornata, a stare seduto in poltrona o al tavolino, a camminare nella sua stanza e in quelle attigue, poi comincerà a fare brevi passeggiate all'aperto in terreno piano, che saranno gradualmente prolungate, e potrà fare delle passeggiate in bicicletta, anch'esse sempre su terreno piano. Invece, dovrà evitare il più a lungo possibile, o anche per sempre, di salire le scale o di fare tratti di cammino in salita.

Dopo un mese o due, se il paziente non ha avvertito alcun disagio a compiere l'attività fisica suddetta, potrà aumentarla e, se questa non richiede sforzi fisici eccessivi, potrà riprendere la sua normale attività lavorativa (alcune professioni e mestieri sedentari, come impiegati, custodi, commessi, ecc.), ma dovrà rinunciarvi, o cambiarla, se questa richiede un'attività fisica notevole. Naturalmente l'attività fisica di un paziente che ha superato un infarto deve essere correlata con la gravità e il decorso dell'infarto stesso e con i postumi che esso ha lasciato. Si va dai casi più lievi, i quali impongono solo modeste misure prudenziali nell'attività fisica, ai casi più gravi, che impongono un riposo completo, o quasi, per tutto il resto della vita.

La *terapia coronariodilatatrice*, che nella fase acuta dell'infarto è, secondo noi (come si è già detto), decisamente sconsigliabile, deve essere messa in atto, invece, nella fase post-infartuale, adoperando i comuni coronariodilatatori ad azione prolungata descritti a pag. 545 e segg., ma evitando quelli ad azione rapida e fugace, perché, secondo alcuni, la loro sommi-

nistrazione potrebbe favorire la comparsa di nuovi episodi trombotici coronarici.

Infine, è utile mettere in atto tutti quei mezzi atti a correggere i danni che la compromissione del circolo coronarico arreca al miocardio (terapia « miocardiotropica »), secondo quanto è descritto a pag. 559 e seguenti. Anzi, è proprio in questi casi che la terapia miocardiotropica trova la sua migliore indicazione e riscuote, in genere, i suoi migliori successi.

ARITMIE CARDIACHE

Fra le tante classificazioni delle aritmie cardiache, quella che noi seguiremo (interpretando il termine di aritmia in senso lato, cioè includendo in esso anche la tachicardia e la bradicardia ritmiche) è la seguente:

Tachicardia sinusale,
Bradicardia sinusale,
Extrasistolia ventricolare,
Tachicardia parossistica,
Aritmia totale da fibrillazione atriale,
Aritmie per disturbi della conduzione (blocchi).

Dal punto di vista teorico, altre classificazioni sono indubbiamente più esatte, come, ad esempio, la seguente: *a*) tachicardie con regolarità del ritmo: tachicardia sinusale, tachicardia parossistica, flutter atriale puro; *b*) bradicardie con regolarità del ritmo: bradicardia sinusale, bradicardia da blocco completo atrio-ventricolare; *c*) aritmie vere e proprie, a loro volta suddivisibili in quelle che abitualmente hanno una frequenza aumentata (tachiaritmie): aritmia totale da fibrillazione atriale, aritmia extrasistolica, e in quelle che abitualmente hanno una frequenza diminuita (bradiaritmie): aritmia da blocco parziale atrio-ventricolare. Ma, ai fini pratici e terapeutici, riteniamo preferibile la classificazione da noi adottata.

TACHICARDIA SINUSALE

Quando la *tachicardia sinusale* è *primitiva*, è sufficiente, nella maggior parte dei casi, la somministrazione di sedativi generali (bromici, valeriana, reserpina, ecc.), dovendosi solo nei casi più gravi o ribelli ricorrere a piccole dosi di digitale, alla chinina o alla chinidina (cg 15-20 più volte al giorno), o

ai parasimpaticotonici, o ai simpaticolitici (v. terapia della tachicardia parossistica a pag. 591).

Quando la tachicardia sinusale è *sintomatica* di cardiopatie o di affezioni morbose generali, la terapia si identifica con quella dell'affezione morbosa che ne è la causa. A questo proposito si tenga presente che la cardiopatia può essere passata fino ad allora inosservata e la tachicardia essere l'espressione di uno scompenso cardiaco che sta per manifestarsi o addirittura dello stadio terminale di una grave cardiopatia, quasi sempre costituita da una miocardioangiosclerosi; una tachicardia che non è secondaria ad una cardiopatia evidente e ben diagnosticata, non a una malattia generale, che non è essenziale su base nervosa, deve sempre fare pensare a una cardiopatia latente, di solito grave o gravissima.

BRADICARDIA SINUSALE

La *bradicardia sinusale* (si faccia attenzione che si tratti realmente di questa e non di un blocco atrio-ventricolare parziale o totale) può essere *essenziale*, e in tal caso non richiede alcun trattamento, oppure *secondaria*; il caso piú frequente è che lo sia a un iperdosaggio di digitale e allora, oltre, naturalmente, a sospendere subito la digitale, si deve somministrare la caffeina, o simpaticotonici, o parasimpaticolitici (v. terapia dei blocchi a pag. 595). Piú di rado la bradicardia è secondaria a malattie generali, come l'ipertensione endocranica, l'intossicazione botulinica, ecc.; in questo caso la terapia deve essere rivolta contro la malattia generale.

ARITMIA EXTRASISTOLICA VENTRICOLARE (o extrasistolia ventricolare)

L'extrasistolia ventricolare può essere *primitiva* o *secondaria* (a una cardiopatia, alla sindrome gastro-cardiaca di Roehmeld, a terapia digitalica, ecc.). Di solito l'extrasistolia ventricolare, sia essa primitiva o secondaria, è asintomatica per il

paziente e innocua ai fini dell'emodinamica; onde non richiede alcun trattamento. Ma quando è così accentuata da riuscire molesta, o dannosa, il suo trattamento è necessario.

A questo punto riteniamo necessario descrivere due farmaci: la *chinidina* e la *procainamide*, che deprimono tutte (o quasi) le proprietà del cuore (batmotropismo, dromotropismo, cronotropismo, inotropismo) e sono perciò detti anche «cardio-depressori». A questi due farmaci si possono aggiungere la *sparteina* e l'*aimalina*, le quali, pur deprimendo le altre tre proprietà cardiache, hanno però la caratteristica di non deprimere quella inotropa (che, come è noto, è la proprietà fondamentale del cuore), onde non si possono considerare dei veri e propri cardiodepressori. Una posizione a parte spetta al Na_2EDTA , che, grazie alla sua proprietà di sottrarre ioni Ca all'organismo e di favorire, di conseguenza, l'azione del K, possiede, sotto alcuni aspetti, il carattere di un cardiodepressore (azione cronotropa e batmotropa negativa, ma azione dromotropa positiva e azione indifferente sull'inotropismo). Le azioni fondamentali di tutti questi farmaci sono riportate nella tabella di pag. 585, nella quale, come termine di paragone, sono riportate anche le azioni della *digitale*. Quest'ultima ha azione depressiva sul cronotropismo e sul dromotropismo cardiaco, ma la ha positiva sul batmotropismo (che, nei riguardi di alcune aritmie, è la proprietà del cuore più importante) e soprattutto sull'inotropismo; onde non si può davvero considerare un cardiodepressore, ma rappresenta, anzi, il più tipico dei cardiotonici.

Oltre ai dati riportati nella suddetta tabella, diamo qualche altra notizia sui farmaci in essa ricordati.

Chinidina. — La *chinidina* è uno degli alcaloidi della corteccia della china (differisce dalla chinina solo perché è destrogira anziché levogira), la cui azione fondamentale sul cuore è quella di aumentare il periodo refrattario delle varie strutture cardiache. Da ciò consegue un'azione *batmotropa negativa* (impedimento all'insorgenza di extrasistoli) e *cronotropa negativa* (rallentamento della frequenza cardiaca). Ma la chini-

dina possiede anche un'azione *dromotropa negativa* (ostacolo al propagarsi degli stimoli dell'atrio al ventricolo e lungo il fascio di His, onde parte di essi viene bloccata) e, infine, un'azione *inotropica negativa*, che rappresenta l'aspetto sfavorevole dell'azione chinidinica e ne controindica l'uso nello scompenso cardiaco (anche se alcuni studiosi negano questa azione).

L'indicazione elettiva della chinidina è rappresentata dalla fibrillazione atriale con aritmia totale ventricolare ad alta frequenza, come sarà detto a pagg. 593-94. Le altre indicazioni della chinidina, nonché le sue controindicazioni, sono elencate nella tab. di pag. 585.

La posologia della chinidina varia a seconda delle indicazioni cliniche. In genere si inizia con una terapia d'attacco che può raggiungere i g 1.5-2 al giorno, per poi continuare, in caso di successo, con una dose di mantenimento di g 0.40-0.80 al giorno. Va rilevato che l'azione della chinidina è rapida; onde il successo, quando lo si ottiene, si manifesta entro le prime 36-48 ore. Se dopo questo periodo non si è ottenuto alcun risultato favorevole è inutile insistere con la terapia chinidinica.

Alcuni consigliano di fare precedere al trattamento chinidinico quello con digitale (condotto per alcuni giorni), al fine di neutralizzare l'azione inotropica negativa della digitale; e ciò anche nei casi dove non c'è scompenso. Altri consigliano di fare precedere e di accompagnare il trattamento chinidinico con la terapia anticoagulante e fibrinolitica, al fine di impedire il distacco di emboli.

Se dovessimo esprimere un giudizio sulla terapia chinidinica, è che non ne vediamo mai l'assoluta necessità e insostituibilità: quello che si può ottenere con essa, lo si può quasi sempre ottenere con la digitale, come del resto affermano anche Scherf e Boyd.

Procainamide. — La *procainamide*, o *amide procainica* (che differisce dalla procaina, o novocaina, per l'introduzione di un aminogruppo nella molecola di quest'ultima) possiede an-

	Chinidina	Procainamide	Sparteina	Aimalina	Na ₂ EDTA	Digitale
a) <i>Tipo di azione</i>	Fortemente negativa	Mediamente negativa	Lievemente negativa	Mediamente negativa	Mediamente negativa	Fortemente positiva
azione batmotropa	Mediamente negativa	Mediamente negativa	Lievemente negativa	Mediamente negativa	Mediamente negativa	Fortemente negativa
azione cronotropa	Mediamente negativa	Lievemente negativa	Lievemente negativa	Mediamente negativa	Lievemente positiva	Fortemente negativa
azione dromotropa	Mediamente negativa	Lievemente negativa	Lievemente negativa	Lievemente positiva	Indifferente	Fortemente positiva
azione inotropia	Forte aumento	Medio aumento	Lieve aumento	Medio aumento	Medio aumento	Medio aumento
periodo refrattario	Tutte le strutture cardiache	Soprattutto il miocardio ventricolare	Tutte le strutture cardiache	Tutte le strutture cardiache	Tutte le strutture cardiache	Tutte le strutture cardiache
b) <i>Sede d'azione</i>	Fibrillazione atriale senza scompenso	Tach. parossistica	Extrasistolia	Extrasistolia Tach. parossistica Fibrillazione atriale	Extrasistolia Tach. parossistica Blocchi A.V.	Fibrillazione atriale con scompenso cardiaco Extrasistolia con scompenso cardiaco
c) <i>Indicazioni</i>	Tach. parossistica Extrasistolia	Blocchi A.V. Bradicardia Scompenso cardiaco	Blocchi A.V. Bradicardia	Blocchi A.V. Bradicardia	Bradicardia	Fibrillazione atriale
d) <i>Controindicazioni</i>	Scompenso cardiaco Tendenza all'embolie Blocchi A.V.					

ch'essa, come la chinidina, la proprietà di *aumentare il periodo refrattario del miocardio*, ma la sua azione, anziché su tutto il miocardio, si estrinseca fundamentalmente su quello ventricolare. Anch'essa possiede *azione dromotropa negativa* e *azione inotropica negativa*, ma meno spiccate, soprattutto quest'ultima, di quelle della chinidina.

L'indicazione elettiva delle procainamide è la tachicardia parossistica e la sua via di somministrazione elettiva, in questo caso, è quella endovenosa (per la via orale e quella i.m. hanno scarsa efficacia), che deve essere però usata con grande cautela, come si dirà a pag. 592.

Sparteina. — La *sparteina*, alcaloide contenuto nella ginestra (*Spartium scoparium*), possiede *azione negativa batmotropa* e *cronotropa*, influenza scarsamente in senso negativo il cronotropismo cardiaco e ha una blanda azione inotropica positiva. Si può usare sotto forma di solfato o di iodometilato e trova indicazione nell'extrasistolia e nelle forme più lievi di fibrillazione atriale. La sua efficacia è comunque minore di quella della chinidina, della procainamide e dell'aimalina.

Come antiaritmico la sparteina viene abitualmente somministrata alla dose singola di cg 5-10 per via i.m. o di cg 10-20 per via orale, potendo queste dosi essere ripetute più volte nella giornata. Somministrata i.m. a dosi maggiori (cg 25-30 per volta), la sparteina acquista azione ossitocica e viene adoperata come uterotonico in Ostetricia.

Aimalina. — L'*aimalina*, in passato denominata anche *rauwolfina*, appartiene, insieme con la raupina, la raubasina, ecc., al gruppo degli alcaloidi cosiddetti « simpaticolitici » della *Rauwolfia serpentina* (in contrapposto al gruppo degli alcaloidi cosiddetti « sedativo-ipnotici », costituito dalla reserpina, dalla rescinnamina, dalla deserpidina, dalla carbetossisiringoilreserpina, ecc.) e possiede accanto ad azioni simpaticolitiche, già note da tempo, alcune peculiari azioni sul cuore, che, scoperte recentemente, ne hanno consentito l'uso nella terapia cardiaca. Esse sono rappresentate dalla proprietà di aumentare il pe-

riodo refrattario cardiaco, con conseguente azione batmotropa e cronotropa negativa, e da un'azione dromotropa anch'essa negativa. L'azione sull'inotropismo è, invece, leggermente positiva.

È stato sintetizzato anche il sale dell'aimalina con l'acido aspartico per formare l'*aspartato di aimalina*, il quale presenterebbe sull'aimalina il vantaggio di favorire anche il metabolismo del miocardio, specialmente quando quest'ultimo si trova in condizioni di anossia.

L'aimalina si può somministrare per via orale, i.m., e.v. e rettale a dosi quotidiane comprese fra mg 50 e mg 400, a seconda della via di somministrazione e del tipo e della gravità della forma morbosa (v. terapia delle singole aritmie).

Etilendiaminotetracetato di sodio (Na_2EDTA). — Tra i farmaci cardiodepressori può essere attualmente annoverata una nuova modalità terapeutica, che consiste nella correzione della deficienza del K intracellulare. Infatti la deficienza di K nell'interno delle cellule provocherebbe, da una parte, l'aumento del batmotropismo cardiaco, con conseguente insorgenza di extrasistolia, di tachicardia parossistica, di fibrillazione e, dall'altra, il ritardo della conduzione A.V.. Ne consegue che nell'extrasistolia, nella tachicardia parossistica e nella fibrillazione è opportuno correggere la deficienza del K intracellulare, mentre nella fibrillazione atriale, dove proprio è utile che il passaggio degli stimoli dall'atrio al ventricolo sia ostacolato, l'eventuale deficienza non deve essere corretta. Si tenga presente che la deficienza di K si verifica soprattutto in seguito alla terapia digitalica, onde la correzione del deficit potassico potrebbe sembrare un mezzo di cura delle sole aritmie da digitale; ma in pratica si è visto che anche le aritmie non da digitale possono avere una patogenesi ipopotassiemiche.

Poiché la somministrazione di K, che, evidentemente, sarebbe il mezzo migliore per combatterne la deficienza, non è possibile dal punto di vista pratico a causa degli inconvenienti secondari che essa provoca, e poiché, d'altra parte, si sa che il calcio si comporta nei riguardi della cellula cardiaca come

un competitore del K, ostacolandone l'ingresso in essa, si è pensato di correggere la deficienza del K sottraendo il Ca. Ciò si ottiene mediante la somministrazione dei cosiddetti «chelanti», particolari sostanze che hanno la proprietà di legarsi al Ca contenuto nell'organismo (persino a quello già fissato nelle ossa), eliminandosi poi con esso attraverso le urine. Il più noto e adoperato dei chelanti è il *sale bisodico dell'acido etilendiaminotetracetico* o Na_2EDTA , che si somministra per fleboclisi quotidiane, diluendo una fiala da 20 cc, contenente g 3 del composto, in cc 600 di soluzione glucosata al 5%. La sottrazione di Ca che si ha in seguito alla somministrazione del Na_2EDTA provoca *depressione del cronotropismo* (compreso l'automatismo idioventricolare), *depressione del batmotropismo e stimolazione del dromotropismo*.

Il Na_2EDTA è dunque indicato nelle *extrasistolie*, soprattutto in quelle insorgenti nel corso di terapia digitalica, ma anche in quelle idiopatiche, nella *tachicardia parossistica*, nel *blocco A. V.* semplice e parziale (o incompleto), ma non in quello totale, nel quale il farmaco avrebbe solo il risultato di ridurre ancora di più la frequenza idioventricolare, senza migliorare la conduzione A.V., ormai definitivamente interrotta. Contro la fibrillazione atriale in sé stessa, data la sua azione batmotropa negativa, esso, in teoria, sarebbe indicato, ma, per la sua azione dromotropa positiva, che faciliterebbe la risposta del ventricolo agli stimoli atriali con conseguente aumento della frequenza ventricolare, è, in pratica, controindicato.

Tornando alla terapia della extrasistolia ventricolare — naturalmente nei casi in cui si riconosce la necessità di metterla in atto — si può iniziare con la somministrazione di sedativi generali, passando poi, nei casi ribelli, a quella di aimalina, di chinidina, di sparteina o di procainamide, somministrando questi farmaci sotto forma di uno dei tanti preparati composti ricordati a pag. 589, in piccole dosi (2-4 compr. al giorno). Si possono anche adoperare alcune prescrizioni galeniche, come le seguenti.

- Pr. Valerianato chinina cg 10
 Luminal
 Papaverina cloridrato aa cg 3
 p. cartina, di tali n.
- S. 3-4 cartina al giorno

L'uso della digitale, che teoricamente sarebbe controindicata nella extrasistolia, a causa della sua azione batmotropa positiva, si dimostra invece utile nell'extrasistolia sintomatica di uno scompenso cardiaco, sia latente che conclamato.

Preparati di chinidina (da sola o associata con altri farmaci)

- IDROCHINIDINA *Houdé* — Compr. cg 15 idrochinidina.
 QUINICARDINE *Nativelle-Graneli* — Compr. cg 20 idrochinidina; ff e.v. cg 50.
 NATICARDINA *Nativelle* — 20 compr. cg 27,5 poligalatturonato chinidina
 CHINIDRAMINA *Stip* — Compr. cg 20 chinidina + antiistaminico.
 NUCLINID *Bouty* — Compr. cg 50 chinidina desossiribonucleinato.
 CHININ BARBITEINA *Gentili* — 20 compr. « forte » cg 15 chinidina + fenilettilbarbiturato sparteina + chinina; « normale »: id. senza chinina.
 CARDIOSEDOL *I.T.P.* — 30 compr. cg 15 chinina + cg 5 chinidina + canfora + valeriana + belladonna e luminal.
 DELSACOR *Del Sax Filippini* — 20 compr. cg 10 teofillinato di chinidina + cg 25 procainamide.
 EURITMAL *Malesci* — 20 compr. cg 10 chinina + cg 2 chinidina + cg 4 valeriana + cg 2 sparteina fenilettilbarbiturato + cg 3 antiistaminico.
 CHINOFILLINA *Ravasini* — 20 compr. « normali » aa cg 10 chinina + didipropilteofillina; « forte » rispettiv. cg 20 e cg 10.
 RITMONITRAL *Lojarma* — Compr. cg 10 idrochinidina + cg 10 sparteina + cg 4 papaverina + mg 3 tetranitroeritolo.
 CARDIOTRAT *Zilliken-Nordmark* — Compr. cg 7 chinidina + luminal + diossipropilteofillina; ff i.m..
 SED *Fitosiniex* — Compr. mg 50 chinina + mg 20 fenilbarbiturato papaverina + mg 5 chellina + crataegus + convallaria + valeriana + passiflora.

Preparati di procainamide

- PROCAMIDE *Simes* — Compr. cg 30; ff i.m. e e.v. cg 50.
 PRONESTYL *Squibb* — Compr. cg 25; flac. iniett. cc 10 (1 cc = cg 10).

Preparati di sparteina

IODOMETILSPARTEINA *Simes* — ff cg 10 e ff cg 25 iodometilato sparteina;
 var.: IODOSPATOMINAL: supp. cg 30 + cg 10 luminal.
 IODOSPARTENA *Lirca* — ff cg 4 iodometilato sparteina.

Preparati di aimalina

RITMOS *Inverni Della Beffa* — Compr. mg 50 aimalina.
 AIMETRIL *Inverni Della Beffa* — mg 35 asportato aimalina + mg 100
 tetranitrato pentacritrite al 10%.

TACHICARDIA PAROSSISTICA SOPRAVENTRICOLARE
 (ATRIALE E NODALE) E VENTRICOLARE

La *tachicardia parossistica* — caratterizzata da una scarica regolare di extrasistoli, che prende origine improvvisamente senza causa apparente, che dura piú o meno a lungo (da minuti a ore a giorni) e che inizia e cessa improvvisamente — si distingue in *sopraventricolare* e in *ventricolare*, a seconda che il centro nel quale prendono origine le extrasistoli è situato nell'atrio o nel nodo di Tawara (parte sopraventricolare del sistema hisiano), oppure nel ventricolo (parte ventricolare del sistema hisiano). La *tachicardia parossistica sopraventricolare*, che si distingue a sua volta in atriale, in nodale e in atrio-nodale, è di gran lunga piú frequente e piú importante dal punto di vista pratico della forma ventricolare e di essa ha un significato assai piú benigno; la forma atriale è quella piú tipica e piú frequente, tanto che nella pratica con la dizione di tachicardia parossistica, senza altra specificazione, si intende abitualmente proprio questa forma, alla quale sola spetta, per l'esattezza, la denominazione di *malattia di Bouveret* (che in genere, erroneamente, si estende di solito a tutte le forme di tachicardia), perché fu proprio questa che il Bouveret, per primo, descrisse.

Terapia preventiva. — L'eliminazione della causa dell'attacco, che sarebbe ovviamente la migliore terapia preventiva, non è praticamente possibile, perché il più delle volte sfugge quale sia questa causa. Ad ogni modo, poiché in qualche caso la causa è rappresentata da riflessi a punto di partenza gastrico, si inviterà il paziente ad assumere pasti piccoli e ripetuti, e con pochi liquidi, al fine di impedire una brusca distensione gastrica. Come terapia preventiva medicamentosa si può adoperare uno dei tanti preparati a base di chinidina o di procainamide o di aimalina, associati con sedativi, descritti a pag. 589, alle stesse dosi, o leggermente minori, di quelle che si adoperano nella extrasistolia.

Terapia dell'attacco conclamato. — Per troncare l'attacco di tachicardia parossistica è talvolta sufficiente *determinare uno stato di ipervagotonia* (come è noto il vago è il nervo che deprime il cronotropismo e il batmotropismo cardiaco, quest'ultimo abnormemente esaltato nella tachicardia parossistica), mediante o l'esecuzione di determinate manovre atte a stimolare il vago, o la somministrazione di determinati farmaci, oppure può essere necessario *ricorrere a medicamenti che deprimono direttamente il batmotropismo e il cronotropismo cardiaco.*

Le *manovre fisiche atte a stimolare il vago* sono rappresentate: dalla *pressione dei seni carotidei*; dalla *compressione dei bulbi oculari* (che però, dovendo essere molto energica, non è in genere sopportata dal paziente); dalle *profonde inspirazioni*; dall'*espirazione forzata a glottide chiusa* o manovra del Valsalva; dalla *provocazione del vomito.*

I *medicamenti ad azione vagotonica* sono rappresentati: dall'iniezione e.v. di 1 f da mg 100-200 di *acetilcolina* (v. pag. 351 del Fasc. 2), oppure di 1/4-1/2 f di *carbamilcolina* (v. pag. 353 del Fasc. 2); in mancanza di risultato, la somministrazione di questi farmaci può essere ripetuta prudentemente, sempre e.v., dopo qualche tempo; le iniezioni vanno eseguite lentamente diluendo il medicamento in cc. 10 di soluzione fisiologica. Può riuscire utile anche la somministrazione i.m. di

1 f di Geneserina *Guieu* o di Prostigmina *Roche*. Un ipertono vagale si può ottenere anche con la somministrazione di simpaticolitici; ad es. 1 f e.v. di Gynergen *Sandoz* che può venire eventualmente ripetuta più volte.

Quando la provocazione dello stato di ipervagotonia, o con l'esecuzione delle suddette manovre o con la somministrazione dei suddetti farmaci, non porta ad alcun risultato, come non di rado avviene, è necessario ricorrere alla somministrazione dei cardiodepressori.

Fra di questi il più efficace, anche nelle forme di tachicardia parossistica sopraventricolare, si dimostra la procainamide, che, se somministrata per via endovenosa e a dosi sufficientemente elevate riesce sempre a troncare l'attacco di tachicardia parossistica. La somministrazione deve avvenire lentamente, facendo ogni tanto delle pause e sorvegliando in continuità i battiti cardiaci durante l'esecuzione dell'endovenosa. L'iniezione va immediatamente sospesa non appena si ha la cessazione dell'attacco, il che avviene con una dose compresa di solito fra g 0.5 e 1. Talvolta l'attacco cessa per breve tempo, per poi riprendere poco dopo. In tal caso è necessario iniettare cautamente dell'altra procainamide, finché non si ha di nuovo la cessazione dell'attacco. Comunque, dopo avere iniettato i primi g 0.50 (cioè una fiala dei comuni preparati del commercio), si deve proseguire nell'iniezione con estrema cautela, poiché, se si supera anche di poco il dosaggio necessario per ottenere la cessazione dell'attacco, si può avere, oltre a questo, anche un arresto preoccupante della contrazione ventricolare, che di solito persiste per alcuni secondi e poi scompare, ma che può anche, come è stato descritto in alcuni tragici casi, essere definitivo. Se, cessato l'attacco tachicardico, si trapassa subito in preoccupanti pause della contrazione ventricolare, oltre, naturalmente, a sospendere immediatamente l'iniezione, si deve somministrare caffeina o uno dei succedanei idrosolubili della canfora (nicoetamide, pentametilentetrazolo, ecc.; v. pag. 520).

Con la procainamide endovena, dunque, si riesce sempre a troncare l'attacco di tachicardia parossistica, ma, essendo

troppo grande il rischio che si corre, molti rinunciano a ricorrere ad essa.

Si può adoperare la *digitale*, somministrandone *endovena* 1-2 fiale dei comuni preparati del commercio (è indifferente adoperare la purpurea o la lanata) e sono stati segnalati buoni risultati anche dalla somministrazione *endovena* di *aimalina* alla dose di attacco fino a mg 150.

ARITMIA TOTALE DA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Nell'*aritmia totale da fibrillazione atriale* si hanno delle frequentissime, disordinate e parziali contrazioni atriali, solo ad alcune delle quali fa seguito la contrazione ventricolare, che, nella grandissima maggioranza dei casi, è anch'essa frequentissima (per quanto, evidentemente, assai meno di quella atriale) e, naturalmente, del tutto disordinata (l'*aritmia totale da fibrillazione atriale* è stata definita anche *delirium cordis*, nonché, data la sua caratteristica di persistere per lunghissimi periodi di tempo e talora stabilmente, *aritmia perpetua*). Gli stessi fenomeni si verificano nel *fibrillo-flutter atriale*, mentre il *flutter puro*, dove si ha una risposta ventricolare ritmica, non rientra più, da un punto di vista puramente teorico della classificazione delle aritmie, nell'*aritmia totale*, ma nelle tachicardie ritmiche.

Ai fini terapeutici è necessario stabilire se l'*aritmia totale* si accompagna o non a scompenso cardiaco e se la frequenza ventricolare è alta (come è la regola) o bassa. Si hanno così quattro evenienze, che qui elenchiamo, ricordando accanto ad ognuna quale è il presidio terapeutico fondamentale da adottare.

Fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare con scompenso cardiaco (evenienza di gran lunga la più frequente): *digitale*.

Fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare con scompenso cardiaco (evenienza piuttosto rara): *strofanto + caffeina*.

Fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare senza scompenso cardiaco (evenienza abbastanza frequente): *chinidina*.

Fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare senza scompenso cardiaco (evenienza rara): non è necessario alcun presidio terapeutico.

La *fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare accompagnata da scompenso cardiaco* è l'evenienza di gran lunga la più frequente e, di conseguenza, la più importante ai fini pratici e il suo farmaco d'elezione è la *digitale*, che deve essere somministrata con le stesse modalità che si userebbero se fosse presente solo lo scompenso: lo scopo da raggiungere è di fare scomparire lo scompenso, avendo poca importanza che la fibrillazione persista o meno. Comunque, se lo scompenso scompare e la fibrillazione persiste, quest'ultima rientra nelle ultime due evenienze del nostro schema e si procederà come è indicato in esso (v. anche fra poco).

La *fibrillazione atriale con bassa frequenza ventricolare e scompenso cardiaco* è un'evenienza rara (di solito è conseguente a un trattamento digitalico che non è riuscito a fare scomparire lo scompenso, ma solo a ridurre la frequenza delle sistole ventricolari), nella quale può essere utile la somministrazione di *strofanto*, che possiede meno intensa della digitale le proprietà cronotropa e batmotropa negative, associato a *caffaina*. Ad es. si può somministrare 1 fiala o anche due fiale al giorno i.m. di strofanto da mg 0.5 ciascuna e 2 fiale al giorno, anch'esse i.m., di caffeina da mg 20 ciascuna.

La *fibrillazione atriale non accompagnata da scompenso e con frequenza ventricolare normale* o solo leggermente aumentata non richiede alcun trattamento in quanto l'aritmia ventricolare in sé stessa, qualora la frequenza non superi un determinato limite, non ostacola la normale emodinamica. Se, invece, la *frequenza ventricolare è aumentata*, ciò rappresenta la tipica indicazione della chinidina.

Una sola, dunque, delle quattro evenienze con cui può presentarsi la fibrillazione atriale, richiede l'intervento della chinidina, e anche in questo caso non tutti la ritengono necessaria, ma consigliano la digitale da sola o almeno per un certo periodo prima di dare inizio alla terapia chinidinica.

Alle dosi abituali, la chinidina non dà generalmente luogo a fenomeni tossici secondari, ma in qualche individuo è stata descritta la comparsa di manifestazioni emorragiche cutanee, peraltro lievi.

ARITMIE PER DISTURBI DELLA CONDUZIONE (BLOCCHI)

A seconda della sede dove ha luogo l'interruzione dello stimolo, i blocchi si distinguono in seno-atriali e in atrio-ventricolari. Parleremo solo di questi ultimi, perché i primi oltre ad essere di gran lunga meno frequenti dei secondi, non hanno alcuna importanza pratica.

I *blocchi atrio-ventricolari* si distinguono in: *a) semplici*, *b) parziali (o incompleti)*, *c) totali*; rispettivamente anche detti, secondo alcuni, di 1° di 2° e di 3° tipo.

a) Nei blocchi semplici si ha un semplice ritardo della conduzione fra atrio e ventricolo, rivelata elettrocardiograficamente da un allungamento del tratto PQ, essendo tutte le sistole atriali seguite dalla sistole ventricolare.

b) I blocchi parziali, si distinguono a loro volta, secondo Moebitz, in *tipo primo* e in *tipo secondo* (che non hanno niente a che vedere con i 3 tipi ricordati poco fa). Nel *tipo primo* si ha un aumento progressivo del tempo di conduzione fra atrio e ventricolo finché ogni tanto una sistole atriale non è seguita da quella ventricolare; a seconda di ogni quante volte manca la sistole ventricolare rispetto a quella atriale si parla di blocco A.V. 2:1, 3:1, 4:1, ecc. e ogni ciclo, o periodo, che si conclude con la mancanza di una sistole ventricolare prende il nome di « periodo di Luciani-Wenkebach ». Nel *tipo secondo* si ha un ritardo semplice del tempo di conduzione A.V., così come si ha nei blocchi semplici, ma con la differenza, rispetto a questi, che ogni 2-3 o più sistole atriali ne manca una ventricolare. Se la mancanza della sistole ventricolare si verifica regolarmente dopo un numero costante di sistole atriali, si parla anche in questo caso, di blocco A.V. 3:1, 4:1, ecc., senza però che si possa parlare di « periodi »; ma sovente avviene che la sistole ventricolare viene a mancare irregolarmente: talora dopo 2, o dopo 3, o 4, o anche più sistole atriali. In questo tipo di blocco può anche avvenire che si abbiano parecchie sistole atriali senza che nessuna sia seguita da quella ventricolare;

si stabilisce così, ai fini dell'emodinamica, una condizione più pericolosa di quella del blocco totale, perché si possono avere periodi di arresto della contrazione ventricolare molto più lunghi che in quest'ultima condizione morbosa, con più facile insorgenza della sindrome di Morgagni-Adams-Stokes. Il fenomeno dei lunghi periodi di arresto della contrazione ventricolare, in questi casi di blocco parziale A.V., si può spiegare ammettendo che qui, al contrario di quanto avviene nel blocco completo, non si è ancora instaurato un centro di automatismo idioventricolare e che la contrazione ventricolare rimane sempre in dipendenza di quella dell'atrio; onde, quando questa viene bloccata, il ventricolo non è in grado di contrarsi da solo, appunto perché non ha ancora organizzato in seno alle sue strutture un centro automatico, che prescindendo dallo stimolo atriale.

c) Nel *blocco totale A.V.*, l'interruzione fra atrio e ventricolo è completa e nessuna sistole atriale è seguita da quella ventricolare. Il ritmo ventricolare è completamente indipendente da quello atriale e la sua frequenza è bassissima: fra le 30 e 40 pulsazioni al minuto, ma sovente anche meno. Ma questa condizione è meno pericolosa, abitualmente, di quella poco fa descritta nel blocco parziale, quando numerosi stimoli atriali consecutivi vengono bloccati senza che si abbia mai una contrazione ventricolare autonoma. È evidente, tuttavia, che quando il ritmo idioventricolare si fa estremamente raro (al di sotto di 25-30 pulsazioni), le condizioni dell'emodinamica si fanno precarie ed è facilissima l'insorgenza della sindrome di Morgagni-Adams-Stokes.

I blocchi, come affezione morbosa in sé stessa, non richiedono alcun trattamento. Tutt'al più, qualora si ritenga di averne individuato la causa, ad es. sifilide, miocardite reumatica, insufficienza coronarica, ecc., si può cercare di combatterla mettendo in atto la rispettiva terapia: antiluetica, salicilico-cortisonica, coronariodilatatrice, ecc..

Ma se il blocco in sé stesso non richiede alcun trattamento, questo è necessario ai fini di impedire la comparsa della

sindrome di Morgagni-Adams-Stokes, la quale, come è noto, consiste in crisi sincopali, con perdita più o meno prolungata della coscienza, la cui causa è un'anemia cerebrale improvvisa, dovuta, a sua volta, all'arresto, o quanto meno al forte diradamento, delle pulsazioni ventricolari (solo più raramente l'anemia cerebrale, con la conseguente crisi sincopale di Morgagni-Adams-Stokes, non è dovuta al diradamento delle pulsazioni ventricolari, ma alla loro eccessiva frequenza, come può aversi nella tachicardia parossistica, che le fa diventare inefficaci dal punto di vista dell'emodinamica). Premesso che il blocco A.V. parziale può trasformarsi in blocco A.V. totale, e viceversa, è da sottolineare che l'arresto o il forte diradamento delle contrazioni ventricolari si ha soprattutto nelle fasi di passaggio da blocco parziale a blocco totale, quando ancora il ventricolo non ha organizzato un proprio centro di automatismo (pausa preautomatica della contrazione ventricolare). Queste fasi, pertanto, rappresentano, il momento più pericoloso nel decorso dei blocchi A.V. e poiché il loro manifestarsi è favorito da un ipertono vagale, ciò induce a sorvegliare che nel paziente siano evitati tutti gli atti o le manovre che possono provocare una stimolazione vagale (premito addominale intenso come si ha nella defecazione difficoltata, tosse, ecc.).

In pratica la terapia si propone due scopi: da una parte quello di facilitare (se ritardata) o di ristabilire (se interrotta) la conduzione A.V., e, dall'altra, quello di stimolare l'automatismo idioventricolare.

Poiché il vago ha la proprietà di rallentare la conduzione A.V. e di deprimere l'automatismo cardiaco, ne consegue che i farmaci che inibiscono il vago dovrebbero essere i mezzi più appropriati per facilitare o per ristabilire la conduzione A.V. e per stimolare l'automatismo idioventricolare ed ecco perché in questi casi si adoperano i farmaci simpaticotonici, che, essendo antagonisti del vago, ne sono degli inibitori indiretti. Fra di essi il più usato è l'*isoprenalina* (ALEUDRIN Böhringer, PNEUD-INAL Granata, NORISODRINE Abbott, NEO-EPININE Wellcome), in compresse da mg 20 più volte al giorno per via perlinguale, potendosi usare anche l'*efedrina* (iniezioni i.m. da

mg 2-3 ripetute anche piú volte al giorno) e l'*atropina*, che è un inibitore diretto del vago (iniezioni i.m. da mg 0.5-1 anche piú volte al giorno), che, però darebbero risultati minori.

Ma il tentativo di facilitare la conduzione A.V. e di stimolare l'automatismo idioventricolare può essere effettuato anche con mezzi terapeutici che agiscono direttamente su queste due proprietà del cuore. Si possono somministrare i coronariodilatatori, i quali, attraverso una migliorata nutrizione del miocardio, possono favorire la conduzione A.V.; oppure si può adoperare l'A.C.T.H. (che avrebbe la proprietà di stimolare direttamente, attraverso un meccanismo non ancora noto, la conduzione A.V.), somministrandolo i.m. alla dose di 10 U.I. 3-4 volte al giorno, o per fleboclisi alla dose quotidiana di 10-30 U., diluite in soluzione fisiologica. Per quanto riguarda il Na₂ EDTA, esso, da una parte, ha la proprietà di facilitare la conduzione A.V., ma, dall'altra, anche quella di deprimere il batmotropismo cardiaco; onde, se è sempre utile nel blocco semplice A.V., lo è in quello totale solo quando si supponga che la conduzione A.V. possa essere ripristinata; ma se essa è definitivamente interrotta, il Na₂ EDTA è non solo inutile, ma assolutamente controindicato, perché entrerebbe in atto solo la sua proprietà di deprimere l'automatismo idioventricolare (azione cronotropa negativa) (v. anche quanto si è detto a pag. 587).

Recentemente è stata proposta la somministrazione per fleboclisi di cc 150-250 di una soluzione molare (cioè all' 11.2%) di *lattato di sodio*, il cui meccanismo d'azione, peraltro non ancora ben chiaro, sarebbe duplice: da una parte il lattato faciliterebbe la conduzione A.V. (azione dromotropa positiva), dall'altra aumenterebbe l'eccitabilità del miocardio ventricolare (azione batmotropa positiva), essendo tali azioni legate alla proprietà del lattato di essere un substrato facilmente utilizzabile alla fibra cardiaca ai fini energetici metabolici.

Un cenno a parte merita l'*adrenalina*, la cui attività nel blocco A.V. risiederebbe non tanto nel fatto di essere un simpaticotonico (v. quanto si è detto poco fa), quanto nella sua proprietà di stimolare direttamente l'automatismo ventricolare.

Infine, un vecchio rimedio che, grazie alla sua proprietà batmotropa positiva, è stato proposto anch'esso per stimolare l'automatismo ventricolare, anche se di solito non ha assolutamente alcuna efficacia, è il *cloruro di bario*, da somministrarsi per bocca alla dose di cg 3 piú volte al giorno.

Parimenti un cenno a parte merita la *digitale*, il cui uso — che in teoria sembrerebbe controindicato nel blocco A.V. a causa dell'azione stimolatrice sul vago — si dimostra invece sovente utile, forse a causa della migliorata efficienza cardiaca. Naturalmente, quando un blocco, sia esso parziale o totale, si accompagna a scompenso, la digitale deve essere sempre somministrata come in un qualsiasi caso di scompenso prescindendo dalla presenza del blocco, ma la digitale può anche essere utilizzata nel blocco A.V. parziale per trasformarlo in totale, essendo noto, come si è detto poco fa, che quest'ultimo è di solito meno pericoloso del primo, in quanto con meno frequenza è responsabile dell'insorgenza delle crisi di Morgagni-Adams-Stokes.

Nonostante tutti i mezzi terapeutici ora ricordati, bisogna riconoscere che il piú delle volte ogni tentativo terapeutico contro il polso raro da blocco A.V. e contro la prevenzione delle conseguenti crisi sincopali di Morgagni-Adams-Stokes risulta inutile.

DISTONIA NEURO-CIRCOLATORIA

(o *nevrosi cardiaca*)

È noto come sia frequente il riscontro di una sindrome morbosa caratterizzata da un insieme di sintomi funzionali a carico dell'apparato cardiaco e vascolare, i piú frequenti ed importanti dei quali sono rappresentati da disturbi del ritmo cardiaco, da sensazioni soggettive dolorose o comunque moleste (cardiopalmo) a carico della regione cardiaca, da instabilità pressoria. Talora questi sintomi sono solo l'espressione parziale di un quadro piú generale di disturbi neurovegetativi, che in-

teressano vari organi e apparati e in tal caso è piú propria la diagnosi di distonia neurovegetativa; tal'altra i sintomi sono esclusivamente, o piú evidentemente, localizzati nell'ambito cardiovascolare, e in tal caso è appropriata la diagnosi di *distonia neuro-circolatoria*, o *nevrosi cardiovascolare* propriamente detta. Quando, poi, i sintomi appaiono localizzati solo nell'ambito cardiaco, potrà preferirsi la denominazione di *nevrosi cardiaca* o *cardionevrosi*. Quest'ultima diagnosi viene di solito posta con grande frequenza e facilità, ma ogni volta è bene assicurarsi che si tratti realmente di una nevrosi e non di una cardiopatia organica, come può avvenire piú sovente di quanto non si creda. Qui descriveremo la terapia della distonia neuro-circolatoria e della cardionevrosi.

Terapia causale. — La terapia causale della distonia neuro-circolatoria e della nevrosi cardiaca è subordinata al riconoscimento dell'agente etiologico della sindrome morbosa, cosa che, peraltro, è possibile solo in un numero limitato dei casi. Si ponga mente all'eventuale presenza di una sindrome gastro-cardiaca di Roemheld, a quella di disturbi endocrini (climaterio femminile, ipertiroidismo) e soprattutto a quella di disturbi psiconeurotici. A questo proposito, un razionale ed intelligente trattamento psichico (che consiste nel rimuovere la causa presunta dei disturbi e nel convincere il paziente dell'innocuità e della transitorietà di questi ultimi) riesce spesso piú efficace di qualsiasi mezzo medicamentoso.

Terapia sintomatica. — La terapia sintomatica comprende una terapia sedativa generale e una terapia specifica dei disturbi cardiocircolatori. Quest'ultima è diversa a seconda che nel quadro morboso predominino disturbi del ritmo cardiaco oppure una sintomatologia di algie o di parestesie a carico della regione precordiale. Nel primo caso i rimedi sono quelli descritti a proposito delle aritmie cardiache, alle quali si rimanda; nel secondo sono rappresentati dai comuni antinevralgici, raramente essendo il caso di ricorrere ai coronarodilatatori.

IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE

Prima di illustrare la terapia dell'ipertensione arteriosa essenziale (i.a.e.) è utile qualche ricordo sulla patogenesi di questa affezione morbosa.

Notoriamente i fattori che regolano la pressione arteriosa sono cinque: uno di natura cardiaca, rappresentato dall'entità della gittata e del volume minuto del cuore, due di natura vasale, rappresentati dall'elasticità delle grandi e medie arterie e dal calibro delle arteriole, e due di natura ematica, rappresentati dall'entità della massa sanguigna circolante e dalla viscosità del sangue. Ma è riconosciuto universalmente, oramai, che il fattore patogenetico fondamentale della ipertensione arteriosa è uno solo, e precisamente la riduzione del calibro arteriolare, avendo gli altri fattori un'importanza di gran lunga minore ed essendo inoltre scarsamente modificabili dal punto di vista terapeutico, che è quello che a noi interessa.

Nella successione degli eventi che conducono alla riduzione del calibro delle arteriole, si pensa che il primo momento sia uno stimolo neurogeno⁽¹⁾, che, attraverso le vie simpatiche, determina una vasocostrizione arteriolare. Quest'ultima interessa anche il rene e vi determina delle alterazioni umorali che avrebbero come conseguenza una minore inattivazione renale dell'aldosterone. L'aumento dell'aldosterone nell'organismo determina una ritenzione idrica e, di conseguenza, un edema della parete arteriolare. Quest'ultimo, anche quando ve-

(1) La causa prima che, a sua volta, determina questo stimolo neurogeno è verosimilmente un errato comando da parte del sistema genico cui è devoluta la regolazione della pressione arteriosa. L'ipertensione arteriosa rientra in tal modo nel novero delle malattie da « patologia molecolare genica », anche se è difficile stabilire le sue modalità di trasmissione ereditaria, dato che il sistema genico che la sostiene è complesso e certamente poliallelico; onde non sono valide nel suo caso le leggi dell'ereditarietà mendeliana o alternativa, ma quelle dell'eredità mista o confusa o galtoniana.

nisse a cessare lo stimolo neurogeno arteriolo-costrittivo, sostiene da solo, praticamente per sempre, la riduzione del calibro delle arteriole. I meccanismi patogenetici fondamentali dell'ipertensione sono dunque due: dapprima contrazione della muscolatura arteriolare di origine neurogena, poi edema della parete arteriolare.

Detto questo, si possono facilmente comprendere le vie attraverso le quali può agire la terapia antiipertensiva:

A) si può agire *sui centri nervosi* dai quali è partito lo stimolo arteriolo-costrittivo, cercando di abolire o almeno di ridurre questo stimolo (rauwolfia, barbiturici, mebutamato, diidralazina, « sedativi » in genere; v. n. 1 della figura di pag. 602;

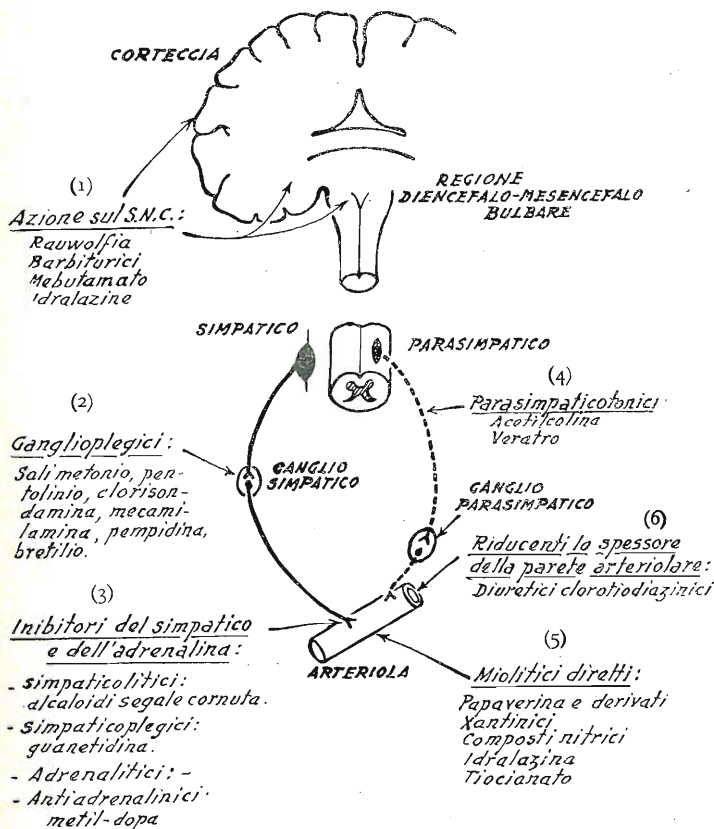
B) si può agire sulle vie afferenti che trasmettono questo stimolo, che sono quelle del simpatico, e precisamente si può agire o inibendo la conduzione a livello dei gangli (*ganglioplegici*: sali di metonio, pentolinio, clorisonamina, mecamilamina, pempidina, bretilio; v. n. 2 della figura), o inibendo la trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare simpatica (inibitori specifici del simpatico, che comprendono: *simpaticolitici*: alcaloidi della segale cornuta; *simpaticoplegici*: guanetidina; *antiadrenalinici*: metil-dopa (v. n. 3 della figura) (gli adrenolitici, come i benzodiossani e la dibenammina, non si adoperano nella terapia dell'ipertensione, ma solo come mezzi diagnostici del feocromocitoma);

C) si può agire sul sistema antagonista del simpatico, il parasimpatico, eccitandolo (*parasimpaticotonici*: acetilcolina e derivati, veratro; v. n. 4 della figura);

D) si può agire direttamente sulla muscolatura liscia arteriolare cercando di risolverne la contrattura (*miolitici diretti*: papaverina e derivati, xantinici, composti nitrici, idralazina, tiocianato; v. n. 5 della figura);

E) si può agire sul ricambio idrico cercando di favorire l'eliminazione di acqua dall'organismo, ivi compresa quella che impregna le pareti arteriolari, rigonfiandole (*diuretici clorotiazinici*; v. n. 6 della figura);

F) infine c'è un gruppo di altri farmaci, dotati anch'essi di azione ipotensiva, ma il cui meccanismo d'azione è ancora ignoto o poco noto (iodio, estratti d'organo, vischio, olivo, aglio, tocoferil-chinone).



Accanto a questi mezzi terapeutici di natura medicamentosa e con intendimento di terapia piú o meno fisiopatologica, ci sono i mezzi della terapia collaterale (vasoprotettivi e antiarteriosclerotici), le norme dietoterapiche e di regime di vita e i mezzi di terapia chirurgica.

La terapia dell'ipertensione arteriosa si può dunque così riassumere:

Terapia medicamentosa fisiopatologica

Sedativi dei centri nervosi

- rauwolfia (numerosissimi preparati)
- barbiturici (numerosissimi preparati)
- mebutamato (*Axiten Zef, Vallene Simes, ecc.*)
- idralazina (*Nepresol Ciba*, contenuto in numerosissimi altri preparati)
- altri sedativi

Inibitori del simpatico

- ganglioplegici
 - sali di metonio
 - pentolinio (*Ansolsen Wyeth*)
 - clorisondamina (*Ecolid Ciba*)
 - mecamilamina (*Cesatin De Angeli, Mevasine Merck Sharp Dohme, Resalene Marxer*)
 - pempidina (*Pempiden I.G.I., Pempidil Farmigea*)
 - bretilio (*Darenthin Wellcome*)
- simpaticolitici
 - alcaloidi segale cornuta (*Hydergina Sandoz*)
- simpaticoplegici
 - guanetidina (*Ismelin Ciba, Eutensol I.T.P.*)
- antiadrenalinici
 - metildopa (*Aldomet Merck Sharp Dohme*)

Parasimpaticotonici

- acetilcolina e derivati (*Pragmolina Farmalabor, ecc.*)
- veratro

Miolitici vasali diretti

- papaverina e derivati
- xantinici
- composti nitrici
 - esanitrato di mannite
 - esanitrato di inositolo
 - esanicotilato di meso-inosite
- idralazina
- tiocianato potassio

Diuretici clorodiazinici

Altri farmaci

- iodio
- estratti d'organo
- vischio, olivo, aglio
- tocoferylchinone

Terapia collaterale

- Terapia vasoprotettiva
- Terapia antiarteriosclerotica preventiva
- Terapia termale

*Dietoterapia e regime di vita**Terapia chirurgica*

Sedativi dei centri nervosi: barbiturici, rauwolfia, mebutamato, idralazina, «sedativi» in senso lato.

Questi farmaci, qualora si ammetta la primitiva genesi neurogena dell'ipertensione arteriosa essenziale, avrebbero il significato di farmaci, se non proprio etiologici, per lo meno fisiopatologici, in quanto inibirebbero gli stimoli neurogeni che determinano l'ipertono arteriolare, primo responsabile dell'instaurarsi dell'ipertensione. Essi agiscono, infatti, sui centri cor-

ticali della vita di relazione e sui centri della vita associativa della sostanza reticolare bulbo-mesencefalica. Oltre all'azione ipotensiva, hanno anche un'azione sintomatica sopra alcuni sintomi che sovente accompagnano l'ipertensione arteriosa, quali lo stato di ipereccitabilità e di ansia, la cefalea, i ronzii auricolari, ecc..

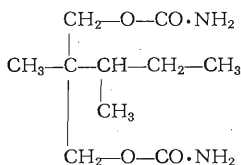
Rauwolfia. — La *rauwolfia* (già ampiamente descritta nel capitolo degli psicofarmaci a pag. 414 del Fasc. 2) è il rappresentante piú noto e piú largamente adoperato di questo gruppo di farmaci. Nel caso particolare dell'ipertensione arteriosa la *rauwolfia* eserciterebbe un'azione di depressione sui centri talamici, ipotalamici e mesencefalici e su quelli simpatici, oltre che, notoriamente, sulla sostanza reticolare bulbo-mesencefalica. La sua efficacia è buona, tanto che essa, soprattutto nell'associazione con l'idralazina e i clorotiazinici, costituisce uno dei farmaci piú adoperati nella terapia dell'ipertensione arteriosa. Si adopera l'*estratto totale di rauwolfia*, oppure alcuni dei suoi alcaloidi: la *reserpina*, o trimetossibenzoilreserpato, la *rescinnamina*, o trimetossi-cinnamoil-reserpato, il *carbetossi-siringoil-reserpato* e la *10.metossireserpina*.

La posologia della *rauwolfia* in toto è di g 0.3-1 al giorno, quella della *reserpina* e degli altri alcaloidi di mg 0.5-2 e anche piú al giorno.

Per i preparati di *rauwolfia* e dei suo alcaloidi si veda a pag. 415-416 del Fasc. 2; per quelli in cui la *rauwolfia* o i suoi alcaloidi sono associati ad altri ipotensivi si veda a pag. 620 di questo fascicolo.

Barbiturici. — I barbiturici, in quanto farmaci capaci di inibire gli stimoli neurogeni primitivamente responsabili dell'ipertensione essenziale, troverebbero ottima indicazione in questa malattia, se non avessero una contemporanea azione ipnotica, che, nella pratica, ne limita notevolmente l'uso. Tuttavia, somministrati a piccole dosi e nelle ore serali, essi costituiscono un utilissimo medicamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Mebutamato. — Chimicamente il mebutamato è strettamente affine al meprobamato (il piú noto dei cosiddetti « tranquillanti»; v. pag. 417 del Fasc. 2), dal quale differisce solo per un metile in piú in corrispondenza del primo C della catena laterale propilica legata a C². Il mebutamato esplica la sua azione ipotensiva attraverso un effetto depressore sui centri vasomotori dell'ipota-



mebutamato o *metil-meprobamato*
(Axiten Zef: compr. mg 300, ff i.m.
mg 400; Vallene Simes)

lamo e del mesencefalo, ma, a differenza degli altri farmaci del gruppo dei tranquillanti, non determina sonnolenza o astenia. Si somministra abitualmente per bocca alla dose di mg 600-900 e anche piú al giorno, ai quali, nei casi piú gravi e ribelli di ipertensione, può venire aggiunta la somministrazione di mg 400 per via i.m..

L'efficacia clinica del mebutamato varia notevolmente da paziente a paziente.

Idralazina. — L'*idralazina*, di cui parleremo diffusamente come farmaco arteriolodilatatore diretto (v. pag. 612), possiederebbe anche un'azione di depressione sui centri nervosi vasomotori, che contribuisce anch'essa a determinare l'azione ipotensiva del farmaco. Per la posologia e il modo d'uso si rimanda a pag. 613.

Altri sedativi. — I *bromuri*, la *valeriana* e *altri vegetali*, i *tranquillanti* e i *psicofarmaci depressori* in genere hanno una scarsa azione antiipertensiva, ma sono utili contro alcuni sintomi soggettivi dell'ipertensione (il già ricordato stato di iperecitalità, di ansia, ecc.); onde il loro uso, soprattutto in quei soggetti che presentano in grado accentuato i suddetti sintomi, è sempre utile e consigliabile.

Inibitori del simpatico: ganglioplegici, simpaticolitici, simpaticoplegici, antiadrenergici

Ganglioplegici. — A stretto rigore i *ganglioplegici* (v. pag. 402 del Fasc. 2) non sono inibitori specifici del simpatico (come lo sono, invece, gli altri farmaci di questo gruppo), in quanto essi interrompono la conduzione sia nei gangli simpatici che in quelli parasimpatici; ma poiché è solo l'interruzione dell'impulso simpatico che viene utilizzata ai fini terapeutici, non avendo importanza l'interruzione dell'impulso parasimpatico, è giustificata la loro inclusione nel gruppo degli inibitori del simpatico.

I ganglioplegici determinano una notevole caduta della pressione arteriosa, che si accentua quando il paziente assume la posizione eretta e che talora può dare luogo al quadro clinico della lipotimia. Questo inconveniente non si può eliminare neanche con opportuno dosaggio, in quanto la sua comparsa è di solito indipendente da quest'ultimo, ma solo in rapporto con la sensibilità individuale al farmaco e talora con altre cause che sfuggono a una precisa individuazione.

Per questo motivo i ganglioplegici sono poco usati nella terapia corrente dell'ipertensione arteriosa e il loro uso è limitato ai casi particolarmente gravi e ribelli agli altri trattamenti, essendo inoltre consigliabile che, quando si adoperano, il trattamento venga condotto ospedalizzando il paziente o per lo meno allettandolo. I ganglioplegici vengono invece abitualmente adoperati nel corso di interventi chirurgici per ottenere un'ipertensione controllata.

Più adoperati dei ganglioplegici sono altri farmaci che inibiscono specificamente il simpatico o l'adrenalina: i *simpaticolitici* (alcaloidi della segale cornuta), i *simpaticoplegici* (guanetidina) e gli *antiadrenalinici* (metildopa), tutti già descritti nel capitolo dei Farmaci del S.N.V. (pag. 391 e segg.); qui ricorderemo solo come si usano e quale efficacia hanno nella terapia dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Simpaticolitici: alcaloidi della segale cornuta. — Degli *alcaloidi della segale cornuta* si adopera, nella terapia dell'ipertensione arteriosa essenziale, solo la miscela dei tre alcaloidi *diidroergocriptina*, *diidroergocristina* e *diidroergocornina*, sotto forma del preparato *Hydergina Sandoz* (v. pag. 395 Fasc. 2), che ha un'azione ipotensiva generale di solito discreta e si somministra per via orale alla dose di 20-25 gocce o di 1 compr. 3-4 volte al giorno, cui possono associarsi 1-2 ff i.m. al giorno.

Simpaticoplegici: guanetidina. — La *guanetidina*, sul cui meccanismo d'azione e delle cui caratteristiche cliniche si è già detto a pag. 401 del Fasc. 2, ha un'azione ipotensiva intensa e talora intensissima, ma, al pari di quella dei ganglioplegici, controllabile con difficoltà e responsabile anch'essa di pericolose cadute della pressione, soprattutto in ortostatismo. Ne consegue che la guanetidina è riservata al trattamento dei casi di ipertensione grave, o ribelli agli altri trattamenti, nei quali essa può dare dei risultati veramente insperati. Anche qui, come per i ganglioplegici, è necessario che il trattamento sia condotto con gli opportuni accorgimenti, iniziando con dosi piccole, al fine di saggiare la sensibilità del paziente; ad esempio si può cominciare con mg 5 due volte al giorno, per poi salire a 20-30 mg al giorno e talora anche più.

Antiadrenalinici: metildopa. — La *metildopa* (v. pag. 401 del Fasc. 2) ha la proprietà di inibire la formazione endogena dell'adrenalina e, di conseguenza, il tono del simpatico e tutte le azioni di questo, tra le quali quella arteriolocostrittiva. Peraltro, l'introduzione della metil-dopa nella terapia dell'ipertensione arteriosa è avvenuta da solo così poco tempo che non è ancora possibile esprimere un giudizio preciso sulla sua efficacia.

La posologia del metildopa è di mg 250 tre-quattro volte al giorno, ma talora di più, fino anche a 3 g al giorno; la via di somministrazione è quella orale.

Parasimpaticotonici

Acetilcolina. — L'utilità dell'*acetilcolina* (le caratteristiche cliniche e farmacologiche della quale e dei suoi derivati sono state descritte a proposito dei farmaci del S.N.V., dove sono ricordati anche i preparati del commercio; v. pag. 352) nell'ipertensione arteriosa è modesta, perché la sostanza viene rapidamente distrutta nell'organismo e pertanto la sua azione è fugacissima. Più che nel trattamento cronico abituale dell'ipertensione essa trova indicazione nelle crisi ipertensive dove si somministra per via i.m. alla dose di mg 100, una o più volte al giorno, secondo necessità.

Veratro. — Con il nome di *veratro* si intende una droga estratta dalla radice del *Veratrum viride* e *album*, e dai semi dello *Schoenocaulon officinale*, o *Veratrum sabadilla*. Il veratro è costituito da un grande numero di alcaloidi a struttura chimica complessa, di cui i più importanti ai fini dell'azione ipotensiva sono gli esteralcaloidi (esteri di amine terziarie), essendo meno importanti i glucoalcaloidi (glucosidi di amine secondarie), nonché alcune amine secondarie libere. In pratica sono state adoperate solo la *protoveratrina*, miscela dei due più importanti alcaloidi del *Veratrum album* e l'*alcavervir*, miscela dei principali alcaloidi del *Veratrum viride*, mentre la droga in toto non è stata mai adoperata perché di composizione incostante, di dosaggio difficile e, pertanto, di effetto imprevedibile.

Il meccanismo d'azione ipotensiva del veratro sarebbe il seguente: il veratro stimola alcuni particolari ricettori viscerali vasosensibili (chemiocettori del letto coronarico del ventricolo sinistro, del letto vasale polmonare, della zona senocarotidea, della zona riflessogena delle grosse vene), dai quali partono riflessi vasodilatatori-ipotensivi verso i centri vasomotori, che poi ritornano alla periferia attraverso il parasimpatico. Secondo alcuni il farmaco avrebbe anche un'azione diretta sui centri va-

somotori. Caratteristica del veratro è anche un'azione bradicardizzante.

Abbiamo ricordato il veratro solo per l'interesse farmacologico della sua azione; ma in pratica il suo uso è stato completamente abbandonato a causa della frequenza e della gravità delle azioni secondarie, consistenti in nausea, vomito, cefalea, disturbi visivi, vertigini, cianosi e talora collasso.

Miolitici vasali diretti

Papaverina e congeneri. — La *papaverina* e i suoi congeneri (della cui struttura chimica e delle cui proprietà generali si è già detto a pag. 300 del Fasc. 2 e a proposito dei coronariodilatatori) sono di utilità limitata nella terapia dell'ipertensione arteriosa perché la loro azione vasodilatatrice arteriolare, pur essendo intensa e superiore a quella di molti altri farmaci, è di durata relativamente breve. Ne consegue che questi farmaci sono utili più che altro nella terapia delle crisi ipertensive acute o in quei casi in cui è particolarmente spiccata la componente angiospastica. In questi casi la papaverina deve essere somministrata inizialmente per via i.m. o anche e.v. alla dose di cg 3-5 più volte nelle 24 ore ed essere poi ancora somministrata per via orale alle stesse dosi.

In associazione con altri farmaci ad azione ipotensiva (v. preparati a pag. 620), la papaverina è peraltro utile anche nel trattamento prolungato dell'ipertensione arteriosa, soprattutto quando è sicuramente presente, o anche è verosimile che sia presente, una insufficienza coronarica.

Xantinici (teobromina e teofillina). — La *teobromina* e la *teofillina* e i loro derivati (v. pag. 551 a proposito dei coronariodilatatori) hanno un'azione ipotensiva modesta, ma vengono usate abbastanza largamente nella terapia dell'ipertensione arteriosa, soprattutto in considerazione della loro azione coronariodilatatrice e della frequenza con la quale negli ipertesi conomita o si istituisce, prima o poi, un'insufficienza coronarica.

Una vecchia formula galenica, usatissima in passato e tuttora da tenere presente, è la seguente:

Pr. Teobromina	cg	30
Luminal	»	5
per 1 carta, di tali n.		
S.	3 carte al giorno.	

Esistono numerosi preparati del commercio nei quali i derivati xantini si trovano uniti con altri farmaci ipotensivi (v. pag. 620).

Composti nitrici. — I composti nitrici (*trinitroglicerina, nitrito amile, tetranitrato di tetraeritrolo e di pentaeritrolo, esanittrato di mannite e di inositolo*, ecc.), comprendendo in questo gruppo anche l'*acido nicotinico e i suoi derivati* dei quali si dirà ancora a proposito dei vasodilatatori periferici (*acido nicotinico, alcool nicotinilico, nicotinato Mg, nicotilamino-difeniletano, esanicotinato di inositolo, tetranicotinato di fruttosio*; v. pag. 649), hanno più che altro un'azione coronariodilatatrice oppure vasodilatatrice periferica, ma alcuni di essi, soprattutto l'*esanitrato di mannite* (o esanitromannite), l'*esanitrato di inositolo* (o esanitromesoinosite), e l'*esanicotinato di meso-inosite*, hanno anche una discreta azione ipotensiva generale e si adoperano nella terapia dell'ipertensione arteriosa con buoni risultati.

A pag. 620 sono riportati i preparati del commercio contenenti questi composti, che sovente si trovano in associazione con altri ipotensivi o con farmaci vari (angioprotettori, sedativi, ecc.).

Idralazina. — Abbiamo incluso l'*idralazina* nel gruppo degli ipotensivi che agiscono direttamente sulla muscolatura arteriolare, perché quello di risolvere l'ipertono e lo spasmo della muscolatura arteriolare è il più importante dei suoi due meccanismi d'azione, essendo l'altro quello di depressione del S.N.C. (v. pag. 607).



per la
terapia
biologica
delle affezioni
infiammatorie
della mucosa
nasale
e paranasale

NARLISIM
A BASE DI LISOZIMA

flacone nebulizzatore
flacone contagocce
per uso pediatrico

LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO V. BALDACCI - PISA

una riuscita associazione:

FOSGLUTAMINA B₆

acido

l- α pirrolidon carbonico: *facilita
l'eliminazione dei
metaboliti della fatica*

glutammina:

*restauro
il patrimonio cellulare*

**fosfato
di**

ditetraetilammonio:

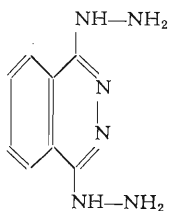
*reintegra il corredo
fosforato nelle cellule
e nelle fibre, induce
senso di benessere*

piridoxina (vit. b₆):

*interviene validamente
nei processi enzimatici
che presiedono al
metabolismo del s.n.c.*

**la Fosglutamina B₆ provvede al metabolismo
del tessuto nervoso nel riposo e nella fatica**

L'idralazina ha un'azione ipotensiva intensa e scevra da inconvenienti collaterali (ad esempio non provoca quasi mai quelle pericolose cadute della pressione in ortostatismo così frequenti con gli ipotensivi del gruppo dei ganglioplegici o dei



idralazina o *1.4. idrazino-ftalazina*
(Nepresol *Ciba*: compr. mg 25; contenuto in numerosi altri preparati:
v. pag. 620)

simpaticoplegici); onde rappresenta, da ormai molti anni, uno dei farmaci piú efficaci e piú adoperati nella terapia dell'ipertensione. Anche il pericolo, segnalato da vari studiosi, della comparsa di manifestazioni di tipo lupus eritematosus in seguito all'uso intenso e prolungato di idralazina, è da considerarsi piú teorico che reale e non rappresenta una controindicazione all'uso di questa sostanza nella pratica clinica.

La posologia dell'idralazina è di cg 25-100 o anche piú nelle 24 ore, venendo sovente la sostanza adoperata in associazione con la reserpina o con i clorotiazinici e rappresentando questa associazione uno dei mezzi terapeutici piú largamente usati nel trattamento dell'ipertensione (v. pag. 620). La via di somministrazione è sempre quella orale e il trattamento può essere proseguito anche per anni.

Tiocianato (o solfocianuro o rodanato) di potassio. — L'azione ipotensiva del *tiocianato di potassio*, modesta e soprattutto incostante (sarebbe presente solo nella metà dei casi), si estrinseca attraverso meccanismi non ancora chiari, ma che sarebbero, da una parte, quello di provocare il rilasciamento della muscolatura vasale attraverso la sua sensibilizzazione agli ioni K⁺ (così come fa il veratro) e, dall'altra, quello di provocare una diminuzione della viscosità del sangue.

Il trattamento viene di solito iniziato con g 0.30-0.40 tre volte al giorno, aumentando progressivamente le dosi, fino anche a raggiungere i g 2-3 al giorno, finché non si osserva una diminuzione della pressione arteriosa; allora si continua con la dose di g 0.40-0.50 al giorno; che, in genere, è quella ottimale per la terapia di mantenimento.

RODANCA *S.I.A.M.* e IPOTENSILE *Zef* — Entrambi gtt. 20% (1 cc = cg 20).
 RUCIANIL RAUWOLFIA *Del Saz - Filippini* — Compr. mg 25 rodanato potassio + mg 8 rutina + mg 5 vit. PP + mg 3 alcaloidi totali rauwolfia.

Diuretici clorotiazinici

I *diuretici clorotiazinici*, soprattutto se associati con altri ipotensivi, quali la reserpina o l'idralazina, dimostrano una buona azione ipotensiva e sono attualmente tra i farmaci più usati nel trattamento dell'ipertensione.

Il meccanismo della loro azione ipotensiva non è ancora del tutto chiarito, ma esso consterebbe dei due seguenti fenomeni: in un primo tempo sarebbe dovuto alla deplezione di acqua e di sali che i diuretici provocano, con la conseguente relativa ipovolemia; in un secondo tempo, dato che lo stato ipovolemico viene a cessare, sarebbe dovuto alla disimbibizione delle pareti delle arteriole, che nel contempo si è instaurata, con riduzione dello spessore di queste pareti e quindi con aumento del calibro delle arteriole. Questo secondo meccanismo, che combatte proprio il fenomeno patogenetico fondamentale dell'ipertensione (la riduzione del calibro arteriolare), sarebbe il meccanismo ipotensivo più importante e duraturo dei clorotiazinici.

I clorotiazinici si adoperano attualmente in larga misura nella terapia dell'ipertensione arteriosa essenziale, quasi sempre associati con la rauwolfia, o con qualche suo alcaloide, venendo sovente aggiunta a questa associazione anche la diidroftalazina.

Le dosi dei diuretici clorotiazinici, quando questi vengono adoperati nella terapia dell'ipertensione arteriosa, sono notevol-

mente minori di quelle di quando essi sono adoperati come diuretici; onde non si deve temere l'insorgenza di un'acidosi e non si deve pertanto interromperne periodicamente la somministrazione (la quale, al contrario, può essere prolungata indefinitivamente) né è necessario somministrare, insieme con essi, un supplemento di K, perché non si ha deplezione di questo elemento nell'organismo (comunque, la somministrazione di K può essere sempre utile e in molti preparati del commercio sono aggiunti sali di K).

Altri farmaci: iodio, estratti d'organo, aglio, olivo, vischio, tocoferilchinone

Iodio. — Lo *iodio*, usatissimo in passato nella terapia dell'i.a.e., continua ancora ad esserlo, nonostante che non si sappia con precisione (come del resto avviene nelle tante altre indicazioni terapeutiche dello iodio) quale ne sia il meccanismo d'azione. Un'ipotesi è quella che lo iodio abbia la proprietà di aumentare la dispersione dei colloidi plasmatici (a causa della sua azione disinibente su di essi) e, di conseguenza, di fare diminuire alquanto la viscosità del sangue. Inoltre lo iodio può essere utile nell'i.a.e. in quanto avrebbe la proprietà di abbassare il tasso del colesterolo nel sangue (v. pag. 640) e perciò, qualora si ritenga che l'ipercolesterolemia abbia importanza nella patogenesi dell'arteriosclerosi, avrebbe azione preventiva contro quest'ultima malattia, alla quale, come è noto, sono maggiormente predisposti i soggetti ipertesi che quelli normotesi. In genere, peraltro, la diminuzione pressoria che si ottiene con lo iodio è lieve e non di rado del tutto assente.

Per quanto riguarda le modalità della terapia iodica, lo iodio può venire somministrato sotto forma di iodio elementare, di ioduri alcalini e di composti organici di iodio (comprese le iodoproteine).

Lo iodio e gli ioduri alcalini vengono adoperati sotto forma di soluzioni iodio-iodurate, formate dell'associazione di iodio

elementare con ioduro di K (che ha il vantaggio su quello di Na di non essere deliquescente), che possono essere somministrati per via orale o per via i.m.. In entrambi i casi il solvente è l'acqua, cui, nel caso delle soluzioni per somministrazione orale, può essere aggiunto alcool o tannino, e, nel caso delle soluzioni per somministrazione i.m., guaiacolo, il quale aumenterebbe la tolleranza locale allo iodio.

La terapia iodica deve essere protratta a lungo e condotta con dosi cospicue.

Estratti d'organo. — Dal punto di vista chimico gli *estratti d'organo ad azione ipotensiva* sono costituiti fundamentalmente da *nucleosidi* (glucide + base purinica o pirimidinica) e dai loro *corrispondenti esteri fosforici*, o *nucleotidi*, fra i quali ha particolare importanza il nucleoside *adenosina*, formato dall'unione della base purinica adenina con il ribosio, il cui estere monofosforico prende il nome di *acido adenilico* o *acido adenosin-monofosforico* (v. anche pag. 561). Il meccanismo d'azione degli estratti d'organo, pur non essendo noto con precisione, si esplicherebbe in parte attraverso un'azione neurotrofa parasimpaticotonica, in parte attraverso un'azione diretta sulla muscolatura vasale, con vasodilatazione soprattutto nei distretti coronarico, cutaneo e dei muscoli scheletrici. A causa della loro azione vasodilatatrice, gli estratti d'organo, oltre che nell'ipertensione arteriosa, vengono usati anche nelle arteriopatie periferiche, sia funzionali che organiche, ed anzi, a questo proposito, ricordiamo che si è supposta l'esistenza di un « ormone circolatorio », che di volta in volta si è creduto di identificare con varie sostanze estratte da organi (pancreas, muscoli striati, pareti vasali, linfoghiandole, timo, ecc.), o isolate dalle urine, nelle quali sono giunte, per essere eliminate, dopo essere state riversate nel sangue dagli organi produttori.

L'azione ipotensiva degli estratti d'organo è scarsa e talora dubbia, onde anche il loro impiego clinico è limitato, venendo più che altro adoperati quando all'ipertensione concomitano disturbi vascolari periferici.

- ANGIOXYL *Maestretti* (estr. pancreas desinsulinizzato) — ff i.m. cc 2; flac. iniett. multidose; var. ANGIOXYL *RAUWOLFIA*: compr. e ff i.m..
- PADUTIN *Bayer* («ormone circolatorio» o callicreina) — Compr. 10 U.; ff 10 U.; var. P. *DEPOT*: ff i.m. 40 U.
- SEDRENA *Winthrop* (estr. pancreas desinsulinizzato) — ff i.m. 10 U.
- EMBRAN *Berna* (estr. muscolo e vasi) — Flac. gtt. cc 20; ff i.m.
- BATEN *Ellem* (estr. intima aorta e polmonare) — Flac. gtt. cc 30; ff i.m.

Vischio, Olivo, Aglio. — Le bacche del *vischio* (*Viscum album*) e le foglie dell'*ulivo* (*Olea europea*) contengono delle droghe (delle quali, peraltro è ignota la costituzione chimica e il meccanismo d'azione) dotate di una discreta azione ipotensiva. Del vischio si adopera l'estratto acquoso o quello fluido alla dose di g 0.5-0.6 piú volte al giorno; dell'*ulivo* si adopera l'estratto fluido (g 3-5 al giorno), quello secco (g 0.4-0.6) o anche il decotto.

Dal bulbo dell'*aglio* (*Allium sativum*) si estrae una droga (formata da un olio essenziale, il quale, a sua volta, è formato da alcuni disolfuri alchilici), che dimostra anch'essa una certa azione ipotensiva, nonché balsamica delle vie respiratorie. Si adopera la tintura alcoolica di aglio 1:5 alla dose di 15-30 gocce piú volte al giorno.

Sia il vischio che l'olivo che l'aglio sono contenuti, in associazione con altri farmaci, in alcuni preparati del commercio ad azione ipotensiva (v. pag. 620).

Tocoferil-chinone. — Il *tocoferilchinone*, che dal punto di vista chimico è un congenere della vit. E, ma che dal punto di vista biologico ne è un antagonista (onde è controindicato nella gravidanza), possiede una modesta azione ipotensiva che si estrinseca attraverso un meccanismo nel quale sarebbe implicata una inibizione del surrene. Il tocoferil-chinone si somministra alla dose giornaliera di mg 200-300 per un primo periodo di circa 10 giorni e poi a quella di mg 100 per altri 10 giorni circa; si fa poi un periodo di riposo di 10 giorni, dopo di che si riprende il ciclo, che può essere continuato anche per vari mesi.

TOCOPRESSINA Ripari — Confetti mg 100 tocoferilchinone.

Terapia collaterale

La *terapia collaterale* dell'ipertensione arteriosa è diretta soprattutto a combattere due manifestazioni morbose che possono aversi frequentemente in questa malattia: l'aumentata fragilità vasale, la piú facile insorgenza dell'arteriosclerosi.

Contro l'aumentata fragilità vasale si possono somministrare tutti i farmaci vasoprotettivi descritti a proposito delle malattie emorragiche (v. Fasc. 6), fra cui soprattutto la *vit. C* e il complesso dei *bioflavanoidi*, tenendo presente che in molti dei preparati del commercio ad azione ipotensiva questi farmaci sono già contenuti.

Per prevenire l'arteriosclerosi (la cui insorgenza, come è noto, è favorita dalla presenza dell'ipertensione, essendo anzi quest'ultima, secondo quanto attualmente si ritiene, addirittura responsabile di un particolare tipo di arteriosclerosi: la c.d. «arterioiperplasia») si possono somministrare tutti quei medicamenti che si adoperano nella terapia dell'arteriosclerosi stessa e che sono ampiamente descritti a pag. 629 e segg..

Nella terapia collaterale dell'ipertensione possiamo includere anche la *terapia termale*, la quale, se considerata come terapia idropinica, non ha alcuna importanza (a meno ché non si voglia considerare come terapia collaterale dell'ipertensione la terapia idropinica di altri disturbi contemporaneamente presenti: stipsi, stati pletorici, disepatismo, ecc.), mentre può essere utile come terapia termale esterna sotto forma di bagni carbonici gassati o sulfureo-carbonici.

Dietoterapia e regime di vita

Per le *misure dietetiche* da adottarsi nell'ipertensione, comprese quelle che avrebbero anche un vero e proprio valore curativo, si rimanda a pag. 140 dl Fasc. 1.

Per quanto riguarda il *regime di vita* che devono seguire gli ipertesi, è noto che basta il solo riposo in letto perché si verifichi, di solito, una diminuzione pressoria anche notevole; questa, peraltro, è solo transitoria, dato che la pressione ritorna ben presto ai valori precedenti allorché il paziente riprende la sua vita attiva. È perciò consigliabile che l'iperteso conduca una vita di attività fisica e psico-emotiva il più possibilmente ridotta.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica dell'ipertensione arteriosa, a differenza che in altri Paesi, ha sempre avuto scarsa diffusione da noi, dove viene più che altro considerata un tentativo terapeutico estremo in casi particolari. I risultati che si ottengono con la terapia chirurgica dell'ipertensione non sono migliori di quelli che si ottengono con la terapia medica e non vanno dimenticati i rischi che sono legati all'esecuzione degli interventi chirurgici e soprattutto l'evenienza che, in seguito ad essi, venga a mancare o ad essere seriamente compromessa la regolazione nervosa del tono vasale, con la comparsa di crisi ipotensive anche gravi nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo.

I mezzi terapeutici chirurgici dell'ipertensione arteriosa si possono distinguere in interventi sul simpatico e in interventi sul surrene.

Gli *interventi sul simpatico* si prefiggono lo scopo di abolire o diminuire il tono di questo sistema, dal che consegue vasodilatazione ed ipotensione. Essi consistono nell'ectomia di varie sezioni del simpatico, oppure nella loro novocainizzazione. I principali interventi sul simpatico sono i seguenti: 1) operazione di *Pende*: simpaticectomia sopradiaframmatica sinistra; 2) operazione di *Max Peet*: splancnicectomia bilaterale per via sopradiaframmatica, associando eventualmente la ganglionectomia dal 6° al 12° ganglio toracico (o al 1° lombare); 3) operazione di *Smithwick*: resezione estesa per via trans-diaframmatica dal 9° ganglio toracico al 2° lombare e resezione del grande

splanchnico dalla 5^a radice toracica; 4) operazione di *Malan-White*: resezione totale della 12^a costa e parziale della 7^a con asportazione dei gangli 1° e 2° lombare e di quelli compresi fra il 12° e il 1° toracico e del grande splanchnico corrispondente ai gangli asportati.

Gli interventi sul surrene possono essere diretti: surrenectomia unilaterale parziale o totale, bilaterale parziale; o indiretti: vari tipi di enervazione, legatura dei peduncoli arteriosi, legatura venosa. Gli interventi diretti vengono eseguiti solo eccezionalmente, quelli indiretti vengono di solito associati alla simpaticectomia.

* * *

Preparati del commercio ad azione ipotensiva formati da vari componenti.

ADEFAN ESIDREX K Ciba — Compr. mg 0,1 reserpina + mg 10 diidrotalazina + mg 10 diidroclorotiazide + mg 600 KCl.

IPOGEN *Gentili* — Compr. mg 20 diidrotalazina + mg 100 alcaloidi totali rauwolfia + mg 100 clorotiazide.

RAUTRAUX 4 *Squibb* — Compr. mg 50 polv. rauwolfia + mg 4 benzidroflumetazide + mg 400 KCl.

RAUNOVA PLUS *Zambeletti* — Compr. carbetossisiringoilreserpato + idroclorotiazide; il RAUNOVA è formato dal solo primo composto.

MODENOL *Böhringer* — Compr. aa mg 0.07 reserpina e rescinnamina + mg 3.3 tiobutazide + mg 300 KCl.

MEFURINA IPOTENSIVA *Chinoin* — Compr. mg 0.25 reserpina + mg 20 chellina + mg 10 fenobarbital.

SIRINGINA *Inverni Della Befja* — Compr. mg 1 carbetossisiringoilreserpato metile.

IPOCLORURIL *Farmacosmici* — Compr. mg 250 clorotiazide + mg 0.15 reserpina.

RESCINAZIDE *Pharma* — Compr. mg 0.15 rescinnamina + mg 25 idroclorotiazide.

RAUCOMPLEX *Roberts* — Compr. mg 40 dietilmetilaminoetil-teofillina + mg 100 esanicotinato inositolo + mg 5 luminal + mg 0.5 rauwolfia totale + mg 0.05 reserpina + mg 0.1 rescinnamina + mg 1.25 raubasina.

DEFLEX *O.T.I.* — Compr. mg 0.5 carbetossisiringoilreserpato + mg 25 idroclorotiazide.

MEPRATE *Fism* — Compr. mg 200 meprobamato + mg 150 eufillina + mg 0.5 rauwolfia totale alcaloidi.

ELASTINA *Borromeo* — Compr. vischio + cascara + rabarbaro.

IPOTENSIONE ARTERIOSA

L'ipotensione arteriosa può essere *secondaria* a processi morbosi di varia natura, dei quali rappresenta solo un sintomo: m. di Addison, m. di Simmonds, alcune cardiopatie scompensate, shock e collasso, talvolta stati di accentuato defedamento generale; oppure può essere *primitiva*, venendo in tal caso denominata ipotensione costituzionale o essenziale.

La terapia dell'*ipertensione arteriosa secondaria* si identifica con la terapia della malattia di cui essa rappresenta un sintomo, alla quale, peraltro, possono venire associati anche i farmaci fisiopatologici e sintomatici dell'ipertensione arteriosa costituzionale.

La terapia dell'*ipotensione arteriosa costituzionale* è in parte fisiopatologica e in parte puramente sintomatica, non esistendo una vera e propria terapia causale. I farmaci ad azione fisiopatologica sono rappresentati fundamentalmente, in base alla ipotesi dell'esistenza di un fattore ipocorticosurrenalico nella patogenesi della malattia, dagli *ormoni corticosurrenali* e dai loro derivati, fra i quali il piú largamente usato è l'*acetato di desossicorticosterone*, pur essendo preferibile usare gli *estratti totali di corticosurrene*. Il dosaggio è variabile da caso a caso, ma in linea generale è di mg 2-10 al dí per il Doca e di 8-20 Unità Corticodinamiche per gli estratti totali. Il cortisone e l'aldosterone non hanno un'azione ipertensiva utilizzabile terapeuticamente.

Un gruppo di farmaci abbastanza usati nell'ipertensione arteriosa sono i tonici nervini e muscolari, che sono soprattutto indicati nei casi che si accompagnano a un evidente grado di astenia neuromuscolare o di defedamento organico. Essi comprendono la *stricnina* (mg 1 di nitrato stricnina 2-4 volte al giorno per os, oppure 1-2 ff i.m. da mg 1), il *fosforo*, l'*arsenico*, il *formiato di tetraetilammonio*, ecc.. Anche gli *analettici cardiaci* (v. pag. 525) sono usati piuttosto diffusamente, soprattutto contro alcune complicanze dell'ipotensione arteriosa (ad es. la lipotimia).

I farmaci ad azione puramente sintomatica, che sono quelli piú comunemente e piú largamente usati nella terapia dell'ipertensione arteriosa, sono i *vasocostrittori periferici*, rappresentati, come è noto, dai *simpaticotonici* (v. pag. 378 del Fasc. 2).

Fra di essi i piú adoperati nella terapia dell'ipertensione essenziale sono la *foledrina* (Veritol Knoll), l'*ossiefedrina* (Carnigen Hoechst), la *sinefrina* (Sympatol Böhringer, Micoren perle Geigy), la *norsinefrina* (Norden Pilati), la *norfenilefrina* (Normetolo Selvi), la *feniletefrina* (Effortil Böhringer), la *me-fentermina* (Wyamina Wyeth), l'*aramina* (Levicor Bisonindustria). Generalmente questi farmaci si somministrano per via orale essendo la loro somministrazione i.m. o e.v. riservata non piú ai casi di ipotensione costituzionale, ma a quelli di collasso (v. terapia dello shock). Gli altri farmaci appartenenti al gruppo dei simpaticotonici non si adoperano nella terapia dell'ipertensione arteriosa, alcuni (come l'adrenalina e la noradrenalina) perché dotati di azione troppo fugace, oltre che troppo intensa per il fine che si vuole raggiungere, altri (come l'efedrina e l'amfetamina e simili) perché dotati, oltre che dell'azione ipertensiva, anche di altre azioni, come quella psicoeccitante e anoressizzante, che non sono richieste nell'affezione morbosa in parola.

ARTERIOSCLEROSI

Premessa. — Una breve sintesi di quanto fino ad ora si conosce sulla patogenesi dell'arteriosclerosi è necessaria, per potere valutare e comprendere appieno la terapia attuale di questa affezione morbosa, pur tenendo presente che le teorie e le conoscenze che si hanno al riguardo sono tuttora in evoluzione e suscettibili di essere modificate o respinte, e, con esse, di conseguenza, anche le modalità terapeutiche. Ma, prima ancora di questo, sono necessarie alcune precisazioni di natura terminologica.

Con il termine di *arteriosclerosi* in senso lato si intende l'*ispessimento e l'indurimento della parete delle arterie, associati a diminuita o abolita elasticità di queste*. Nell'ambito di questa definizione, troppo generica, sono stati distinti dei quadri piú definiti: con il termine di *arterioiperplasia* si indica il processo di proliferazione della parete delle arterie minori, quasi sempre secondario ad ipertensione di lunga durata (si parla, perciò, anche di *arterioiperplasia ipertensiva*); con quello di *arteriofibrosi senile* o *arteriosclerosi senile* o *arteriopresbiosclerosi* (che è l'arteriosclerosi nel senso comune della parola) si indica il processo di connettivizzazione della media delle arterie di ogni calibro, con distruzione dell'elastica, ialinosi e deposizione di calcio, dovuto all'usura e alla senescenza in sé stesse del tessuto vasale; con il termine di *aterosclerosi* o *scleroaterosi* o *ateromasia* si indica il processo degenerativo-proliferativo che colpisce l'intima delle grandi arterie, del quale la piú tipica espressione è la *chiazza ateromatosa*. Oltre a queste, sono state fatte anche altre distinzioni e individuati altri aspetti del processo arteriosclerotico. Fra questi ricordiamo la *sclerosi di Mönckeberg*, o *mediocalcinosi* delle arterie degli arti inferiori, che costituisce un capitolo a sé fra le arteriopatie degenerative, e le *sclerosi arteriose secondarie* a processi infiammatori.

Ma nella pratica clinica non si tiene generalmente conto di tutte queste distinzioni e si parla abitualmente di **arteriosclerosi**

in senso lato in ogni caso e anche noi ci atterremo a questa regola. Dal punto di vista terapeutico si deve però dire che, essendo le alterazioni ematochimiche — che sono quelle contro le quali si può piú efficacemente agire dal punto di vista terapeutico — piú evidenti nella forma di scleroaterosi pr. detta, è quest'ultima la forma di arteriosclerosi nella quale le misure terapeutiche hanno, o almeno teoricamente dovrebbero avere, la maggiore efficacia.

Nella *patogenesi dell'arteriosclerosi* vanno considerati *due fattori fondamentali*: da una parte le *alterazioni a carico del plasma sanguigno*, dall'altra *quelle a carico della parete vasale*.

Le alterazioni del plasma danno luogo ad un quadro che, anche se non costante in tutti i casi di arteriosclerosi, si considera caratteristico di questa malattia. Ma, a parte la costanza, quello che deve essere sottolineato è che la presenza di queste alterazioni non significa che esse siano la « causa » dell'arteriosclerosi, ma solo che esse sono degli « indici », delle « spie » che indicano la probabile esistenza della malattia. In altre parole, se nell'arteriosclerosi c'è un aumento del colesterolo o delle β -lipoproteine non si può per questo affermare che l'aumento del colesterolo o quello delle β -lipoproteine siano la causa dell'arteriosclerosi, ma si può solo dire che questi aumenti significano che con tutta verosimiglianza si è instaurato o si sta instaurando una arteriosclerosi (senza peraltro volere escludere, con questo, che le suddette alterazioni siano proprio esse, eventualmente in associazione con altre, la causa dell'arteriosclerosi). Comunque, prescindendo dal valore che le alterazioni ematochimiche presenti nell'arteriosclerosi hanno nell'etiopatogenesi di questa malattia, per il fatto stesso che esse sono presenti e suscettibili di essere combattute, ne consegue che la terapia dell'arteriosclerosi sarà rivolta contro di esse.

Le alterazioni plasmatiche presenti nell'arteriosclerosi riguardano i protidi e i lipidi. Come è noto i lipidi sono contenuti nel plasma non liberi, ma veicolati da un supporto proteico (che è rappresentato dalle albumine, ma soprattutto dalle globuline), il quale serve a renderli piú solubili. Il complesso proteina + lipide prende il nome di *lipoproteina* e il legame fra

proteina e lipide, chimicamente non definito, prende il nome generico di « cenapsi ».

Sottoposte all'analisi elettroforetica per studiare il comportamento e poterlo confrontare con quello delle proteine libere (albumine e globuline), si è visto che una prima parte delle lipoproteine migra piú o meno allo stesso modo delle albumine e delle α -1.globuline: questa parte sono le α -lipoproteine, rappresentanti circa il 30% delle lipoproteine totali, costituite da molecole di peso molecolare di circa 200.000, ricche di fosfolipidi, povere di grassi neutri e contenenti circa $\frac{1}{4}$ del colesterolo plasmatico, prevalentemente in forma esterificata; una seconda parte migra press'a poco come le β - e le γ -globuline: questa parte sono le β -lipoproteine, rappresentanti circa il 70% delle lipoproteine totali, costituite da molecole di peso molecolare intorno a 1.300.000, relativamente povere di fosfolipidi, ma ricche di grassi neutri e soprattutto di colesterolo, contenuto in esse nella quantità di circa i $\frac{3}{4}$ del totale, prevalentemente in forma libera (nelle β -lipoproteine si distinguono, a loro volta, una frazione β -rapida e una frazione β -lenta, le quali, peraltro, hanno scarsa importanza ai fini pratici).

In condizioni normali il rapporto β/α -lipoproteine è di 2,5, al massimo 3. Nell'arteriosclerosi si ha un aumento della β -lipoproteine e una diminuzione delle α -lipoproteine, talché il rapporto β/α -lipoproteine diviene superiore a 3. Se ne è dedotto che le β -lipoproteine sono provviste di un potere aterogenetico e lo si è messo in rapporto, come diremo anche fra poco, con il loro elevato contenuto in colesterolo, per di piú non esterificato.

Ma le lipoproteine (o, meglio, le sole β -lipoproteine, dato che le α -lipoproteine sono troppo poco dense per essere sottoposte a questo studio), oltre che all'indagine elettroforetica, sono state sottoposte ad un altro metodo di studio, basato sul loro modo di disporsi, o, come suol dirsi, di « flottare », quando vengano sottoposte ad ultracentrifugazione in mezzo denso. Il modo di flottazione è espresso in *Unità Svedberg*, o *Unità Sf (Svedberg flottation)*, o Unità di galleggiamento in centrifuga di Svedberg, ed esso dipende dal grado di densità del-

le varie lipoproteine. Sono state cosí distinte *varie classi di lipoproteine, basate sulle Unità Sf che le caratterizzano.*

In condizioni normali la grande maggioranza delle molecole β -lipoproteine è relativamente piccola, essendo quasi tutte contenute nella classe Sf 2-6. Dopo i pasti, specie se ricchi di grassi, compaiono nel plasma complessi lipoproteici macromolecolari (*chilomicroni*), che hanno la proprietà di intorbidarlo (c.d. « plasma lattescente » o « opalescente ») e che sono caratterizzati da un'elevatissima classe Sf; ma nel giro di poche ore quasi tutte queste macromolecole vengono scisse nelle molecole della classe Sf 2-6, avvenendo la scissione ad opera di un enzima, denominato *lipasi lipo-proteica* o « clearing factor » (*fattore chiarificante*), il quale si troverebbe nei tessuti allo stato di apoenzima inattivo e verrebbe trasformato nell'oloenzima attivo ad opera dell'eparina e forse di altre sostanze chimicamente simili ad essa, che ne rappresenterebbero il coenzima.

Nell'arteriosclerosi si hanno, nei riguardi della flottazione, due alterazioni caratteristiche delle lipoproteine. La prima e forse piú importante alterazione è quella di un *cospicuo aumento della classe Sf 10-20 delle lipoproteine e sovente anche della classe 20-100*, alle quali, pertanto, si è attribuito un elevato potere aterogenetico. L'altra alterazione è che *la trasformazione dei chilomicroni alimentari avviene con una lentezza molto maggiore che in condizioni normali*, forse per una deficienza della lipasi-lipoproteica. Questa seconda alterazione ha anch'essa un'importanza notevole, perché, se è vero che i chilomicroni non hanno in sé stessi potere aterogenetico, come quello che viene attribuito alle lipoproteine della classe Sf 10-20, tuttavia essi, per il fatto stesso della loro maggiore grandezza e del minore peso specifico, tendono a lasciare la corrente assiale del sangue e a migrare verso la parte marginale del torrente ematico; onde sono facilmente sottoposti a depositarsi sull'intima vasale, dando cosí luogo al primo inizio del processo ateromatoso.

La *colesterolemia*, in condizioni normali, è di circa mg 180% con variazioni fra mg 150 e mg 220 e con tendenza ad aumentare con l'età. Circa il 60% del colesterolo totale è in

forma esterificata, combinandosi il suo ossidrile alcoolico con il carbossile degli acidi grassi. Nell'arteriosclerosi la colesterolemia sale, di solito, oltre il valore massimo di mg 220 ed aumenta la frazione non esterificata, o libera, del colesterolo. Se ne è concluso che il colesterolo, e soprattutto la sua forma libera, è dotato di potere aterogenico.

Nell'arteriosclerosi, dunque, c'è un contemporaneo aumento del tasso del colesterolo e di quello delle β -lipoproteine (queste ultime, infatti, sono particolarmente ricche del primo), mentre diminuiscono insieme la α -lipoproteine e i fosfatidi di cui queste ultime sono ricche. Il rapporto *colesterolo/fosfatidi*, che in condizioni normali è inferiore a 0.84, nell'arteriosclerosi supera questo valore fino a raggiungere l'unità e ad oltrepassarla.

Gli *acidi grassi non esterificati* o *N.E.F.A.* (non esterified fatty acids), che per la loro maggior parte prendono origine dalla scissione dei trigliceridi e che, tra l'altro, sono la maggior fonte di energia di immediata utilizzazione di cui dispone il miocardio, si legano alle albumine e, quando queste sono saturate, alle α - e β -lipoproteine, provocandone una maggiore mobilità elettroforetica e una maggiore metabolizzazione. Essendo noto che uno dei fattori nei quali si fa risiedere il potere aterogenico delle β -lipoproteine è la loro scarsa mobilità, si comprende l'utilità dei NEFA.

Oltre ai fattori umorali ora descritti, sono certamente implicati, nell'etiopatogenesi dell'arteriosclerosi, anche dei *fattori tessutali*, consistenti in alterazioni qualitative e quantitative degli enzimi che si trovano nella parte vasale, a causa delle quali verrebbe consentito, o per lo meno favorito, l'instaurarsi di alcuni processi morbosi tipici dell'arteriosclerosi (accumulo di lipofagi, sclerosi iniziale, forse modificazioni dei mucopolisaccaridi di cui è ricchissima l'intima vasale, ecc.). Peraltro, dal punto di vista terapeutico, non è per ora possibile prendere alcuna misura contro le alterazioni enzimatiche tessutali dell'arteriosclerosi, se non altro per il fatto che esse non si conoscono ancora con precisione.

La terapia attuale dell'arteriosclerosi è rivolta a prevenire e a combattere le alterazioni umorali che abbiamo poc'anzi de-

scritte e che così frequentemente si repertano in essa, e ciò prescindendo da quale che sia la loro reale importanza nel determinare la malattia, ma semplicemente in base al fatto che sono deviazioni dalla norma. Questo scopo, che è insieme preventivo e curativo, si ottiene con mezzi dietetici e con mezzi medicamentosi.

Ma, per quanto riguarda la terapia preventiva, oltre a questi mezzi, ne esiste anche un altro che, secondo noi, è della massima importanza, convinti come siamo che l'insorgenza dell'arteriosclerosi, a parte quella che sia l'importanza e l'influenza dei fattori esterni e il significato delle alterazioni con cui si manifesta o cui si accompagna, è fundamentalmente legata a un fattore genico ereditario. Riteniamo che la predisposizione e la stessa insorgenza dell'arteriosclerosi siano legate ad un gene o ad un gruppo di geni, trasmissibile ereditariamente; questo substrato genico è coadiuvato certamente da influenze esterne, ma senza la presenza di esso è difficile che l'arteriosclerosi si manifesti. Secondo noi l'arteriosclerosi — così come tante altre malattie, quali l'ipertensione arteriosa, l'asma bronchiale e le altre malattie allergiche, le vene varicose, ecc., per non dire poi di quelle malattie di cui già da lungo tempo è riconosciuta l'ereditarietà — appartiene al novero delle malattie attualmente dette « da patologia molecolare », cioè sostenute da alterazioni nella molecola di particolari geni. È evidente che, considerando sotto questo aspetto l'etiologia dell'arteriosclerosi, l'unica terapia preventiva della malattia è quella basata su misure eugenetiche.

TERAPIA DIETETICA

Prescindendo dalla disparità di opinioni passate e presenti, è certo che un'alimentazione ricca di lipidi e soprattutto di colesterolo favorisce la comparsa dell'arteriosclerosi; onde è necessario eliminare quanto più è possibile i lipidi e il colesterolo dalla dieta. A pag. 129 del Fasc. I nella tabella II è riportato il contenuto in colesterolo degli alimenti più comuni. Qui, a

scopo pratico, ricordiamo che devono essere evitati i seguenti cibi: burro, grassi animali, tuorlo d'uovo, latte e suoi derivati sotto ogni forma, compresi gli altri cibi che li contengono (dolci, gelati, torrone, ecc.), cioccolato, cervello, animelle, rognoni, fegato, carne suina e carni grasse in genere, pesci grassi (anguille, cefali, ecc.).

Deve essere consigliata un'alimentazione a base di carni magre vaccine o di animali da cortile (escluse le oche e le anatre), di pesci magri, di farinacei, di verdure e di ortaggi, di frutta fresca o marmellata di frutta. È consentito l'uso di vino ai pasti, mentre è da sconsigliare l'uso eccessivo di caffè e il fumo.

TERAPIA MEDICAMENTOSA

La terapia medicamentosa dell'arteriosclerosi verrà descritta secondo il seguente schema:

Terapia decolesterolizzante

Farmaci che ostacolano l'assorbimento intestinale del colesterolo:

Sitosteroli (Anticolesterol *Falorni*)

Farmaci che ostacolano la sintesi endogena del colesterolo:

Acido feniletilacetico e derivati (*Fealina Italseber*, *Katacol I.B.I.*, *Liosol Maggioni*, *Diascleril S.I.R.*, *Desenovis Vister*, *Katalipid I.B.I.*, ecc.)

(*Triparanolo*)

Estrogeni « inibiti » (*Colesterel Ravizza*) e estrogeni coniugati (*Premarin Ayerst*)

Farmaci che favoriscono il catabolismo e l'eliminazione del colesterolo:

Coleretici

Acidi grassi poliinsaturi (*Liporeg Robin*, *Lenic Calosi*, *Arteros Crinos*, *Lipostabil Nattermann*, *Acolestan Ifisa*)

Polisorbato 80 (*Monichol Ives Spemsa*), estere isoamilovalerianico (*Luosterol Bouty*)

Acido nicotinico, acido piridil-acetico (*Lioxone Lepetit*, *Minedil Formenti*)

Iodio, tiroxina

Terapia chiarificante

Eparina

Eparinoidi semisintetici (Thrombocid e Fibrase *Fism*)Eparinoidi estrattivi (Dodemucil *Erba*, Ateroid *Crinos*, Eparilene *Tosi*, Enoclar *Farmochimica Ital.*)

Frazione chiarificante solfato protamina (Solvosterol)

*Terapia anticoagulante e vasoprotettiva**Medicamenti vari: iodio, ormoni, vitamine*

Terapia decolesterolizzante

Con il termine di farmaci decolesterolizzanti si intendono quei farmaci che hanno la proprietà di provocare un abbassamento della colesterolemia. A questo proposito bisogna tenere presente che, nel determinismo del tasso colesterolemico, è molto più importante la quota di colesterolo prodotta per sintesi endogena nell'organismo che quella che viene introdotta dall'esterno con gli alimenti (si ritiene che la prima quota rappresenti l'85-95% del colesterolo totale e la seconda solo la restante parte). Ne consegue che se si vuole abbassare il tasso ematico del colesterolo è molto più importante cercare di inibirne la sintesi endogena che non l'introduzione dall'esterno con gli alimenti. Comunque, la terapia decolesterolizzante è formata sia da farmaci che ostacolano l'assorbimento intestinale del colesterolo, sia da farmaci che ne favoriscono l'eliminazione, sia da farmaci che ne inibiscono la sintesi endogena.

Farmaci che ostacolano l'assorbimento intestinale del colesterolo

Gli unici farmaci di questo gruppo sono i sitosteroli (che, insieme con i stigmasteroli, gli ergosteroli e i fungisteroli, costituiscono il gruppo degli steroli vegetali, o fitosteroli), i quali ostacolerebbero l'assorbimento intestinale del colesterolo attraverso un meccanismo ancora non ben chiaro, consistente o nel-

la formazione con il colesterolo di una miscela cristallizzata non assorbibile, o in una vera e propria azione competitiva con il colesterolo stesso. Secondo altri i sitosteroli interferirebbero non solo sull'assorbimento del colesterolo, ma anche sul suo catabolismo, accelerandolo.

L'abbassamento della colesterolemia che si ottiene con i sitosteroli è modesto, e poiché questi ultimi presentano anche l'inconveniente di un sapore sgradevole, nonché quello di provocare sovente, dovendo essere assunti a dosi elevate (g 6-15 al giorno), disturbi gastroenterici, ne consegue che il loro uso in clinica è limitato.

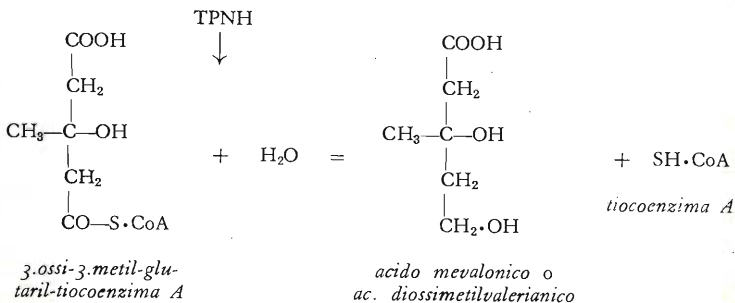
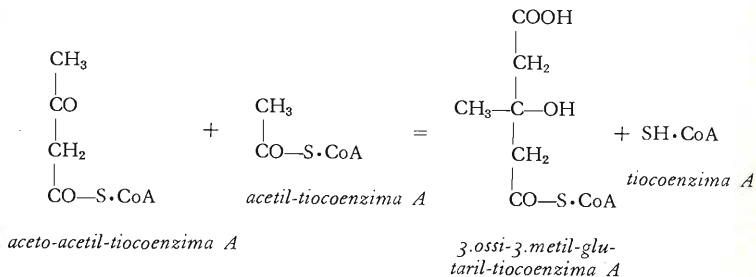
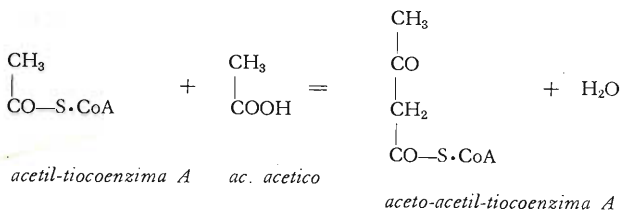
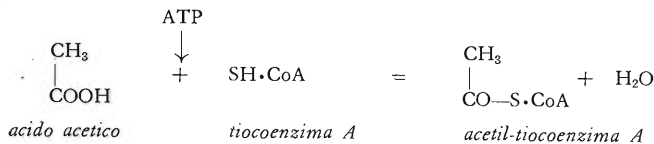
ANTICOLESTEROL *Falorni* — Flac. emuls. 20% β .sitosterolo e diidro - β .sitosterolo; compr. mg 240.

Farmaci che ostacolano la sintesi endogena del colesterolo

Poiché la sintesi del colesterolo (come spiegheremo fra poco) parte da composti estremamente semplici, come l'acido acetico, occorre una lunghissima serie di reazioni per il suo espletamento, ed è da notare che buona parte di queste reazioni è comune anche alla sintesi di composti simili al colesterolo, quali gli ormoni sessuali e quelli surrenalici. Solo nelle ultime tappe le reazioni cominciano a differenziarsi dando luogo o al colesterolo, o gli ormoni sessuali, o a quelli surrenalici.

È evidente che, se una sostanza ostacola le prime tappe di questa serie di reazioni, verrà ostacolata, insieme con quella del colesterolo, anche la sintesi endogena degli ormoni sessuali e surrenali, con i gravi danni all'economia dell'organismo che è facile immaginare. È per questo che si dovrebbero utilizzare in terapia solo gli inibitori della sintesi del colesterolo che agiscono su quella parte della serie di reazioni che è ormai orientata specificamente verso la sintesi del colesterolo.

Nel seguente schema, nel quale abbiamo semplificato al massimo le cose, talora anche un poco arbitrariamente, è riportata le serie di reazioni che dall'acido acetico porta il colesterolo



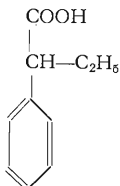
lo. In esso si possono distinguere 4 reazioni fondamentali: nella *prima* l'*acido acetico*, reagendo con il tio-coenzima A, sotto l'azione dell'A.T.P., dà luogo all'*acetil-tio-coenzima A*. Nella *seconda* l'*acetil-tio-coenzima A*, reagendo con un'altra molecola di acido acetico, dà luogo all'*aceto-acetil-tio-coenzima A*. Nella *terza* l'*aceto-acetil-tio-coenzima A*, reagendo con un'altra molecola di acetil-tio-coenzima A, dà luogo al *3.ossi-3.metil-glutaril-tio-coenzima A*. Nella *quarta*, quest'ultimo composto, assumendo acqua sotto l'azione del T.P.N.H. (trifosfopiridin nucleotide), si trasforma in *acido diossi-metil-valerianico* o *acido mevalonico*.

Per condensazione di varie molecole di acido mevalonico e attraverso vari composti intermedi (fra i quali l'*acido fosfomevalonico*, l'*isopentenilpirofosfato*, il *dimetilallilpirofosfato* e il *farneetilpirofosfato*) si giunge alla formazione dello *squalene*, lunga molecola lineare, la quale, ciclizzandosi e ossidandosi, si trasforma nel *lanosterolo*, composto già dotato della struttura ciclo-pentanoperidrofenantrenica, comune a tutti i composti steroidi.

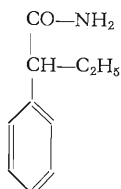
Dal lanosterolo in poi, le reazioni, che fino ad allora erano state le stesse sia per sintesi del colesterolo che per quella degli ormoni, divergono a seconda che ci si orienti verso il colesterolo, o verso gli ormoni sessuali, o verso quelli surrenalici. Per giungere al colesterolo si passa attraverso vari prodotti intermedi, fra i quali il *colestadienolo*, il *colestadienone*, il *zimosterolo* e, infine, il *desmosterolo*, che rappresenta l'immediato precursore del colesterolo.

Tornando agli inibitori della sintesi del colesterolo, recentemente si era riusciti a sintetizzare un composto: il *triparanolo*, dotato della proprietà di bloccare il passaggio fra desmosterolo e colesterolo, passaggio ideale dal punto di vista biologico, essendo l'ultimo nella sintesi del colesterolo. Ma il triparanolo non ha potuto essere introdotto in terapia, perché dotato di effetti secondari dannosi. Si è dovuto ritornare all'acido fenilacetico e ai suoi derivati, già introdotti da vario tempo in terapia, rispetto ai quali il triparanolo, dal punto di vista strettamente biologico, rappresentava un progresso.

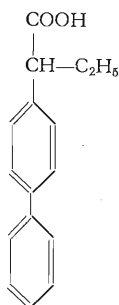
Acido fenilacetico e derivati. — L'acido feniletilacetico e alcuni suoi derivati: *amide difenilacetica*, *acido difeniletilacetico*, *acido difenileсенico*, *difenilmetilcarbinolo benzalbutirramide* (v. qui sotto le formule di struttura di questi composti con accanto i rispettivi preparati del commercio) avrebbero la proprietà di inibire l'attività del coenzima A, comportandosi co-



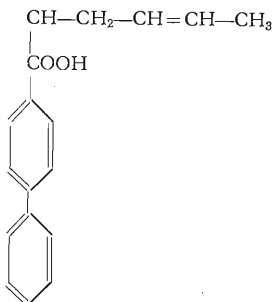
acido feniletilacetico
(e suo sale sodico)
(Fealina Italseber,
Katacol I.B.I.: com-
pr. mg 500)



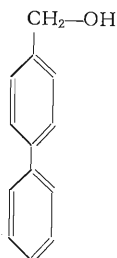
amide difenilacetico
(Vitasterolo Vita:
compr. mg 400)



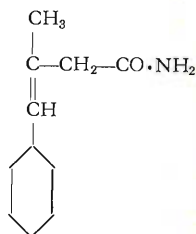
acido difeniletilace-
tico (Liosol Maggio-
ni: compr. mg 50;
var.: L. Complesso
con anticoagulante
e bioflavonoidi)



acido difenileсенico
o difenesenico (De-
senovis Vister: com-
pr. mg 100)



difenilmetilcarbinolo
(Diascleril S.I.R.:
compr. mg 50)



benzalbutirramide
(Katalipid I.B.I.:
compr. mg 125)

me dei competitori dell'acido acetico e bloccando la sintesi del colesterolo proprio al suo primo inizio, cioè nel momento più sfavorevole dal punto di vista biologico, perché, insieme con quella del colesterolo, dovrebbe venire bloccata, in teoria, anche la sintesi di tutti gli altri composti a struttura steroidea. Tuttavia, anche se questa reazione iniziale è bloccata, l'organismo riuscirebbe ugualmente a sintetizzare i composti steroidei servendosi dei prodotti di scissione della molecola degli acidi grassi e passando direttamente alla sintesi dell'acido mevalonico.

In pratica, peraltro, in seguito alla somministrazione dell'acido fenilacetico e dei suoi derivati si verifica, in buona parte dei casi di ipercolesterolemia, un abbassamento del tasso di quest'ultima, pur senza aversi alterazioni della sintesi endogena degli altri composti steroidei dell'organismo.

Estrogeni. — L'uso degli estrogeni nella terapia dell'ipertensione arteriosa si basa sia sul fatto che la loro somministrazione provoca una diminuzione della colesterolemia e una certa normalizzazione del quadro lipoproteico, sia sul fatto che nella donna prima del climaterio l'arteriosclerosi è rarissima.

Allo scopo di evitare l'eventualità di un'azione femminilizzante nell'uomo si adoperano i c.d. « estrogeni inibiti », o « estrogeni non estrogeni », indicandosi con questa espressione alcuni congeneri degli estrogeni, i quali, pur conservando la proprietà di modificare verso la norma l'alterato quadro umorale plasmatico dell'arteriosclerosi, sono privi di azione femminilizzante. Fra essi il più importante è il cloroestrone, che si somministra alla dose di mg 20-30 al giorno, per via orale o i.m. (Colesterel Ravizza: compr. mg 10, ff i.m. mg 20). Ma secondo alcuni studiosi possono essere adoperati, senza timore di azione femminilizzante nell'uomo, anche gli estrogeni veri e propri, sotto forma di estrogeni coniugati (v. il capitolo della Ormonologia Ginecologica), alla dose di mg 1.25-2.50 al giorno per via orale (ad es. Premarin Ayerst).

Peraltro, i risultati che si ottengono con gli estrogeni nell'arteriosclerosi sono modesti e non di rado assenti, onde questi farmaci sono poco usati in questa malattia.

Farmaci che favoriscono l'eliminazione del colesterolo

I farmaci di questo gruppo si possono dividere in quelli (coleretici, polisorbato 80, estere isoamilvalerianico) che favoriscono l'eliminazione del colesterolo come tale senza demolire la sua molecola, e in quelli (acidi grassi polinsaturi, acido nicotico e derivati, tiroxina, iodio) che ne favoriscono il catabolismo, scindendolo in cataboliti facilmente eliminabili. Questa distinzione, peraltro, è piuttosto artificiosa, perché per molti dei composti ricordati non si conosce ancora esattamente quale è il meccanismo dell'azione decolesteralizzante.

Coleretici. — Poiché il naturale emuntorio del colesterolo è la bile, si è pensato subito ai coleretici come ai farmaci più di ogni altro atti ad aumentare l'eliminazione del colesterolo dall'organismo. I coleretici, infatti, aumentando il deflusso della bile dal fegato, aumentano anche la quantità del colesterolo in essa contenuto che viene eliminata nelle 24 ore. I coleretici che si adoperano per provocare una maggiore eliminazione del colesterolo attraverso la bile sono gli stessi che si adoperano nella terapia coleretica delle affezioni epatiche: l'*acido deidrocolico* e il suo sale sodico, che rappresentano i coleretici fisiologici, nonché numerosi composti sintetici: l'*1-fenilpropanolo*, l'*1-fenilpentanolo*, il *trimetossicalcone*, l'*acido ossifenil-cicloesil-butirrico*, l'*acido dicaffeil-chinico* (principio attivo del carciofo), i *derivati tionici*, il *divanillin-cicloesanone*, l'*acido ossifenil-cicloesilbutirrico*, ecc. (per i corrispondenti preparati del commercio si veda il Fasc. dedicato alle Malattie del fegato) e la loro somministrazione segue le stesse modalità di quelle seguite nella terapia coleretica delle disfunzioni epato-biliari.

Contro l'efficacia dei coleretici come farmaci decolesteralizzanti è stata mossa l'obiezione che a neutralizzare la più cospicua eliminazione del colesterolo attraverso la bile interviene un altrettanto più cospicuo assorbimento intestinale del colesterolo stesso. In pratica la terapia coleretica come terapia decolesteralizzante non presenta una particolare efficacia né alcuna superiorità rispetto agli altri mezzi decolesteralizzanti; ha

lo svantaggio, anzi, di avere una durata di azione fugacissima, ritornando i valori colesterolemici al punto di partenza non appena viene sospesa la somministrazione dei coleretici.

Acidi grassi poliinsaturi. — Alcuni acidi grassi con doppi legami nella loro molecola (che, notoriamente vengono denominati *insaturi*, o *poliinsaturi* se il numero dei doppi legami è superiore a 1) avrebbero la proprietà di determinare, quando vengono assunti per via orale, una diminuzione più o meno spiccata del tasso colesterolemico.

Abbiamo ricordato gli acidi grassi insaturi tra i farmaci che favoriscono il catabolismo del colesterolo, perché una delle ipotesi sul loro meccanismo d'azione è quella che gli esteri del colesterolo con gli acidi grassi insaturi sono più facilmente metabolizzabili di quelli con gli acidi grassi saturi; ma, oltre a questa, ci sono altre ipotesi sul loro meccanismo d'azione: che essi ostacolano l'assorbimento intestinale del colesterolo; che essi abbiano un'azione coleretica e perciò, così come i comuni coleretici, favoriscano l'eliminazione del colesterolo con la bile; che il colesterolo esterificato con essi sia meno aterogenetico di quello esterificato con gli acidi grassi saturi; ecc..

Comunque, si tratta di pure ipotesi e nulla si è accertato con precisione sul meccanismo dell'azione decolesterolizzante degli acidi grassi insaturi.

Gli acidi grassi insaturi che più degli altri dimostrano azione decolesterolizzante sono l'acido linoleico (con 2 legami), l'acido linolenico (con 3 doppi legami), l'acido arachidonico (con 4 doppi legami), l'acido clupanodonic (con 5 doppi legami), l'acido decosaesenoico (con 6 doppi legami), ecc..

Gli acidi insaturi sono detti anche « essenziali » perché non possono essere sintetizzanti dell'organismo, ma devono essere introdotti preformati dall'esterno con gli alimenti. Però l'organismo è capace di aumentare l'insaturazione di un acido grasso già insaturo; ad esempio dall'acido linoleico riesce a sintetizzare l'acido arachidonico e dall'acido linolenico l'acido esanoico. A favorire questa sintesi parziale interviene, con un meccanismo non ancora noto, la vit B₆ che, proprio per questo,

si trova sovente aggiunta nei preparati del commercio di acidi grassi insaturi.

La posologia degli acidi grassi insaturi è di alcuni g al giorno e la loro via di somministrazione è quella orale, o sotto forma di preparati medicamentosi, allestiti in forma liquida o in capsule, o sotto forma di olii alimentari, per condire i cibi al posto del comune olio di oliva, con l'avvertenza però di non sottoporli a cottura, perché questa scinde gran parte dei legami insaturi, rendendoli saturi.

I seguenti olii vegetali sono particolarmente ricchi in acidi grassi insaturi essenziali (per ciascuno olio riportiamo il contenuto percentuale in acidi grassi insaturi essenziali): olio di semi di lino circa 79,9%, olio di grano circa 70%, olio di noce e olio di cardo circa 69%, olio di semi di orzo circa 63%, olio di soia circa 60%, olio di semi di girasole circa 58%, olio di germi di grano circa 48%, olio di semi di mais circa il 42%, olio di semi di cotone e olio di sesame circa il 41%.

Preparati del commercio di acidi grassi insaturi:

LENIC ANTISPASTICO *Cutolo Calosi* — Caps. mg 205 acido tetraenoico, pentenoico e esenoico + mg 220 gliceridi acido linoleico + vit. B₆ + papaverina.

LIPOSTABIL *Nattermann Felipharma* — Caps. mg 110 acidi grassi insaturi essenziali + mg 50 glicerofosfati colina e colamina.

LIPOREG *Schenley Robin* — Flac. cc 350 contenente % g 28 di acido linoleico sotto forma di olio di mais + mg 50 vit. B₆.

ACOLESTAN *I.F.I.S.A.* — Flac. cc 200 conten. olio cartamo g 50% + vit. B₆ mg 33% + vit. E mg 133%.

INSATUROL *Lirca* — Flac. emuls. acido linoleico + vit. B₆.

Polisorbato 80 e estere isoamilico-valerianico. — Il *polisorbato 80* (viene così indicato il *mono-oleato di polioissalchinese*, sostanza dotata di intensa proprietà tensioattiva) e l'*estere isoamilovalerianico* sono due composti che avrebbero la proprietà di abbassare la colesterolemia attraverso una maggiore solubilizzazione del colesterolo ematico. Peraltro non sempre si dimostrano efficaci, onde sono poco usati in terapia.

MONICHOI *Ives Cameron Co.* - *Spemsa* — Flac. cc 220 aa 10% polisorbato 80 e colina + 5% inositolo - *Posol.*: 2-3 cucchiaini al giorno, dopo i pasti.

LUOSTEROL *Bouty* — Caps. cg 25 estere isoamilovalerianico - *Posol.*: 4-8 al giorno, ai pasti.

Acido piridin-carbonico (o *acido nicotinic*) e *acido piridin-acetico*. — L'*acido piridin-carbonico*, o *acido nicotinic*, possiede, purché somministrato a dosi elevate, dell'ordine di g 2-3 al giorno, una notevole azione decolesterolizzante, il cui meccanismo d'azione, peraltro, è ancora oscuro. Infatti, accanto all'ipotesi che l'acido nicotinic faciliti il catabolismo del colesterolo (che è proprio l'ipotesi che giustifica l'inclusione dell'acido nicotinic in questo gruppo di farmaci), c'è quella che esso ne inibisca la sintesi endogena. Sul meccanismo di questa seconda ipotesi ce ne sono, a sua volta, altre due: una è quella che la reazione acido nicotinic-acido nicotinurico, che si verifica nel fegato, utilizzi tutti gli enzimi deputati alla sintesi del colesterolo; l'altra è quella che l'acido nicotinic, facendo aumentare la disponibilità di alcuni enzimi respiratori dei quali entra a far parte, potenzi alcuni metabolismi intermedi e in particolare il ciclo di Krebs, il che provoca un grande consumo di acetati, che vengono così a mancare per la sintesi endogena del colesterolo. Un'ultima ipotesi, infine, peraltro poco verosimile, è quella secondo la quale l'azione ipocolesterolizzante dell'acido nicotinic sarebbe dovuta alla sua azione anoressizzante, che provoca, negli individui nei quali esso viene somministrato, una minore assunzione di cibi.

La somministrazione di acido nicotinic alle dosi necessarie affinché si manifesti la sua azione ipocolesterolizzante, ha l'inconveniente di provocare spiccati disturbi secondari (fra i quali soprattutto un'intensa vasodilatazione cutanea), che sovente rendono impossibile l'esecuzione della cura.

Si è visto, invece, che l'*acido piridin-acetico*, omologo superiore dell'acido nicotinic provoca in minor misura gli effetti secondari caratteristici di quest'ultimo, pur possedendo la sua stessa proprietà decolesterolizzante; onde si è proposto di sostituirlo ad esso nella terapia dell'arteriosclerosi, somministrando

dolo per via orale, preferibilmente dopo i pasti, alla dose di g 0.25 due volte al giorno per i primi 2-3 giorni, poi di g 0.50 sempre due volte al giorno, poi di g 2-3 al giorno. Tuttavia sussistono dubbi sulla sua reale azione decolesterolizzante.

LIOXONE Lepetit — Compr. mg 500 acidopiridinacetato.

MINEDIL Formenti — Compr. mg 500 acidopiridinacetico.

Iodio. — L'*Iodio*, somministrato a lungo e a dosi elevate, dimostra una discreta azione decolesterolizzante, ma non è ancora conosciuto quale sia il meccanismo di questa azione. Si possono adoperare gli abituali preparati iodici del commercio, per via orale o i.m..

Tiroxina. — L'azione decolesterolizzante della *tiroxina* (che, come è noto, si considera l'ormone tiroideo attivo) fu supposta in base al fatto che nei mixedematosi si ha sempre un aumento piú o meno cospicuo della colesterolemia e che questa ritorna alla norma quando si somministra tiroxina. Ma nell'ipercolesterolemia degli arteriosclerotici l'azione ipocolesterolizzante della tiroxina è solo raramente evidente. Si può tentare la somministrazione di uno dei tanti preparati del commercio di polvere di tiroide secca (non piú di una compressa al giorno), sorvegliando che non compaiano segni di ipertiroidismo. In alcuni preparati del commercio ad azione antiarteriosclerotica sono già contenute piccole quantità di tiroide.

Terapia « chiarificante »

Con il nome di «chiarificanti» si intendono alcuni farmaci che hanno la proprietà di scindere in complessi piú dispersi e metabolizzabili le grosse molecole lipoproteiche, le quali, come è noto, sono inutilizzabili dall'organismo e sono dotate di elevato potere aterogenetico. Queste grosse molecole, che vengono denominate anche «chilomicroni» e che hanno la caratteristica di aumentare cospicuamente nel plasma dopo i pasti, specialmente se ricchi di grassi, rendendolo opalescente

(il nome di « chiarificanti » dato ai farmaci di cui stiamo parlando deriva proprio dal fatto che sotto la loro azione il plasma, da opalescente che era, diventa « chiaro »), sono formate da β -lipoproteine appartenenti alla classe oltre le 100 U. Sf., la cui parte lipidica è formata in prevalenza da trigliceridi.

I farmaci chiarificanti sono l'eparina, gli eparinoidi (semisintetici e organoestrattivi) e una particolare frazione della protamina. Tutti questi composti non esplicano la loro azione direttamente, ma grazie alla proprietà di liberare in vivo il c.d. « clearing factor », o « fattore chiarificante » un composto di natura enzimatica che avrebbe la proprietà di scindere i legami esterei dei trigliceridi contenuti nei chilomicroni, trasformandoli in mono- e digliceridi e in acidi grassi non esterificati (NEFA). Questa trasformazione è utilissima dal punto di vista della prevenzione e della cura dell'arteriosclerosi, in quanto il destino degli acidi grassi non esterificati è quello che in parte lasciano rapidamente il torrente circolatorio e in parte si legano alle albumine e alle α e β -lipoproteine, delle quali aumentano cospicuamente la mobilità elettroforetica, diminuendone il potere aterogenetico.

I rapporti fra *clearing factor* e eparina sarebbero oramai precisati, nel senso che l'eparina rappresenterebbe la parte prostatica (o coenzima) del *clearing factor*, la quale, combinandosi con un supporto proteico (o apoenzima) darebbe luogo all'enzima completo (oloenzima), rappresentato appunto dal clearing factor. Non ancora chiari, invece, sono i rapporti fra gli eparinoidi e il clearing factor. Le modalità di somministrazione dell'eparina a scopo chiarificante sono diverse da quelle che si adottano quando l'eparina viene usata a scopo anticoagulante (queste ultime saranno descritte a pag. 684 e seguenti). A scopo chiarificante l'eparina si somministra per via endovenosa alla dose singola di mg 100 due o tre volte alla settimana, oppure per via i.m. o perlinguale alla dose giornaliera di mg 25-50, eventualmente frazionata in piú volte. Con queste dosi non si raggiungono mai livelli tali di eparina nel sangue da compromettere la coagulabilità di quest'ultimo, onde non si corre alcun pericolo che possano verificarsi incidenti emorra-

gici e non è necessario eseguire periodici controlli del tempo di coagulazione. Il trattamento chiarificante con eparina può essere prolungato per lunghissimo tempo, anche di mesi.

Gli *eparinoidi semisintetici* sono rappresentati da esteri solforici di polisaccaridi di derivazione vegetale ad alto grado di polimerizzazione, i quali provocherebbero l'aumento in circolo del clearing factor con un meccanismo che, peraltro, non è ancora noto. Se ne conoscono più di uno: Treburon, estere solforico di un glucoside poligalatturonico, Paritol C, estere solforico dell'acido alginico o acido poliaminomannuronico, Trombocid e Fibrase, polisolfo-esteri di pentosani, ma in pratica vengono usati solo gli ultimi due, cui verrebbe riconosciuta una discreta azione chiarificante e fibrinolitica (v. anche pag. 698).

Gli *eparinoidi organoestrattivi* sono dei polisaccaridi sulfonati, a peso molecolare elevato e di costituzione simile alla mucina, all'acido condroitin-solforico e all'acido ialuronico, che si estraggono dalla mucosa gastrica, o da quella duodenale, o dal pancreas, i quali si somministrano per bocca alla dose di mg 100-200 al giorno, per cicli di cura di 12-20 giorni, che possono essere ripetuti numerose volte a distanza di 15-30 giorni fra un ciclo e l'altro.

Preparati di eparina i.m. o perlinguali a scopo chiarificante (per i preparati di eparina e.v. a scopo anticoagulante si veda a pag. 684).

CLARISCO I.C.I. — ff mg 25 eparina + mg 100 colina + mg 15 vit. B₁₂ + mg 2 acido folico + mg 50 vit. PP.

IPOSCLERINA *Ganassini* — ff i.m. 1°, 2° e 3° grado rispettivamente mg 10, 20 e 30 eparina + vit. E + colina + inositolo + nicotinato papaverina.

CLARANTIN *Bieffe* — ff mg 25 eparina + diidrossipropilteofillina + colina + nicotinamide.

EPARINBETIN *Profarmi* — ff i.m. cc 2 e cc 5 eparina + betaina + mesoinosite + nicotinamide.

LIPARIN *Farmigea* — Compr. perlinguali mg 10 eparina + aa mg 75 lipocaic e inositolo.

SENAPSYL *Biosedra* — Compr. perlinguali 20 eparina + mg 30 lipocaic.

EPARINORAL *Bruco* — Compr. perlinguali mg 10 eparina.

OS-EPARINA *Borromeo* — Compr. perlinguali mg 10 eparina + mg 5 esperidina metilcalcone.

Preparati di eparinoidi semisintetici (ad azione fibrinolitica e chiarificante).

THROMBOCID *Fism* — ff i.m. o e.v. mg 100 polisolfostere polisaccaridico; flac. pomata.

FIBRASE *Fism* — ff i.m. o e.v. mg 100 polisolfostere di D.xilano.

Preparati di eparinoidi organoestrattivi (ad azione chiarificante).

DODEMUCIL *Erba* — Caps. mg 50 mucoproteina gastrica + γ 12.5 vit. B₁₂.

ATEROID *Crinos* — Compr. mg 10 aminopolisaccaride acido sulfonato con il 30% acidi uronici e 25% esofamina.

EPARILENE *Tosi* — Caps. mg 30 eparinoide neutrale estratto dalla mucosa antropilorica e duodenale.

EMOCLAR *Farmochimica Ital.* — ff mg 20 estratto mucosa antropilorica e duodenale.

Terapia anticoagulante e vasoprotettiva

La *terapia anticoagulante* dell'arteriosclerosi trova la sua giustificazione nel fatto che in questa malattia c'è una ipercoagulabilità del sangue, che è dannosa, sia perché direttamente interessata nella patogenesi dell'arteriosclerosi, sia perché favorisce le complicanze di quest'ultima.

La terapia anticoagulante nell'arteriosclerosi è quella che suol dirsi « long-term » (v. pag. 574 e pag. 693), cioè deve essere protratta per lunghissimo tempo ed anzi, teoricamente, per tutta la vita. Essa viene eseguita con gli antiprotrombinici di sintesi e le sue modalità di esecuzione sono descritte a pag. 687 e segg..

I *farmaci vasoprotettivi*, pur non influenzando direttamente i processi dell'emocoagulazione né interferendo nella patogenesi dell'arteriosclerosi, sono largamente usati nella terapia di quest'ultima, nell'intendimento di proteggere i vasi contro l'aumento della loro fragilità, determinato dal processo arteriosclerotico che li ha colpiti.

In verità l'azione vasoprotettiva di questi farmaci si esplica più che altro nei riguardi dei capillari e delle piccole arterie (i primi dei quali, come è noto, non soggiacciono e le se-

conde solo raramente al processo arteriosclerotico) e non proteggono invece le arterie piú grosse, che sono proprio quelle interessate dal processo arteriosclerotico e suscettibili di risentirne le conseguenze; onde il loro uso, in teoria, sarebbe poco indicato nell'arteriosclerosi. Tuttavia, come si è detto, esso è largamente diffuso nella pratica.

Medicamenti vari (Iodio; ormoni; vitamine)

Lo *iodio*, di cui si è già parlato a pag. 640, rappresenta un farmaco ancora largamente usato nella terapia dell'arteriosclerosi, nonostante che il suo meccanismo d'azione non sia noto.

Degli *ormoni* si può adoperare quello *tiroideo* (v. quanto si è detto a pag. 640) e il *testosterone*. Quest'ultimo non possiede in sé stesso azione antiarteriosclerotica, mentre ne possederebbe il suo catabolita *androsterone*, e poiché la trasformazione del testosterone in androsterone è regolata dalla tiroide, l'ipofunzione di questa ghiandola, con la conseguente deficitaria produzione di androsterone, può favorire l'insorgenza dell'arteriosclerosi; il che si accorda, tra l'altro, con l'elevato tasso di colesterolo presente nell'ipotiroidismo.

Delle *vitamine* nessuna dimostra di avere un'azione terapeutica degna di nota nei riguardi dell'arteriosclerosi, ma è frequente l'abitudine di somministrare agli arteriosclerotici la *vit. E* (alla dose media di mg 100 al giorno per via orale), oltre alle *vitamine vasoprotettive* di cui si è già parlato a pag. 643.

BALPIREN

a base di orto(metossi)-fenilossiacetato
di fenildimetil-dimetil-amino-isopirazalone

privo
di azioni
secondarie

indicato anche
nei cardiopatici
e negli
epatopazienti

antinfluenzale

antireumatico

antifebbrile

fiale

supposte

confetti

supposte
per uso
pediatrico

LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO V. BALDACCI - PISA



*ai
vostri
piccoli
pazienti*

prescrivete

il ricostituente della vostra infanzia:

dal 1904

JODARSOLO

efficace e gradito a tre generazioni

oggi

JODARSOLO B₁₂

LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO V. BALDACCI - PISA

ARTERIOPATIE OBLITERANTI PERIFERICHE

Quando si parla di arteriopatie obliteranti periferiche (a. o.p.) ci si riferisce di solito alle *forme croniche*, rappresentate, dal punto di vista etiologico, dalla *forma bürgeriana* e dalla *forma arteriosclerotica* (quest'ultima manifestantisi con maggior frequenza quando il paziente arteriosclerotico è anche diabetico). Le forme di occlusione acuta sono molto meno frequenti di quelle croniche e sono rappresentate dalle embolie e dalle trombosi acute arteriose degli arti, della cui terapia diremo brevemente alla fine di questo capitolo.

Riuniamo insieme la terapia della forma bürgeriana e della forma arteriosclerotica (e arteriosclerotico-diabetica), perché la terapia fisiopatologica e sintomatica, che è quella fondamentale, è la stessa in entrambe le forme e perché anche la terapia etiologica, che, peraltro, ha scarsa importanza, ha punti di contatto nelle due forme.

La terapia delle arteriopatie obliteranti periferiche verrà descritta secondo il seguente schema:

Terapia etiologica

Terapia fisiopatologica

Farmaci atti ad aumentare il flusso sanguigno: antivasospastici e vasodilatatori periferici

a) a punto d'attacco muscolare diretto:

papaverina e congeneri

composti xantinici

acido nicotinico e derivati: alcool nicotinico, esanicotinato di inositolo, tetranicotinato di fruttosio, nicotinato di teofillina, nicotinato di magnesio, ecc.)

cyclandelato

raubasina

b) *a punto d'attacco neurotrofo:*

alcaloidi della segale cornuta
 imidazoline: tolazolina
 fenossietilamine: tastromina
 fenilalchilamine: azapetina
 fenilamine adrenolitiche: butilnorsinefrina, nilidrina, isossuprina
 acetilcolina

c) *a meccanismo vario o non chiarito:*

istamina e istidina
 antiistaminici
 sali di cobalto
 cortisonici e altri ormoni
 insulina
 estratti d'organo e terapia tessutale
 soluzioni saline ipertoniche e terapia iodio-acidificante
 malarioterapia

Farmaci atti ad impedire l'estendersi del processo obliterativo
 terapia anticoagulante
 terapia fibrinolitica

Farmaci atti a favorire il metabolismo dei tessuti in anossia

Terapia chirurgica

Terapia fisico-meccanica e idrologica

Terapia sintomatica e delle complicanze

TERAPIA ETIOLOGICA

Tanto nella arteriopatia obliterante arteriosclerotica quanto nel m. di Bürger, ma soprattutto in quest'ultimo, deve essere abolito nella maniera piú assoluta il fumo. Nelle forme arteriosclerotiche, inoltre, si deve mettere in atto la terapia generale dell'arteriosclerosi (v. pag. 629) e, nei pazienti, che presentano anche diabete, si deve mettere in atto la terapia di quest'ultimo, in modo da riportare quanto piú è possibile verso la norma il metabolismo glicidico.

TERAPIA FISIOPATOLOGICA

Il *primo scopo* della terapia fisiopatologica — che è anche lo scopo di gran lunga più importante — è quello di *aumentare il flusso di sangue arterioso nell'arto colpito*; in pratica, poiché non è possibile provocare la ricanalizzazione dei vasi oblitterati (cosa che, ovviamente, sarebbe il mezzo migliore per ottenere il suddetto scopo), si cerca di provocare la dilatazione dei vasi non ancora colpiti dall'oblitterazione o di rimuoverne lo spasmo, qualora questo fosse presente, in modo da favorire la comparsa di una rete arteriosa capillare di compenso la più efficiente possibile.

Il *secondo scopo* è quello di impedire l'estendersi del processo arterioso oblitterativo.

Il *terzo scopo*, proposto di recente, è quello di facilitare il metabolismo dei tessuti che si trovano in condizioni di anossia ischemica.

Il primo dei tre scopi è perseguibile, almeno in teoria, con mezzi medicamentosi, chirurgici e fisico-meccanici; gli altri due sono perseguibili solo con mezzi medicamentosi.

Tuttavia è da rilevare che, nonostante tutti i suoi mezzi, la terapia delle a.o.p. ha, nella maggior parte dei casi, scarsissima efficacia e si assiste per lo più all'evolvere fatale e inesorabile della malattia, essendo le remissioni, che talvolta si manifestano, di solito spontanee e indipendenti da ogni terapia. Un'eccezione è rappresentata, almeno stando ai risultati finora conseguiti, dalla malarioterapia del m. di Bürger, associata all'abolizione del fumo, come diremo fra poco.

Farmaci atti ad aumentare il flusso sanguigno: antivasospastici e vasodilatatori periferici

Questi farmaci, grazie alla loro proprietà di provocare e la risoluzione della spasma vasale che si accompagna al processo oblitterativo e la dilatazione dei vasi ancora indenni, deter-

minano un aumento del flusso sanguigno nell'arto colpito. La loro via di somministrazione può essere orale, i.m., o e.v., ma sovente si preferisce quella intrarteriosa (i.a.), che, permettendo loro di giungere a contatto direttamente e a concentrazione elevata con i vasi interessati, fa sí che l'efficacia di uno stesso farmaco nella terapia delle a.o.p. sia di solito assai piú notevole quando questo viene somministrato per via i.a. che quando viene somministrato per via orale, o i.m., o e.v.. La tecnica dell'iniezione i.a. è descritta a pag. 43 del Fasc. I; qui ricordiamo che le iniezioni i.a. nella terapia delle a.o.p. vengono abitualmente praticate ogni giorno o a giorni alterni per cicli di 15-20 iniezioni, o anche piú, ripetibili piú volte a distanza varia di tempo fra un ciclo e l'altro.

Invece dell'i.a. si può usare l'arterioclisi, eseguita mediante l'apposito apparecchio, che ha il vantaggio di consentire una piú lunga perfusione dei farmaci nell'arto colpito. Tuttavia la tecnica dell'arterioclisi è piuttosto indaginoso e non è entrata nell'uso comune.

Circa il meccanismo d'azione dei farmaci descritti in questo capitolo, un *primo gruppo* di essi agisce direttamente sulla muscolatura liscia vasale (papaverina e congeneri, composti xantini, acido nicotinico e derivati, cyclandelato, raubasina); un *secondo gruppo* agisce sul S.N.V. ⁽¹⁾, potendo essere i farmaci di questo gruppo suddivisi, a loro volta, in due categorie: quella dei *simpaticolitici* (alcaloidi della segale cornuta, imidazolina, fenossietilamine, fenilalchilamine, fenilamine simpaticolitiche) e quella dei *parasimpaticotonici* (in pratica la sola acetilcolina); un *terzo gruppo* ha un meccanismo d'azione vario e sovente non ancora ben conosciuto.

⁽¹⁾ È noto che il simpatico provoca lo spasmo e la contrattura della muscolatura liscia vasale, mentre il parasimpatico ne provoca il rilassamento; onde (almeno in linea generale) i simpaticotonici hanno un'azione ipertensiva, mentre i parasimpaticotonici ne hanno una ipotensiva.

*Antivasospastici e vasodilatatori periferici
a punto d'attacco muscolare diretto*

Papaverina e congeneri. — La *papaverina* e i suoi *congeneri* (v. pag. 300 e segg. del Fasc. 2), per la loro intensa azione antivasospastica e vasodilatatrice, sono utilissimi nella terapia delle a.o.p.. Si possono somministrare per via generale o i.a., da soli o associati con altri antivasospastici e vasodilatatori. Per via generale le dosi sono quelle abituali (cg 15-20 al giorno); per via i.a. la dose singola per la *papaverina* è di cg 5-10 e per i suoi congeneri dosi corrispondenti.

Composti xantinici. — I *composti xantinici* hanno scarsa efficacia come vasodilatatori periferici. Comunque si può tentare la somministrazione per lunghi periodi di tempo di *teobromina*, alla dose giornaliera di g 1.5-2 per via orale.

Acido nicotinic e derivati. — L'*acido nicotinic* possiede un'intensissima azione vasodilatatrice periferica, che, pur avendo lo svantaggio di essere violenta e fugace (è proprio a causa di questo inconveniente che l'acido nicotinic non viene utilizzato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa) e di provocare una molesta vasodilatazione cutanea al viso, si dimostra tuttavia utilissimo nel trattamento della a.o.p.. Allo scopo di attenuarne la violenza, ma soprattutto allo scopo di prolungarne la durata, sono stati allestiti alcuni derivati dell'acido nicotinic, che, avendo la proprietà di liberarlo gradualmente una volta introdotti nell'organismo, presentano su di esso il vantaggio di un'azione meno rapida e violenta e nel contempo più prolungata nel tempo.

Questi derivati sono rappresentati dall'*alcol nicotinic* o *β -piridincarbinolo* (Ronicol Roche, Dilatene Ravasini e var. Dilaten-fillina e Dilaten-fillina sedativa), dal *nicotinato di magnesio* (nel Vasosan Schiapparelli), dal *nicotilaminodifeniletano* (Lyspamin Cilag, il quale, oltre, all'azione vasodilatatrice, possiede anche una spiccata azione antispastica sulla muscolatura liscia in genere, che ne consente l'uso come antispastico in varie

indicazioni; v. anche pag. 305 del Fasc. 2), dall'*esanicotinato di inositolo* (contenuto nel *Vasonicit Ibis*), dal *nicotinato di metilossietilamino-ossipropilteofillina* (Vedrin *Ekipharm*, Complamin *Wülfing*: ff mg 300, compr. mg 150) e, infine, dal *tetranicotinato di fruttosio* (Bradilan *Bracco*). Si tratta di composti che, in genere, sono ben tollerati e abbastanza attivi.

Ricordiamo, e per maggiori dettagli rimandiamo a pag. 639, che all'acido nicotinico (e, di conseguenza, anche agli ora ricordati suoi derivati, che nell'organismo si trasformano in acido nicotinico) è stata riconosciuta anche un'azione decolesterolizzante che evidentemente, qualora fosse certa, sarebbe di grande utilità nel trattamento delle a.o.p. di natura arteriosclerotica.

RONICOL Roche (alcool nicotinilico) — Compr. mg 25; ff i.m. o e.v. mg 100 - Var. R. COMPOSITUM: ff i.m. mg 100 + mg 50 acetilcolina + mg 1 piridostigmina.

DILATENE Ravasini (alcool nicotinilico) — Compr. e ff come il precedente var. DILATEN+FILLINA: compr. mg 100 + mg 100 diidropropilteofillina + mg 20 papaverina; ff i.m. mg 100 + mg 250 + mg 30; var. DILATEN-FILLINA « SEDATIVO »: compr. mg 25 + mg 100 + mg 37 fenilettilbarbiturato papaverina.

VASOSAN Schiapparelli — Compr. mg 30 nicotinato magnesio + mg 5 diidrocolato magnesio + mg 1 acido adenilico; ff i.m. rispettivamente mg 66 + mg 11 + mg 4.

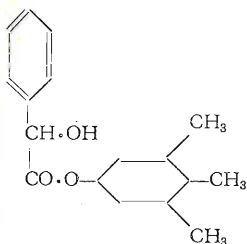
VASONICIT I.B.I.S. — Compr. mg 10 esanicotinato inositolo + mg 10 piridossina; var. V. COMPOSTO: id. + mg 5 nilidrina.

VEDRIN Ekipharm — Compr. mg 150 nicotinato di metilossietilamino-ossipropilteofillina; ff i.m. mg 30.

COMPLAMIN Commerc. Farmac.: id. come il precedente.

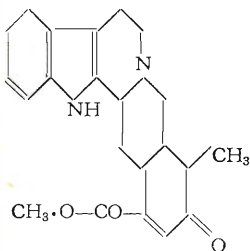
BRADILAN Bracco — Compr. mg 250 tetranicotinato di fruttosio.

Cyclandelato. — Il *cyclandelato* o *estere mandelico del trimetilcicloesano* (*Ciclospasmol Ives Cameron Formenti*, *Spasmione Ravizza*) possiede una notevole azione dilatatrice sui vasi periferici oltre che su quelli di altri distretti (coronarico, cerebrale, ecc.) e dà buoni risultati nel trattamento delle a.o.p.. La sua posologia è di mg 300-600 al giorno, come dose d'attacco, e di mg 200-300 come dose di mantenimento.



cyclandelato o *estere mandelico* (o *mandelato*) di *trimetilcicloesano* (Ciclospasmol *Ives Cameron Formenti*, Spasmione *Ravizza*: compr. mg 100)

Raubasina. — La *raubasina* (*Rauvasan Boehringer*) che, insieme con l'*aimalina* e la *raupina*, costituisce il gruppo degli alcaloidi cosiddetti « simpaticolitici » della *rauwolfia*, dimostra una



raubasina (*Rauvasan Böhringer*)

buona azione dilatatrice sui vasi periferici. Si adopera per via orale alla dose singola di mg 2 (nei casi lievi) o di mg 4 (nei casi gravi) tre-quattro volte al giorno.

Antivasospastici e vasodilatatori periferici
a punto d'attacco sul S.N.V.

Alcaloidi della segale cornuta. — Degli alcaloidi della segale cornuta si adopera l'associazione dei tre alcaloidi deidrogenati del gruppo dell'*ergotossina*: la *diidroergocristina*, la *diidroergocriptina* e la *diidroergocornina* (*Hydergina Sandoz*), che dà discreti risultati quando venga somministrata contemporaneamente.

te per via orale (15-20 gtt e 1 compr. 3-4 volte al dí) e per via i.m. (1-2 ff al dí) per lunghi cicli di cura. All'inizio del trattamento, per un periodo di 10-12 giorni, alla via orale e i.m. può essere associata anche quella i.a. (1-2 ff al dí).

Imidazoline. — Delle due imidazoline, la *tolazolina* e la *fenotolamina*, la *tolazolina* (Priscol Ciba, Lambral Maggioni, ecc., v. pag. 397 del Fasc. 2) è non solo quella piú adoperata, ma rappresenta già da lungo tempo uno dei farmaci piú noti e di piú largo uso nella terapia delle a.o.p.. Essa si può somministrare per via orale (mg 200-300 al giorno), per via i.m. (mg 50-100 al giorno), per via e.v. (mg 30-50 al giorno), per via i.a. (mg 25-30 per volta), eventualmente associando fra loro le varie vie, o associando il farmaco stesso ad altri vasodilatatori periferici. L'efficacia della *tolazolina* è buona.

La *fenotolamina* (Regitin Ciba; v. pag. 397 del Fasc. 2), invece, è adoperata solo di rado, perché, oltre ad avere una minore azione vasodilatatrice periferica, possiede un'intensa azione ipotensiva che può riuscire dannosa; piú che altro, essa serve come mezzo per la diagnosi del feocromocitoma.

Fenossietilamine. — Alla fenossietilamine appartiene la *ta-stromina* (Opilon Lang; v. pag. 397 del Fasc. 2) che dimostra una discreta efficacia e si può somministrare per via orale, i.m. e e.v..

Fenilalchilamine. — Alle fenilalchilamine appartiene l'*azapetina* (Illidar Roche; v. pag. 398 del Fasc. 2) dotata anch'essa di discreta efficacia, ma poco adoperata. Si può somministrare per via orale alla dose di mg 25-30, tre-quattro volte al giorno, oppure per via i.m. o e.v. alla dose di mg 100, una-due volte al giorno.

Amine adrenosimili, ma ad azione simpaticolitica. — I tre composti di questo gruppo: *butilnorsinefrina* (Vasculat Böhringer), *nilidrina* (Dilatropon Molteni, nell'Angiotrofina L.P.B., nel Vasonicit composto I.B.I.S.) e *isossuprina* (Duvadilan

Luso) (v. pagg. 399-400 del Fasc. 2) sarebbero da includersi, dal punto di vista della costituzione chimica, nel gruppo delle amine adrenergiche tipo adrenalina, ma, dal punto di vista farmacologico e clinico, esplicano sulla muscolatura vasale un'azione diametralmente opposta, e cioè dilatatrice anziché costringitrice.

L'efficacia di questi composti è buona ed essi vengono adoperati largamente nella terapia delle a.o.p., sovente in associazione con altri farmaci.

Acetilcolina. — La somministrazione i.a. di *acetilcolina* alla dose di mg 10 una volta al giorno, diluiti in cc 10 di soluzione fisiologica o di procaina 1%, per cicli di cura di 20-30 giorni o anche più, dà discreti risultati nelle a.o.p.. Nel *Ronicol Compositum Roche* l'acetilcolina è associata con l'alcool nicotilico (vasodilatatore diretto di cui si è detto a pag. 649) e con la piri-dostigmina (v. pag. 356 del Fasc. 2), la quale, nella sua qualità di anticolinesterasico, ha il compito di ritardare l'idrolisi dell'acetilcolina da parte della colinesterasi, prolungandone l'azione; il preparato si presenta in fiale che, oltre che per via i.a., si possono iniettare anche per via i.m..

*Antivasospastici e vasodilatatori periferici
a meccanismo d'azione vario o non chiarito*

Per combattere il vasospasmo e provocare una vasodilatazione periferica sono stati proposti anche altri medicamenti, solo per alcuni dei quali il meccanismo d'azione è noto o almeno ipotetico, mentre per altri è ancora sconosciuto. Alcuni di questi farmaci sono utili nelle a.o.p. solo se somministrati per via i.a., come gli *antiistaminici*, la *novocaina*, i *cortisonici*, l'*insulina* (che si adopera nelle a.o.p. anche all'infuori della presenza del diabete), ecc., mentre altri sono utili anche se somministrati per via generale, come gli *estratti d'organo*, la *terapia tessutale*, la *soluzioni ipertoniche di NaCl*, la *terapia iodo-acidificante*, l'*istidina*, ecc. e altri, infine, si possono somministrare sia per via i.a. che

per via generale, come l'*istamina*, i *sali di cobalto*, ecc.. Peraltro, è da sottolineare che l'efficacia di tutti questi farmaci è di solito limitatissima e sovente addirittura dubbia.

Istamina. — L'*istamina* è stata proposta nella terapia delle a.o.p., peraltro con risultati modesti, per la sua azione vasodilatatrice, soprattutto sui capillari, e perché, a causa della sua proprietà di aumentare la permeabilità vasale, potrebbe migliorare le condizioni di nutrizione dei tessuti in anossia ischemica. La via di somministrazione preferita è quella i.a. lenta alla dose di mg 0.5-1, diluiti in cc 30-50 di soluzione fisiologica o di novocaina 1%; ma si può anche somministrarla per fleboclisi (mg 0.3-0.5) o i.m. (mg 0.5-1).

Istidina. — Anziché somministrare l'*istamina* è stato proposto l'uso dell'*istidina*, dato che quest'ultima, nell'organismo, si trasformerebbe per decarbossilazione in istamina, essendo nella pratica i risultati addirittura migliori con l'*istidina* che con l'*istamina*. L'*istidina*, che è preferibile venga associata alla vit. C, si somministra e.v. (cc 5-10 al giorno di una soluzione al 4% di istidina + mg 500 di vit. C, oppure 1-2 fiale al giorno da cc 5 di Istidal C Baldacci, formato da ascorbati di istidina al 6%) per cicli di cura di 30-40 giorni e oltre.

Antiistaminici. — Pur non avendo un presupposto scientifico definito, la somministrazione di *antiistaminici* per via i.a. può dare talora qualche risultato; la dose è di 1 fiala di uno dei tanti preparati del commercio, diluita in cc 5-10 di soluzione fisiologica o di procaina 1%, praticando cicli di 8-10 giorni di iniezioni quotidiane.

Sali di cobalto. — Ai *sali di cobalto* è stata attribuita un'azione ipotensiva e vasodilatatrice periferica. Mentre la prima non è praticamente utilizzata, la seconda azione viene utilizzata con qualche buon risultato nel trattamento delle a.o.p.. Si adopera il *benzensulfonato di cobalto* in fiale per via i.m. o i.a. (non per via e.v.!) o in compresse per via orale (sia le fiale che le com-

presse contengono mg 20 di sostanza). Come terapia d'attacco si può iniziare per alcuni giorni con la via i.a. (prima $\frac{1}{2}$ poi 1 fiala al dí diluita in cc 10 di soluzione fisiologica o di procaina 1%), proseguendo poi con la via i.a. alla dose di 1 fiala al dí e infine con la via orale alla dose di 4-6 compresse al dí.

Cortisonici e altri ormoni. — La somministrazione i.a. di *acetato di idrocortisone* alla dose di mg 10-20 per ogni intraarteriosa, opportunamente diluito in soluzione fisiologica o in procaina 1%, dà buoni risultati soprattutto nel m. di Bürger, meno buoni nelle arteriopatie arteriosclerotiche. Si possono fare cicli di 7-8 giorni di 1 iniezione i.a. al giorno, poi di 1 iniezione i.a. a giorni alterni per altri 15-20 giorni. L'uso dell'idrocortisone è controindicato se esiste diabete.

È stata anche tentata la somministrazione degli *ormoni sessuali*, sia maschile che femminile, insieme con quella di *gonadotropine ipofisarie*; ad esempio mg 10 di testosterone i.m. a giorni alterni + mg 0.05-0.1 di etinilestradiolo al giorno o a giorni alterni per via orale + 500-1000 U. sia di gonadotropina L.H. che F.S.H. i.m. due volte alla settimana: il tutto per cicli di cura di 2-3 mesi, tanto nell'uomo che nella donna. Ma i risultati che si ottengono con questo trattamento sono abitualmente modestissimi e sovente assenti.

Insulina. — La somministrazione i.a. di *insulina* dà buoni risultati non solo nelle a.o.p. dei soggetti diabetici, ma anche nel m. di Bürger e nelle forme arteriosclerotiche. Questo fatto, associato a quello che l'efficacia si manifesta solo quando il farmaco viene iniettato per via i.a. e non per via generale, sta a dimostrare che il meccanismo d'azione dell'insulina nelle a.o.p. è diverso da quello di normalizzare semplicemente il ricambio glicidico e si pensa che consista in una dilatazione delle arterie del distretto dove il farmaco giunge, forse attraverso la liberazione di acetilcolina.

Circa la tecnica della insulinoterapia i.a. nelle a.o.p. si procede come segue, tenendo presente che l'insulina può essere associata nella stessa siringa con uno o piú degli altri farmaci che

si adoperano per via i.a. e diluita in soluzione fisiologica o in procaina 1%. Nell'arteriopatia diabetica si iniettano quotidianamente (o anche due volte al giorno) 30 U. di insulina pronta, diluita in cc 10 di soluzione fisiologica, ma in casi particolari si può giungere fino a 50 U.. Si tenga presente che l'insulina somministrata i.a. esplica non solo un'azione locale, ma anche la sua ben nota azione generale sul ricambio glicidico; onde, durante il periodo in cui viene condotta la insulinoterapia i.a., si può fare a meno di somministrarla per via i.m.. Il ciclo terapeutico deve durare in generale 3-4 settimane, dopo di che lo si sospende per circa 10-15 gg, durante i quali l'insulinoterapia viene continuata per l'abituale via i.m.. In seguito possono venire ripetuti altri cicli di cura i.a. della durata di circa 2-3 settimane ciascuno, sempre con l'intervallo di 10-15 gg fra l'uno e l'altro. I risultati che si ottengono sono in genere buoni. Nell'arteriopatia arteriosclerotica e nel m. di Bürger la dose singola di insulina è dell'ordine di 10-15 U., che vanno iniettate preferibilmente prima del pasto di mezzodì; con tali dosi non si verificano quasi mai manifestazioni ipoglicemiche. Le iniezioni i.a. devono essere praticate quotidianamente o a giorni alterni per periodi di 10-15 iniezioni, dopo le quali il miglioramento si mantiene per parecchio tempo ancora, sì che può essere fatta una sosta di 2-3 settimane. I cicli di cura, intervallati dalle soste, possono essere continuati per un tempo praticamente indefinito.

Estratti d'organo e terapia tessutale. — Gli estratti di alcuni parenchimi (muscoli striati, pancreas, intima vasale, ecc.) esplicano un'azione antispastica vasale, vasodilatatrice periferica e ipotensiva generale, tutte peraltro assai modeste. Queste azioni non sarebbero provocate da un'ipotetico « ormone circolatorio » di origine tessutale, di cui si è supposta l'esistenza nei suddetti estratti, ma dalla presenza in essi di alcuni particolari nucleosidi (composti risultanti dalla combinazione di un glucide con una base purinica o pirimidinica) e dei loro corrispondenti esteri fosforici, o nucleotidi. Fra quest'ultimi il più importante è il nucleoside *adenosina*, formato dall'unione della base purinica adenina con il ribosio, il cui estere monofosforico, o *acido adenosin-*

-*monofosforico*, prende anche il nome di *acido adenilico* (da non confondere con l'acido adenosin-trifosforico, o A.T.P., di cui si è detto a pag. 560).

Anche nelle urine è stata isolata una sostanza dotata di una certa azione vasodilatatrice periferica e ipotensiva generale: la *callicreina*, la quale sarebbe prodotta dal pancreas e si troverebbe nelle urine come prodotto di eliminazione.

Oltre che dalle arteriopatie obliteranti periferiche, le indicazioni cliniche degli estratti d'organo sono rappresentate dall'ipertensione arteriosa, da alcune angioneurosi, come l'acrocianosi e il m. di Raynaud, dall'acroparestesia, dall'insufficienza coronarica, ecc..

Nelle arteriopatie obliteranti periferiche può venire tentata anche la *terapia tessutale* alla Filatov, il cui principio, che non ha niente a che vedere con quello della terapia con estratti d'organo, è basato sull'ipotesi che nei tessuti animali o vegetali, separati dall'organismo e sottoposti a sfavorevoli condizioni di vita, si formano delle particolari sostanze, denominate « stimoline biogene » o « sostanze di resistenza », le quali avrebbero la proprietà di stimolare le attività vitali, di aumentare la resistenza verso gli agenti morbosi in genere e di potenziare i processi riparativi degli organismi nei quali vengono introdotti. Come si vede, il campo di applicazione della terapia tessutale è vastissimo, ma in realtà i risultati pratici sono scarsi.

Soluzioni saline (e terapia di Silbert) e terapia iodo-acidificante. — La somministrazione per fleboclisi di soluzioni saline di vario tipo e la terapia iodo-acidificante, rappresentano due modalità terapeutiche che si propongono di modificare le condizioni fisico-chimiche del sangue, nel senso di aumentare la fluidità.

Sono state proposte varie soluzioni saline: fisiologiche di NaCl al 0.9%, di citrato di sodio al 2%, ecc., ma quella che si ritiene più efficace è la soluzione ipertonica NaCl al 3.5% proposta da Silbert (dove il nome di terapia di Silbert), che si somministra abitualmente con la seguente tecnica: si inizia

il primo giorno con una fleboclisi di cc 150; nelle successive 3-4 settimane si esegue a gorni alterni una fleboclisi di cc 300; infine, per ancora lungo tempo, una fleboclisi ogni 2-4 settimane.

La terapia di Silbert dà abitualmente risultati discreti, ma sovente l'introduzione della soluzione ipertonica, soprattutto quando si raggiungano le concentrazioni maggiori, dà luogo a reazioni febbrili, che costringono ad interromperla.

La *terapia iodio-acidificante* consiste nel somministrare per bocca, per 7-10 giorni, g 4 al giorno di cloruro di NH_4 o di Ca, e poi, per lungo tempo, 4 cucchiari al dí della miscela acidificante di Joulie, così composta: ac. fosforico g 17, fosfato acido di sodio g 34, H_2O g 200. Contemporaneamente, per tutto il periodo della cura, devono venire somministrate per via ipodermica o e.v. alte quantità (cg 25-30 al dí) di un preparato organico di iodio. Peraltro, i risultati di questa terapia sono modestissimi e sovente nulli.

Malarioterapia. — La malarioterapia fu proposta da Corelli nel m. di Bürger, in base al duplice presupposto che il m. di Bürger fosse una malattia allergica (precisamente al fumo di tabacco) e che la malarioterapia agisse come terapia desensibilizzante. I risultati così buoni ottenuti nel m. di Bürger (a patto, naturalmente, che venisse abolito nel modo piú rigoroso il fumo) hanno indotto ad estendere la malarioterapia anche alle a.o.p. di natura arteriosclerotica, ottenendosi, anche in queste, risultati soddisfacenti.

La malarioterapia presenta meno difficoltà tecniche di quanto non si creda: si iniettano e.v. 15-20 cc di sangue malarico (non è necessario, data la scarsa quantità del sangue iniettato, di procedere alla determinazione dei gruppi sanguigni) e si attende la comparsa degli attacchi malarici che si manifestano, in genere, dopo un periodo di incubazione compreso fra 7 e 12 giorni. Si fanno subire al paziente dai 7 ai 9 attacchi malarici (solo raramente di piú), dopo di che si tronca facilmente l'infezione malarica somministrando nel primo giorno 6 compresse da mg 250 ciascuna di *difosfato di clorochina* (corrispondenti a mg 150 di clorochina base), per complessivi g 1.50 di clorochina difosfato, e nei due giorni successivi 3 compresse al giorno.

Farmaci atti ad impedire l'estendersi del processo oblitterativo

È evidente che la terapia fisiopatologica piú appropriata delle a.o.p. sarebbe quella di riuscire a ricanalizzare i vasi oblitteranti. Ma ciò non è possibile, perché si tratta di processi o di vera e propria endoarterite organica (come nel m. di Bürger) o di trombosi organizzata, contro i quali, come è noto, non si dispone di alcun mezzo terapeutico. Ci si può solo accontentare di impedire l'estensione del processo trombotico mediante la *terapia anticoagulante* e mediante qualche tentativo di *terapia fibrinolitica*.

La *terapia anticoagulante*, per la quale vengono adoperati di solito gli anticoagulanti antiprotrombinici, può venire condotta, con le modalità e gli accorgimenti descritti nell'apposito capitolo (v. pag. 681 e segg.), per periodi di tempo anche di anni. Peraltro la efficacia della terapia anticoagulante nelle a.o.p. è scarsa.

Sono stati fatti anche tentativi di *terapia fibrinolitica* (per la descrizione dei mezzi e della tecnica di questa terapia si veda a pag. 694), ma anche in questo caso con risultati modesti.

Farmaci atti a favorire il metabolismo dei tessuti in anossia

Recentemente è stato proposto di somministrare nelle a.o.p. alcuni composti che avrebbero la proprietà di favorire il metabolismo dei tessuti in condizioni di anossia. Si tratta di due tipi di sostanze: da una parte *alcuni nucleotidi e nucleosidi organo-estrattivi*, fra i quali l'acido adenosinmonofosforico, che, possedendo anche una certa azione ipotensiva, abbiamo già ricordato a pag. 616, dall'altra il *dietilaminoetano di diisopropilammonio*, o *diedi*, anch'esso già ricordato a pag. 564.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica delle a.o.p. va considerata sotto due punti di vista nettamente distinti: la terapia chirurgica della malattia in sé stessa, con fini etiologici o fisiopatologici, ma talora solo sintomatici (precisamente antidolorifici), e la terapia chirurgica delle complicanze necrotiche della malattia, con fini, evidentemente, solo sintomatici; di questa seconda terapia parleremo a proposito delle complicanze della malattia (v. pag. 663).

Come trattamento chirurgico con fini etiologici è stata proposta nel m. di Bürger l'*emisurrenectomia* piú o meno estesa (secondo la teoria di Opiel che attribuisce l'insorgenza della malattia ad una ipersecrezione di adrenalina, causa, a sua volta, di spasmo vasale e di successiva trombosi), associata a *simpaticectomia lombare*, che determina l'abolizione di tutti gli impulsi vasocostrittori, e talora anche a *sezione dei rami comunicanti grigi postgangliari* e a *gangliectomia simpatica*.

Interventi fisiopatologici sono quelli diretti sui vasi colpiti: *trombectomia endoarteriosa*, con il proposito di ristabilire la pervietà del vaso (poco usata); *asportazione del tronco arterioso trombizzato* (con il proposito di sbloccare il riflesso vasocostrittore, a partenza da esso, sulla circolazione vicariante), la quale può essere seguita dal *trapianto arterioso*, cioè dalla sostituzione del vaso asportato con un segmento di vena dello stesso soggetto o con uno di arteria prelevato a un individuo sano deceduto da poco (questa tecnica può essere eseguita solo in caso di ostruzione delle grosse arterie, come le femorali o le iliache).

Interventi chirurgici con fini semplicemente antidolorifici sono alcuni interventi sui nervi: *resezioni dei nervi sensitivi periferici* delle parti colpite, *blocco anestetico paravertebrale simpatico*, *simpatectomia* o *novocainizzazione periarteriosa*.

I risultati della terapia chirurgica delle a.o.p. periferiche, sia etiologica o fisiopatologica che semplicemente sintomatica, sono variabili: buoni o addirittura ottimi in alcuni casi, praticamente nulli in altri.

Terapia fisio-meccanica e idrologica

Esercizi vascolari e muscolari. — Questi esercizi, che hanno larga diffusione soprattutto nei Paesi nordici, ma che da noi sono poco usati o addirittura sconosciuti, si propongono il fine o di combattere i vasospasmo o di provocare, con mezzi meccanici, una specie di ginnastica passiva delle arterie. In realtà la loro efficacia è limitatissima e sovente nulla.

Esercizio vascolare passivo (Passive Vascular Exercise: Pava-ex). — Con il nome di *Pavaex* si indicano gli apparecchi che eseguono questo esercizio, che consistono in speciali cassette di varia forma entro le quali viene posto l'arto; essi provocano ritmicamente sull'arto pressioni positive, che ne spremono il sangue (durata: 5 secondi) e pressioni negative, che ve lo aspirano (durata: 25 sec.); si fanno due cicli di applicazioni al dì, della durata di 2-3 ore ciascuno.

Compressione venosa intermittente. — Consiste nel provocare ritmicamente, mediante un opportuno bracciale di gomma, una stasi venosa ogni due minuti: quasi ininterrottamente per i primi due giorni, per 12 ore al giorno per altri 4 giorni, per alcune ore al giorno per un altro mese. I risultati sono dello stesso ordine di quelli che si ottengono con il metodo precedente, e poiché in questo caso l'attrezzatura è più semplice, il metodo ha incontrato diffusione più ampia.

Metodo sincardiale. — Si attua con un apparecchio (*Syncardion*) che provoca brevi contrazioni pulsanti sui vasi periferici, il ritmo delle quali è regolato dall'onda R dell'elettrocardiogramma (le compressioni devono avvenire un tempuscolo dopo di essa). Il metodo sincardiale avrebbe lo scopo di rinforzare l'azione cardiaca, facilitando l'afflusso arterioso e il reflusso venoso. È un metodo poco diffuso.

Letto oscillante o di Sanders (« Vasoscillator »). — È un comune letto al quale vengono fatti compiere dei movimenti di altalena facendolo ruotare sopra un asse trasverso disposto in corrispondenza della sua metà; il letto si muove ininterrottamente con movimenti ciclici della durata di 2-7 minuti. I movimenti di posizione, che in tal modo si provocano nel paziente, facilitano il flusso sanguigno negli arti inferiori.

Esercizi muscolari di posizione (o esercizi di Allen-Bürger). — Il metodo consta delle tre seguenti posizioni: *a)* nella prima gli arti inferiori vengono sollevati in alto (con un angolo di circa 30°-40° con il piano del letto) e vi vengono lasciati per circa 2 min. finché non diventano ischemici; *b)* nella seconda gli arti vengono posti pendenti fuori il letto e il paziente compie vari movimenti di flessione-estensione e di rotazione del piede e delle dita del piede; questa fase, durante la quale l'arto inferiore riprende il suo normale colorito, dura in media 3-4 min.; *c)* la terza posizione, che dura 3-5 min., è di riposo e in essa gli arti vengono tenuti orizzontali, abbandonati sul letto. In tutto il ciclo dura circa 10 min. ed esso va ripetuto 3-6 volte di seguito più volte al giorno. Il metodo non rappresenta un mezzo sostanziale di cura, ma è utile per facilitare il flusso sanguigno nelle estremità e soprattutto per evitare anchilosi e atrofie muscolari nei pazienti costretti a lunghe degenze in letto.

La *termoterapia*, sia umida che secca, e la diatermia ad onde corte sono sconsigliabili nelle a.o.p. in quanto provocano una maggiore richiesta di O₂, che il ridotto flusso sanguigno non può fornire; onde aumenta la sproporzione fra richiesta di O₂ e sua disponibilità.

Röntgenterapia e ionoforesi. — È stata proposta l'*irradiazione röntgen* del simpatico lombare, con l'intendimento di ricondurre alla norma i riflessi vasomotori alterati, oppure delle surrenali, con l'intendimento di inibire l'ipersecrezione di adrenalina. Secondo alcuni AA. con questi mezzi terapeutici si otterrebbero buoni risultati.

La *ionoforesi* è stata proposta nella terapia delle a.o.p. adoperando l'acetilmetilcolina allo 0.5% e talora anche la vit. B₁ o il bicloruro di Hg all' 1%.

Come mezzi di *terapia idrologica* sono stati proposti *bagni carbogassosi*, sia naturali (Castellamare di Stabia, Agnano, ecc.), che artificiali, o i *bagni* e le *bibite sulfuree*, o i *bagni salsoiodici*, o anche i *fanghi*.

TERAPIA SINTOMATICA E DELLE COMPLICANZE

La terapia sintomatica delle a.o.p. si identifica con l'abolizione del dolore, che, talora con intensità veramente terribile, affligge la maggior parte dei malati. E sarebbe già tanto se si potesse sempre raggiungere anche solo questo risultato (per il malato, anzi, sarebbe tutto); ma sovente il dolore è ribelle a tutti gli antidolorifici, ad esclusione forse degli oppiacei. D'altra parte, data la natura cronica della malattia, si deve evitare il piú possibile di ricorrere a questi ultimi, riservandoli solo agli stati piú avanzati di questa, quando è prevedibile che, date le condizioni locali e generali del paziente, l'obitus sia a non lontana scadenza.

Si possono usare gli antidolorifici del gruppo degli antinevralgici (v. pag. 289 del Fasc. 3), eventualmente associati a qualche antispastico, cosí come è realizzato in alcuni preparati del commercio (*Nisidina De Angelis*, *Spasmo-Dolviran Bayer*). Invece, sono meno utili nel caso del dolore delle a.o.p. le associazioni di un antinevralgico con un miorellassante (associazioni anch'esse frequentemente realizzate nei preparati del commercio), che sono piú utili nel dolore somatico. Naturalmente, oltre a questi antidolorifici puramente sintomatici, anche tutti i mezzi di terapia fisiopatologica per combattere l'ischemia arteriosa dovrebbero avere come conseguenza, almeno in teoria, una diminuzione della sintomatologia dolorosa.

Per *terapia delle complicanze* si intende quella rivolta contro le complicanze infettive a carico delle zone di necrosi tessutali, con le conseguenti piaghe, ulceri e gangrene.

Per prevenire e combattere le complicanze infettive la somministrazione dei chemioantibiotici antiinfettivi per via generale è praticamente priva di efficacia, mentre si dimostra utile la somministrazione *i.a.* di penicillina alla dose di circa 100.000 U. in cc 10-20 di soluzione fisiologica. Anche la somministrazione *i.a.* di *mercuriocromo* e di *tripaflavina* si dimostra utile; del primo si iniettano cc 5-10 di una soluzione all' 1%, della seconda cc 5-10 di una soluzione all' 1-2½. La somministrazione può essere fatta tutti i giorni o a giorni alterni e, quando comincia a manifestarsi un certo miglioramento, anche più raramente. È interessante il fatto che la somministrazione *i.a.* di questi farmaci provoca talora anche un miglioramento delle condizioni circolatorie degli arti colpiti e della sintomatologia dolorosa, quasi che la introduzione *i.a.* in sé stessa di una sostanza estranea, qualunque ne sia la natura, provochi un insieme di fenomeni che influenzano favorevolmente il decorso della malattia.

Per quanto riguarda la terapia locale delle complicanze necrotiche, la *gangrena secca* richiede solo un trattamento atto a garantirla dall'inquinamento di germi. La parte colpita deve essere ricoperta con garza imbevuta di alcool, a sua volta ricoperta con guttaperca per evitare la rapida evaporazione dell'alcool, facendo attenzione a non bagnare con alcool i tessuti circostanti. Si attende la demarcazione della zona necrotica e, se questa è piccola, si aspetta che cada spontaneamente, se è estesa si affida il paziente al chirurgo per l'amputazione.

La *gangrena umida* esige cure più particolari e pazienti. La zona gangrenata deve essere medicata due o più volte al giorno con asepsi scrupolosa, allontanando tutte le escare, le croste, il materiale necrosato. Si pulisce con H_2O_2 e si ricoprono le parti lese con garza imbevuta di alcool, per cercare di disidratare i tessuti e portarli verso la mummificazione. Se vi è in atto un processo locale purulento, si possono fare applicazioni topiche di antibiotici.

Le *lesioni ungueali* con presenza di pus e di fenomeni di necrosi sottoungueale devono essere trattate con terapia radicale: avulsione dell'unghia con raschiamento del letto e, se necessario, della matrice, sino a completa pulizia della zona. Non è

consigliabile, per questa operazione, l'uso di anestetici locali, specie se mescolati con adrenalina, perché questi peggiorano l'ischemia del dito, rendendo più precarie le condizioni già instabili della circolazione locale; si preferirà, perciò, l'anestesia generale. Si avrà inoltre l'accortezza di non bendare il dito troppo stretto, per non diminuire il già scarso flusso ematico.

Le *piaghe torpide* e le *ulceri* vanno trattate con la solita accurata pulizia e bagnate due volte al giorno con liquidi favorenti la granulazione dei tessuti: acido borico al 3% o amuchina al 10%. Le *granulazioni esuberanti* vanno toccate con matita al nitrato di argento sino a ridurle al livello del piano cutaneo circostante al fine di permettere lo scorrimento e la ricostituzione su di esse dei piani cutanei. Dopo la pulizia, è utile ricoprire le parti lese con pomate di penicillina o di altri antibiotici e talvolta può essere utile l'applicazione locale di pomate contenenti sostanze vasodilatatrici.

Indicazioni all'amputazione. — Le indicazioni all'amputazione, secondo Allen, sono le seguenti:

- a) quando vi sono zone di necrosi molto estese;
- b) quando vi sono infezioni gravi non dominabili con la terapia medica;
- c) quando la sintomatologia dolorosa non risente più di alcun presidio medicamentoso;
- d) quando le alterazioni a carico dell'arto sono ormai tali che non ne permettano più l'uso;
- e) quando, infine, vi è la esplicita richiesta del paziente che la parte colpita gli venga amputata.

MALATTIE DELLE VENE

FLEBOTROMBOSI. FLEBITI. TROMBOFLEBITI

Con il nome di *flebotrombosi* si indica un processo trombotico del lume venoso senza partecipazione infiammatoria della parete venosa, ma solo con alterazioni dell'endotelio intimale, le quali, tuttavia, hanno una parte importantissima nell'insorgenza della trombosi; con quello di *flebite* si indica un processo infiammatorio della parete venosa senza componente trombotica; con quello di *tromboflebite* si indica l'associazione del processo infiammatorio con quello trombotico. Spesso il processo morboso inizia con una flebite semplice, che poi si complica con una trombosi. Le sedi piú frequentemente colpite da processi tromboflebitici sono gli arti inferiori. Qui descriveremo la terapia delle tromboflebiti, che comprende in sé anche quella delle altre due forme morbose.

Terapia preventiva. — La terapia preventiva delle tromboflebiti, che consiste nelle misure igieniche e medicamentose che illustreremo fra poco, deve venire presa in considerazione, pur restando facoltativa, in tutte quelle condizioni in cui si ha un rallentamento della circolazione venosa associato a uno stato di trombofilia transitorio, come si ha, ad esempio, negli stati post-operatori e nel puerperio. Se in queste condizioni si vengono a trovare individui portatori di varici, la terapia preventiva non è piú facoltativa, ma diventa, almeno in teoria, tassativa, anche se, in pratica, è ancora poco applicata. Ma, a giudizio dei chirurghi e degli ostetrici che la applicano sistematicamente, in seguito al suo uso si avrebbe una netta riduzione delle complicanze trombo-emboliche.

Le modalità della terapia anticoagulante preventiva consistono, innanzitutto, nel *ridurre al minimo il periodo di degenza in letto* dopo gli interventi operatori o dopo il parto; anzi dopo

quest'ultimo e dopo alcuni tipi di interventi chirurgici, non dovrebbe esserci addirittura alcuna degenza in letto e il paziente (o la paziente) dovrebbe alzarsi e tornare a piedi nella propria stanza e riprendere la sua vita di movimento normale, o quasi.

Dal punto di vista medicamentoso la terapia preventiva è rappresentata dalla *terapia anticoagulante* condotta con gli anti-protrombinici di sintesi, che si somministrano con le stesse modalità, con le stesse dosi e con gli stessi controlli e precauzioni della comune terapia anticoagulante, come sono descritti a pag. 687. La terapia anticoagulante deve essere messa in atto solo dopo 3-4 giorni dall'intervento, o dal parto, sia perché nei primi giorni è bene non provocare disturbi a carico dell'emostasi, sia perché le complicanze tromboflebitiche ed emboliche si manifestano, generalmente, solo dopo questo periodo di tempo.

Un altro mezzo di terapia preventiva medicamentosa è rappresentato dalla somministrazione orale del *fenilbutazone* (Butazolidina *Geigy*, Ticinil *De Angeli*, ecc.) o dell'*ossifenilbutazone* (Tanderil *Geigy*, Flogitolo *Lang*, Flogostop), tutti alla dose di cg 30 al giorno, i quali, grazie alla loro azione anti-reattiva e antiflogistica, contribuirebbero ad impedire l'insorgenza della tromboflebite.

Terapia della tromboflebite in atto. — Poiché l'etiologia della maggior parte dei casi primitivi di flebite e di tromboflebite è di natura infettiva batterica, essendo quasi sempre in causa gli streptococchi, la terapia causale consiste nella somministrazione dei chemioantibiotici attivi contro questi ultimi: la *penicillina* (alla dose di 1.500.000-2.000.000 U.I. al giorno), o le *tetracicline*, o il *cloramfenicolo*, o l'*eritromicina* (questi ultimi tutti alla dose media di g 1-2 al dí).

Oltre alla terapia antiinfettiva, la terapia delle tromboflebiti consiste nella terapia fibrinolitica, anticoagulante e antireattiva.

La *terapia fibrinolitica* trova nelle tromboflebiti la sua indicazione elettiva, perché, in questo caso, viene a cadere l'obiezione di principio che essa è inutile se viene posta in atto dopo un certo tempo da quando si è formata la trombosi. In questo caso, in-

fatti, a differenza di quanto avviene nelle trombosi arteriose delle coronarie o delle arterie cerebrali, nelle quali basta poco tempo affinché i tessuti non più irrorati vadano in necrosi, la rapidità dell'intervento non è necessaria, non verificandosi fenomeni di necrosi tessutale.

Pur rimanendo valida l'altra obiezione che la terapia fibrinolitica, con i mezzi di cui dispone attualmente, ha una efficacia assai scarsa, tuttavia essa viene abitualmente intrapresa nelle tromboflebiti. Si può adoperare l'*associazione tripsina + chimotripsina*, somministrata per via generale e per via locale sotto forma di pomata (peraltro, più che un'azione fibrinolitica, questa associazione ha un'azione antiflogistica e antiessudativa e, per questo, si veda anche quanto è detto a pag. 696), il *complesso tripsina + eparina*, o l'*associazione streptochinasi + streptodornasi* nelle preparazioni per via orale. Per i preparati del commercio di questi composti si veda a pag. 676.

Oltre alla terapia fibrinolitica, uno dei mezzi terapeutici fondamentali della tromboflebite in atto rimane la *terapia anticoagulante*, che, pur avendo teoricamente più il significato di terapia preventiva che curativa, serve tuttavia ad impedire l'estendersi e il ripetersi in altre sedi del processo trombotico. Essa si mette in atto adoperando generalmente gli anticoagulanti anti-protrombinici (non è il caso, di solito, di ricorrere all'eparina), con le abituali modalità di questa terapia descritte a pag. 687, che sono anche quelle che, come si è detto, si adoperano nella terapia preventiva delle tromboflebiti.

La somministrazione orale dei *farmaci antireattivi fenilbutazone o ossifenilbutazone* (v. pag. 667), alla abituale dose per entrambi di cg 30 al giorno, può essere utile anche nella tromboflebite in atto.

Alla terapia fibrinolitica, anticoagulante e antireattiva è opportuno associare la *terapia vasoprotettiva*, mediante somministrazione di vit. C e dei bioflavonoidi (v. pag. 184 e segg. del Fasc. 2).

La *terapia locale* della tromboflebite riveste una notevole importanza e consiste nell'applicazione di pomate a base di anti-

coagulanti (Triormoflebina *Ganassini*, Pindione *Astier*, ecc.), o di *fibrinolitici* (Hirudoid *Durst*, Flebeparoid *Bruco*, Thrombocid pomata *Fism*, Lasonil *Bayer*, Elase *Parke Davis*, ecc.), o di fenilbutazone (Kadol *Midy*, Ticinil pomata *De Angeli*, ecc.). Le pomate a base di fenilbutazone sarebbero utili soprattutto nelle flebiti circoscritte e negli arrossamenti cutanei caratteristici delle periflebiti. Non hanno alcuna utilità, invece, le pomate cosiddette « antiflogistiche », a base di ittiolo.

Oltre alle suddette pomate è di notevole utilità anche la terapia locale cosiddetta « caldo-umida », consistente nell'applicazione di impacchi caldi di soluzione fisiologica (NaCl al 0.9%) tutt'intorno all'arto colpito, eseguita quanto più ininterrottamente è possibile, rinnovando gli impacchi non appena accennano a raffreddarsi. In pratica, si può eseguire la terapia caldo-umida durante le ore diurne, quando il malato è sveglio, mentre durante la notte, quando esso riposa, si può applicare sull'arto colpito una delle suddette pomate.

Contro i dolori localizzati nell'arto colpito, che sono quasi sempre presenti e talora intensi, la terapia consiste nella somministrazione dei farmaci del gruppo degli antinevralgici (v. pag. 289 e segg. del Fasc. 2), ma è da evitare il ricorso agli oppiacei.

La prevenzione delle complicanze emboliche della tromboflebite consiste nel tenere l'arto colpito nell'immobilità più assoluta (il che, tra l'altro facilita la guarigione del processo morboso) per tutta la durata della malattia e anche per qualche tempo dopo la sua guarigione, e nel fare riprendere gradualmente e con estrema cautela i movimenti, dapprima solo passivi, poi anche attivi. Qualora, nonostante tutte le precauzioni prese, dovesse manifestarsi un'embolia polmonare, si devono prendere le misure terapeutiche di questa affezione morbosa (v. Malattie dell'Apparato respiratorio), nel caso, naturalmente, che ciò sia possibile, perché non di rado l'embolo staccatosi è così grosso che l'occlusione polmonare che ne consegue determina la morte immediata del paziente.

La *terapia dei postumi* della tromboflebite (che consistono in un impedimento più o meno accentuato della circolazione venosa, denotato da tumefazione — talora anche notevole — del-

l'arto nella stazione eretta, da cianosi, da senso di pesantezza o anche di dolore a carico di esso) ha scarsa efficacia e consiste, oltre che nell'uso dei farmaci venotonici ricordati nella terapia medica delle varici, nell'attuazione di una terapia fisica con massaggi lievi, bagni caldi, eventualmente anche bagni in stazioni termali, uso di calze elastiche, ecc..

VARICI DEGLI ARTI INFERIORI

Terapia preventiva. — Vi sono soggetti ereditariamente predisposti alle varici, nei quali è opportuno adottare alcuni provvedimenti (del resto utili anche in tutti gli individui per la prevenzione in genere delle varici), che consistono nell'evitare la stazione eretta prolungata, soprattutto se questa si accompagna ad immobilità, nell'evitare legature strette alle radici degli arti, come le giarrettiere, nell'eliminare, quando è possibile, quelle cause patologiche che esercitano una compressione addominale sui grandi tronchi venosi del bacino (fibromiomi uterini, prolasso dell'utero, ecc.).

Terapia delle varici in atto. - Terapia medicamentosa. — La terapia medica delle varici in atto, si basa soprattutto sulla somministrazione dei farmaci cosiddetti « venosi », cioè ritenuti dotati di un'azione tonica e costrittiva sul circolo venoso, peraltro non sicuramente dimostrata.

Essi sono rappresentati dall'*amamelide*, dall'*esculina*, da alcuni pigmenti *antocianici* e, sia pure in minor grado, dal *viburno* e da altre sostanze (*idraste*, *cipresso*, *ginestra*).

L'*amamelide*, è una droga che si estrae dalle foglie della *Hamamelis virginiana* e contiene acido gallico e acido amamelitannico. Si può usare per via interna e per via esterna topica. Si adopera la polvere, l'estratto fluido, la tintura.

Pr.	Estr. fluido Hamamelis	g	30
	Tintura vaniglia	»	20
	Alcool	»	180
	H ₂ O	»	270
	Sciroppo arancio	»	200

S. 2-6 cucchiaini al giorno.

Pr.	Estr. fluido Hamamelis		
	Estr. fluido Hydrastis canadensis	ana g	15
	Glicerina	»	90

S. 2-6 cucchiaini al giorno.

L'*esculina* è una droga appartenente al gruppo dei bioflavonoidi (v. pag. 188 del Fasc. 2), costituita da un glucoside contenuto nella corteccia e nel frutto (castagna d'India) dell'ippocastano (*Aesculus hippocastanum*). Si adopera l'estratto totale che si può somministrare per via orale alla dose di 10-15 gtt 2-3 volte al giorno, oppure per via esterna in pomata o in supposte (ad es. nelle emorroidi).

Le *antocianine* sono pigmenti che colorano i fiori e certe foglie, come ad es. quelle della vite rossa, nelle quali sono particolarmente abbondanti. Dal punto di vista chimico essi hanno una costituzione simile a quella dei glucosidi (onde vengono chiamati anche *antacianosidi*) e dal punto di vista farmacologico possederebbero un'azione simile a quella di bioflavonoidi. In terapia si adopera l'estratto fluido delle foglie di vite rossa, che contiene una notevole quantità di antocianine attive.

In commercio si trovano alcuni preparati, somministrabili per via orale, che sono formati dall'associazione dei farmaci ora descritti (per i preparati ad azione topica, elettivamente indicati contro le emorroidi, si rimanda a questa malattia).

È stata proposta anche una terapia ormonica delle varici consistente nella somministrazione di estratti ipofisari posteriori, nell'intendimento di utilizzare l'azione dell'ormone vasopressorio, o pitressina. È stata tentata anche la somministrazione di altri ormoni (tiroideo, testicolare, ovarici, surrenali, paratiroidei), ma nessun fondamento teorico, né, d'altronde, alcun risultato pratico, convalidano questi tentativi di terapia ormonica.

Terapia fisica. — La *terapia fisica* delle varici comprende mezzi idrologici (bagni tiepidi, oppure alternati freddi e caldi, cure termali con acque carbo-gassose, lievi massaggi) e l'uso di calze elastiche. Queste ultime contribuiscono a limitare l'ectasia e l'ingorgo dei tronchi venosi e nello stesso tempo proteggono dai traumi e da altre cause nocive esterne la cute atrofica soprastante le varici. Il loro uso è utile solo nella fase iniziale, quando l'ectasia venosa è ancora limitata e la cute non ancora alterata; in caso contrario esse non sono utili, ma addirittura dannose, perché possono facilitare l'insorgenza delle ulcere varicose.

Terapia sclerosante e terapia chirurgica. — La terapia sclerosante delle varici consiste nell'iniettare ripetutamente nel lume delle vene ectasiche particolari sostanze, che hanno la proprietà di determinare un processo di endoflebite asettica produttiva, con progressiva oblitterazione del vaso e formazione di un trombo artificiale così tenace, che è difficile che se ne stacchino frammenti capaci di costituire degli emboli. Fra le sostanze più usate per la terapia sclerosante ricordiamo il salicilato di sodio (soluz. al 20-40%), la chinina (cloridrato chinina g 4, uretano g 2, acqua g 30), che però può provocare disturbi collaterali (cefalea, ronzii auricolari) ed è controindicata in gravidanza, e soprattutto l'oleato di etanolamina, che attualmente si ritiene essere uno dei farmaci migliori per la terapia sclerosante delle varici. Si trova in commercio come:

TINDANOL *Recordati* (oleato monoetanolamina 5%) — 10 ff cc 2.

EUVAREN *Geigy* (oleato monoetanolamina 6%, alcool benzilico 3%, irgafen 2%) — 5 ff cc 2.

ETHAMOLIN *Glaxo* (oleato monoetanolamina 5%, alcool benzilico 2%) — 5 ff cc 2.

Le iniezioni sclerosanti possono essere praticate tenendo il paziente coricato (ed applicando eventualmente un laccio al di sopra delle varici, se queste sono di piccole dimensioni), oppure mantenendolo nella posizione eretta. Le prime iniezioni si fanno nella parte più distale della vena e le successive a livelli sempre più prossimali; in tal modo la vena safena viene trombizzata per quasi tutta la sua estensione fino a circa 10 cm dal suo sbocco nella femorale. Generalmente si impiegano 2-5 cc di liquido per ogni iniezione, iniettandolo alla velocità di cc 1 ogni 15 sec. Dopo l'iniezione si comprime il punto dove questa è stata eseguita per 2-3 min e poi vi si applica una fasciatura compressiva. Il paziente può essere dimesso anche subito. Il riposo a letto è controindicato durante il trattamento, in quanto predispone alle trombosi profonde. Le iniezioni vengono di solito eseguite a distanza di una settimana l'una dall'altra. Gli incidenti più frequenti della terapia sclerosante sono le ulcere da iniezioni e, più

raramente, le embolie, che, peraltro, si verificano solo se al momento dell'iniezione vi sono flebiti o tromboflebiti in atto.

La *terapia chirurgica* consiste nell'asportazione parziale o totale del sistema della safena (safenectomia di vario tipo).

La terapia sclerosante e la safenectomia devono attuarsi solo quando si sia sicuri della perfetta integrità del sistema venoso profondo e dell'apparato valvolare fra vene profonde e sistema della safena (per le manovre atte ad accertarsi di questo si rimanda ai trattati di medicina interna e di chirurgia). La terapia sclerosante, che è controindicata quando vi siano in atto processi tromboflebitici, nonché, in linea di massima, nella gravidanza e nel puerperio, deve essere sempre affidata a mani esperte e non è scevra da inconvenienti, che talora possono essere anche gravi (tromboflebiti, embolie, necrosi dei tessuti perivenosi in caso di fuoriuscita del liquido). A parte questi inconvenienti, la terapia sclerosante e quella chirurgica rappresentano i piú sicuri mezzi terapeutici delle varici.

Terapia delle complicanze. — Le complicanze delle varici sono rappresentate: *a)* dalla rottura delle medesime, *b)* dal sovrapporsi di processi flebitici su quelli varicosi, *c)* dall'eczema varicoso, *d)* dall'ulcera varicosa.

La *rottura delle varici* provoca solo raramente, grazie alla quasi costante presenza di processi trombotici nell'interno delle vene varicose, un'emorragia cosí cospicua da richiedere un'intervento chirurgico; il piú delle volte sono sufficienti, per arrestarla, alcuni mezzi di emostasi locale.

L'insediarsi di un processo flebitico sopra vene varicose va curato come se si trattasse di una semplice flebite; onde si rimanda a pag. 666.

L'eczema varicoso e *l'ulcera varicosa* sono piú di spettanza del dermatologo che dell'internista, ma poiché *l'ulcera varicosa* occorre all'osservazione di quest'ultimo con una grandissima frequenza, è necessario dare qualche linea di terapia per questa complicanza delle varici, che senza dubbio è la piú frequente e importante di tutte. Il fine della terapia è quello di provocare una riepitelizzazione della zona ulcerata e naturalmente, affin-

ché questo avvenga, è necessario che ci sia una buona irrorazione dei tessuti circostanti e sottostanti a questa zona; onde l'importanza di curare la buona funzionalità del circolo arterioso e venoso dell'arto ove ha sede l'ulcerazione. I farmaci cui si attribuisce la proprietà di favorire la riepitelizzazione delle zone ulcerate sono numerosi e alcuni di essi possono essere somministrati solo per via parenterale, altri solo per via locale, altri per l'una e l'altra via. Ricordiamo gli estratti di placenta (secondo il concetto della « terapia tessutale » di Filatov), un particolare glucoside, detto « asiaticoside », estratto della *Centella asiatica*, che si adopera tanto per uso intramuscolare quanto per uso locale sotto forma di polvere o di pomata, un particolare estratto deproteinizzato del plasma (Solcoseryl *Solco Chinoin*, Emaseril *Chibi*), formato da vari sali inorganici e da vari composti organici (aminoacidi, desossinucleosidi, purine, polipeptidi, ecc.), che si può adoperare anch'esso sia per via generale che per via locale, le gonadotropine, l'estratto postipofisario, alcune vitamine (A, D, F), alcuni aminoacidi.

C'è poi un gruppo di farmaci ad azione locale che hanno la proprietà di dissolvere i depositi di fibrina, che si formano sulle ulcere, facilitando in tal modo i processi di riparazione. Questi farmaci sono gli stessi che si adoperano, venendo somministrati anche per via generale, nella terapia fibrinolitica, di cui si parlerà a pag. 694.

Contro la sintomatologia dolorosa che non di rado si accompagna alle ulcere e che sovente raggiunge un'intensità veramente cospicua, si devono somministrare i comuni analgesici del tipo di quelli descritti a pag. 289 e segg. del Fasc. 2. Durante il periodo in cui viene eseguita la terapia è opportuno che il paziente stia a letto e, nei casi più gravi, che sia addirittura ricoverato in ospedale, affinché possa eseguire più scrupolosamente le cure e il riposo.

Purtroppo, la terapia delle ulcere varicose, che richiede sempre moltissimo tempo, risulta in qualche caso completamente inefficace e non di rado le ulcere persistono cronicamente, anche se con periodi alterni di miglioramento e di peggioramento.

Preparati per uso generale e locale ad azione cicatrizzante:

- SOLCOSERYL *Solco Chinoin* — ff cc 2 i.m. o e.v.; tubo gelée 20% e tubo pomata 5%.
- EMASERIL *Chibi* (estr. sangue deproteinizzato) — ff i.m. mg 80.
- PLASMAMIDE *Vister* — Flac. polv. plasma sanguigno integro + sulfamide.
- MADECASSOL *Ravizza* (« asiaticoside »: principio attivo della *Centella asiatica*) — 5 ff i.m. mg 10; pomata 1%; polv. 2%.
- HISTOPLAC *Sclavo* — Flac. pomata al 50% di polvere di placenta; flac. di liofilo per innesto e anmios liofilo.
- FITOSTIMOLINE *Damor* — Flac. pomata e garze uso topico complesso stimolinico da tessuti vegetali; ff i.m.
- TRIORMOFLEBINA *Ganassini* — Compresse garza sterile medicata con gonadotropine corionica e serica + eparina + neomicina.
- TREFOSIT *S.I.T.* — Flac. pomata e polvere istidin-urea + sulfamide + zinco perossido.

Preparati per uso locale ad azione fibrinolitica (v. anche pag. 669):

- ELASE *Parke Davis* — Flac. pomata 10 U. hoomis fibrinolisina + 6,66 U. christensen desossiribonucleasi; flac. polvere liofilizzata da sciogliere al momento dell'uso per applicazioni locali 20 U. fibrinolisina + 15.000 U. desossiribonucleasi.
- LASONIL *Bayer* — Flac. pomata contenente %: mg 500 eparinoide Bayer + 15.000 U.I. jaluronidasi.
- THROMBOCID *Fism* — Flac. pomata 0.1% di polisolfoestere politaccaridico eparinoide semisintetico).
- HIRUDOID *Durst* — Flac. pomata 1% eparinoide da polmone di bue.
- FLEBEPAROID *Bruco* — Flac. blu pomata 5% sale sodico estere polisolforico acido poligalatturonico - Flac. rosso: id. + sulfamide e acido nicotinico.
- ACETRIPS *Malizia* — Flac. pomata tripsina + chimotripsina + acetilcolina + neomicina
- CHIMOSER *Serono* — Flac. pomata tripsina + chimotripsina.
- DERMOTRIPTONAL *Geymonat* (tripsina, chimotripsina, ribonucleasi, tetraciclina) — Flac. polvere e pomata.
- TRIPSIVIS POMATA *Vister* (tripsina, chimotripsina) — Flac. pomata; id. con EPARINA.

ANGIONEUROSI

Premessa. — Con il nome di angioneurosi si indicano alcune affezioni morbose caratterizzate da disturbi della regolazione nervosa dell'apparato vasomotorio delle arteriole, dei capillari e delle venule, con la conseguente sintomatologia clinica di cui si dirà fra poco, che hanno la loro sede di predilezione alla estremità degli arti. Alle alterazioni vasomotorie possono talora fare seguito alterazioni trofiche della cute e degli annessi.

Nel *morbo e nella sindrome di Raynaud* e nell'*acroparestesia* il fenomeno fondamentale è la *sincope*, cioè uno spasmo delle arteriole precapillari e dell'ansa arteriolare del capillare che insorge in modo accessionale, quasi sempre in seguito a raffreddamento, e si manifesta con pallore e ipotermia delle parti colpite. Con il ripetersi degli attacchi sincopali possono manifestarsi gravi manifestazioni distrofiche dei tessuti, che possono giungere fino alla necrosi.

Nell'*eritromelalgia* (o *m. di Weir-Mitchell*) e nell'*eritrosi* si ha fundamentalmente una *congestione*, cioè una dilatazione attiva delle arteriole precapillari e dell'ansa arteriosa dei capillari, che si manifesta con rossore, aumento della temperatura e dolore delle parti colpite.

Nell'*acrocianosi*, nell'*acroasfissia*, nell'*eritrocianosi* e nella *livedo anularis a frigore* (o *cutis marmorata*) si ha fundamentalmente una *asfissia*, cioè un'atonìa e dilatazione venulare, con stasi di sangue venoso, cianosi, ipotermia, iperidrosi e turgore delle parti colpite, la quale, secondo alcuni, sarebbe talvolta preceduta da una breve fase sincopale.

Si può dunque dire che il *m. di Raynaud* e sindromi affini sono affezioni prevalentemente vasospastiche, mentre l'*eritromelalgia* e sindromi affini e l'*acrocianosi* e sindromi affini sono affezioni prevalentemente vasodilatatorie (da alcuni AA. peraltro, l'*acrocianosi* viene considerata un'affezione vasospastica).

MORBO DI RAYNAUD E FENOMENO DI RAYNAUD. ACROPARESTESIA
(*angioneurosi da spasmo arteriolare*)

Terapia preventiva. — La terapia preventiva consiste nell'evitare il freddo, l'umidità, i piccoli traumi ripetuti agli arti, come quelli che si hanno in particolari mestieri (martello pneumatico, ribattitrici, strumenti rotanti, ecc.).

Terapia causale. — Quando sono chiaramente presenti disturbi endocrini, la loro correzione può essere utile. Se il fenomeno di Raynaud è l'espressione dello stadio iniziale di un arteriopatia obliterante organica, la sua terapia si identifica con quella di quest'ultima.

Terapia fisiopatologica e sintomatica. — La terapia fisiopatologica consiste nella somministrazione degli *antivasospastici* e dei *vasodilatatori periferici*, ricordati a pag. 647 e seguenti di questo Fascicolo a proposito della terapia delle arteriopatie obliteranti periferiche. Fra essi i più utili si dimostrano i derivati dell'acido nicotinico, il cyclandelato, l'imidazolina, l'azapetina e le amine adrenosimili ad azione simpaticolitica (butilnorsinefrina, nilidrina e isossuprina). Sono stati fatti tentativi terapeutici anche con ormoni (estrogeni, gonadotropina, cortisonici), ma con risultati scarsi o nulli.

Nei casi che si dimostrano ribelli alla terapia medicamentosa è stata proposta quella chirurgica: asportazione del 2° e 3° ganglio lombare simpatico per gli arti inferiori e del ganglio stellato e del 2° toracico per quelli superiori.

Per la terapia sintomatica dell'accesso sincopale è preferibile ricorrere ai vasodilatatori ad azione immediata, come il nitrato d'amile (2-5 gocce per inalazione) e la nitroglicerina (1 compr. di Trinitrina, eventualmente da ripetersi una o più volte), essendo utile anche l'immersione delle estremità colpite in un bagno caldo. Contro il dolore che accompagna l'accesso sincopale la terapia consiste nell'uso dei comuni antinevralgici.

ERITROMELALGIA (o MALATTIA DI WEIR-MITCHELL). ERITROSI
(*angioneurosi da congestione arteriolare*)

Terapia preventiva. — La terapia preventiva consiste nell'evitare il caldo, la stazione eretta prolungata, l'affaticamento muscolare.

Terapia causale. — Non esiste una vera terapia causale, a meno che non si consideri come tale la correzione di eventuali disturbi endocrini.

Terapia fisiopatologica e sintomatica. — In queste affezioni morbose gli antivasospastici e i vasodilatatori non solo sono inutili, ma addirittura dannosi. Può essere tentata la somministrazione di vasocostrittori periferici, sia per via generale che sotto forma di pomate per uso locale. In pratica la terapia è solo sintomatica contro il dolore, quasi sempre presente in queste affezioni morbose, e consiste nella somministrazione di piccole dosi dei comuni antinevralgici (v. pag. 289 del Fasc. 2).

ACROCIANOSI. ACROASFISSIA. ERITROCIANOSI. LIVEDO ANULARIS
A FRIGORE O CUTIS MARMORATA
(*angioneurosi da atonia venulare*)

Terapia preventiva. — La terapia preventiva consiste nell'evitare il freddo, l'umidità, le brusche variazioni di temperatura.

Terapia causale. — In queste angioneurosi, piú che nelle altre, sono spesso riconoscibili disturbi endocrini consistenti, di solito, in ipoovarismo (nelle donne) o in ipotiroidismo o in iposurrenalismo: essi dovranno essere opportunamente corretti.

Terapia fisiopatologica e sintomatica. — Sono stati riferiti risultati soddisfacenti con la somministrazione i.a. di pituitrina, alla dose di 5 U.I., diluita in cc 10 di soluzione fisiologica; si fanno cicli di 5-8 iniezioni quotidianamente o a giorni alterni, ripetuti eventualmente più volte a distanza di 2-3 settimane l'uno dall'altro. La pituitrina può essere anche somministrata i.m. alla dose di 5-15 U.I., ma i risultati sono minori. Possono essere utili per cure generali a base di vitamine, fosforo, calcio, ferro, ecc.. Si tenga comunque presente che non è necessario un eccessivo impegno nella terapia di queste affezioni morbose, data la loro innocuità.

TERAPIA ANTICOAGULANTE E TERAPIA FIBRINOLITICA

A. Lattanzi - G. P. Pasero

TERAPIA ANTICOAGULANTE

Con il nome di *anticoagulanti* si indicano quei farmaci che, ostacolando in qualche modo il processo dell'emocoagulazione, ne determinano un ritardo piú o meno notevole, fino, in rapporto alla dose somministrata, ad arrestarla completamente. Alcuni anticoagulanti sono attivi *in vitro*, altri *in vivo*, altri in entrambi i casi. È evidente che nella terapia clinica si adoperano solo gli anticoagulanti degli ultimi tipi.

La coagulazione del sangue consiste nella formazione di un coagulo di fibrina per l'azione sul fibrinogeno di un enzima: la *trombina*, presente nel sangue circolante nella sua forma inattiva, detta *protrombina*. La conversione della protrombina in trombina può venire operata o dall'uno o dall'altro di due complessi meccanismi di attivazione: quello del sistema estrinseco e quello del sistema intrinseco.

Il *sistema estrinseco* comporta l'intervento di un fattore lipoproteico tessutale estraneo al sangue e presente in vari tessuti e nella parete stessa dei grossi vasi, detto *tromboplastina tessutale*, o *estrinseca*, la quale, in presenza di *calcio-ioni*, del *fatt. X*, del *fatt. V* e del *fatt. VIII* (che viene attivato dalla stessa tromboplastina tessutale), determina la conversione della protrombina in trombina.

Il *sistema intrinseco* non comporta l'intervento di alcuna sostanza tessutale estranea al sangue, ma semplicemente il contatto di quest'ultimo con superfici estranee idrofile o « bagnabili », come la superficie del vetro non rivestita con sostanze idrorepellenti, oppure la superficie endoteliale alterata per condizioni patologiche. L'azione del « contatto » consiste da un lato nell'attivazione del *fatt. XII* e dall'altro nel favorire e promuovere l'agglutinazione delle piastrine, alla quale consegue la loro fusione (la c.d. « metamorfosi viscosa » delle piastrine) e la loro lisi con la conseguente liberazione di alcuni principi attivi in esse contenuti. Il *fatt. XII*, a sua volta, attiva il *fatt. XI* e quest'ultimo attiva il *fatt. IX*. Il *fatt. IX*, reagendo con il *fatt. VIII* e con un altro fattore liberato dalle piastrine: il *fattore piastrinico 3*, dà luogo, in presenza di *calcio-ioni*, a un particolare composto, detto *prodotto intermedio 1*. Quest'ultimo, rea-

gendo con i *fatt. V e X*, dà luogo alla formazione di una sostanza dotata di potente attività trombolastinica: la *trombolastina intrinseca*, la quale, al pari della trombolastina estrinseca, determina la conversione della protrombina in trombina.

NOTA. - Riportiamo, per maggiore chiarezza, la nomenclatura dei fattori dell'emocoagulazione:

- Fattore I : fibrinogeno;
- » II : protrombina;
 - » III : trombolastina;
 - » IV : calcio-ioni;
 - » V : accelerina;
 - » VI : forma attiva dell'accelerina (ma questo termine oggi è abbandonato);
 - » VII : proconvertina;
 - » VIII: Anti-Hemophilic Globulin, o A.H.G., o fattore antiemofilico A;
 - » IX : Plasma Thrombolastin Component, o P.T.C., o fattore Christmas, o fattore antiemofilico B;
 - » X : fattore Stuart;
 - » XI : Plasma Thrombolastin Antecedent, o P.T.A., o fattore antiemofilico C;
 - » XII : fattore Hageman.

Sono state proposte varie classificazioni degli anticoagulanti, comprendendovi anche quelli attivi solo in vitro e pertanto non adoperabili in terapia. Ma dal punto di vista terapeutico riteniamo che la distinzione fondamentale sia quella in *anticoagulanti diretti* e in *anticoagulanti indiretti*. I *primi* agiscono direttamente su uno o più fattori della coagulazione già presenti nel sangue e inibiscono rapidamente la coagulazione sia in vivo che in vitro. I *secondi* ostacolano la sintesi di uno o più fattori della coagulazione, sí che la loro azione inibente la coagulazione si manifesta solo in vivo e richiede un certo tempo prima di manifestarsi.

Gli anticoagulanti diretti sono rappresentati fondamentalmente dall'*eparina*; quelli indiretti da numerosi composti, detti con termine generico « *dicumarolici* », o anche *anticoagulanti*

antiprotrombinici, o *antiprotrombinici di sintesi*, o *antivitamine K*. Sia dell'eparina che dei dicumarolici, che rappresentano in pratica le due sole categorie di farmaci di cui ci si serve nella terapia anticoagulante, diremo diffusamente fra poco; ma prima desideriamo ricordare che, oltre a questi anticoagulanti, ne esistono anche altri, i quali, sia pure raramente, vengono talvolta usati in terapia per la loro presunta azione anticoagulante. Essi sono il *citrato di sodio*, il *solfoisonicotinato di neodimio*, l'*irudina* e i *sali di magnesio*.

Il *citrato di sodio* (Citrosodina *Maestretti*: flac granulato 20%; compr. g 0.25 e g 0.40, queste ultime orosolubili) dovrebbe avere azione anticoagulante in quanto riduce la disponibilità di calcio-ioni; ma alle dosi di citrato sodico utilizzabili in terapia (g 4-5 al massimo al giorno) questa riduzione non è mai tale da provocare un ostacolo alla coagulazione del sangue.

Il *solfoisonicotinato di neodimio* (*Thrombodyn Galli*: ff e.v. mg 1.25) agisce direttamente sulla protrombina circolante, formando con essa un complesso inattivo; ma questo composto, pur essendo un anticoagulante efficace, è stato praticamente abbandonato in clinica, perché non presenta alcun vantaggio sull'eparina e sui dicumarolici.

L'*irudina* (*Hirudex Ana*) costituisce il principio attivo delle teste di sanguisuga, o *Hirudo officianalis*, ed ha un meccanismo d'azione simile a quello dell'eparina, della quale peraltro è assai meno attiva. Più che come anticoagulante, si adopera come antianafilattico.

I *sali di magnesio* (*solfato*, *cloruro*, *citrato*, sia per os che e.v.) agirebbero sia inibendo l'attivazione della protrombina, sia impedendo l'agglutinazione delle piastrine; ma la loro efficacia nella profilassi delle malattie trombo-emboliche non è da tutti sostenuta ed alcuni interpretano i risultati favorevoli che con essi talvolta si ottengono come dovuti all'azione vasomotoria, antispastica ed equilibratrice neurovegetativa del magnesio.

Anticoagulanti diretti

Eparina. — Dal punto di vista chimico l'*eparina* appartiene ai derivati dell'acido mucoitinsolforico, essendo precisamente l'estere solforico di un mucopolisaccaride costituito dall'acido glicuronico e dall'acetilglucosamina, uniti fra di loro da legami α -glucosidici; ma la sua complessa costituzione chimica non è stata ancora del tutto chiarita e, tra l'altro, è verosimile che, oltre a questa *eparina* che è la piú nota e che viene anche indicata come α -*eparina*, esista anche una β -*eparina*, caratterizzata dal fatto di essere un derivato dell'acido condroitinsolforico, di contenere galattosamina anziché glucosamina e di avere legami β -glucosidici anziché α -glucosidici.

L'*eparina* deve il suo nome al fatto di essere stata ottenuta la prima volta dal fegato; ma poi si vide che anche altri organi la contenevano, fra cui soprattutto il polmone, ed oggi la si prepara industrialmente per estrazione dal fegato e dal polmone di animali. Il suo dosaggio era espresso, fino a pochi anni fà, in U.I. convenzionali, ma ora lo è ponderalmente e 1 mg corrisponde a 100 U.I.. I preparati del commercio sono allestiti generalmente in soluzione al 5% (1 cc = mg 50), ma possono esserlo anche all'1% e al 25%.

EPARINA *Boots-Formenti, Vister, Vitrum, Novo, Choay; LIQUEMIN Roche; ecc.*

Oltre all'azione anticoagulante, che è quella principale, l'*eparina* possiede azione antilipemica « chiarificante » (v. pag. 641), ma non possiederebbe alcuna azione fibrinolitica, come invece si riteneva fino a qualche tempo fà (v. anche quanto sarà detto a pag. 698).

L'*eparina* esplica la sua azione anticoagulante fondamentalmente attraverso un'azione antitrombinica, consistente nell'impedire alla trombina di agire sul fibrinogeno (onde l'*eparina* viene anche detta « antitrombina pronta »), ma l'*eparina*

ostacola anche l'azione della tromboplastina tessutale (questa azione viene definita « azione antiprotrombinica », con espressione in verità non propria, ma giustificata dal fatto che determina un lieve allungamento del tempo di protrombina) e inibisce la formazione della tromboplastina intrinseca, forse per l'antagonismo, ancora non ben definito nei suoi particolari, esistente fra eparina e piastrine.

La via di somministrazione piú razionale dell'eparina nella terapia anticoagulante è quella e.v., in seguito alla quale l'azione anticoagulante si manifesta non appena l'eparina si è diffusa in circolo, cioè dopo alcuni minuti, e persiste per un periodo di 3, al massimo 4 ore. Pertanto, se si vuole che la terapia sia efficace è necessario che le iniezioni vengano eseguite con questo ritmo. È stata proposta anche la via intramuscolare, incorporando l'eparina in particolari veicoli che ne ritardano l'assorbimento; ma questa via, che naturalmente sarebbe molto piú comoda dal punto di vista pratico di quella endovenosa, ne risulta assai meno efficace e presenta inoltre il grave inconveniente che l'eparina somministrata i.m. a dosi cosí elevate, come sono quelle necessarie per ottenere un'azione anticoagulante, provoca sovente la formazione di ematomi nella sede dell'iniezione. Ne consegue che la via i.m., al pari di quella perlinguale, non sono adoperate come vie di somministrazione dell'eparina quando questa viene usata come anticoagulante, ma solo quando viene usata come chiarificante. La poca praticità della somministrazione e.v. è attenuata dal fatto che la terapia anticoagulante eparinica deve essere condotta, di solito, solo per pochi giorni, in quanto, nella generalità dei casi, la terapia anticoagulante viene poi proseguita con gli anticoagulanti ad azione antiprotrombinica, che, come vedremo, si possono somministrare per via orale.

La posologia dell'eparina somministrata e.v. a scopo anticoagulante è di circa mg 400-600 al giorno (mg 50-75 ogni 3 ore), venendo di solito dato inizio alla terapia con una iniezione di mg 100. Condotta con queste dosi e con queste modalità la terapia anticoagulante eparinica non ha bisogno, in pratica, di alcun controllo; quest'ultimo, comunque, consiste nella deter-

minazione del tempo di coagulazione totale del sangue, il quale, affinché la terapia sia efficace, deve essere prolungato di circa tre volte rispetto a quello normale. Non ha alcun valore, invece, la determinazione del tasso di protrombina, perché, non venendo quest'ultima influenzata dall'eparina, il suo tasso risulta praticamente inalterato qualunque sia la quantità dell'eparina somministrata. La determinazione del tromboelastogramma o quella del tempo di trombina, che da qualcuno sono state proposte per il controllo della terapia anticoagulante eparinica, non presentano alcun vantaggio sulla determinazione del tempo di coagulazione totale, di esecuzione molto più semplice e rapida.

Contro la comparsa di complicanze emorragiche durante il trattamento anticoagulante eparinico (peraltro assai rare) è sufficiente, se esse non sono gravi, la sospensione del trattamento, che porta, in pochissime ore, alla scomparsa dell'azione eparinica; ma, se le emorragie sono gravi, è necessario neutralizzare immediatamente l'azione dell'eparina, il che si ottiene somministrando per via endovenosa *solfato di protamina* (quest'ultima è una proteina a basso peso molecolare), che ha la proprietà di combinarsi a parti uguali con l'eparina, dando luogo ad un composto completamente inerte dal punto di vista anticoagulante. Se, ad esempio, sono stati iniettati mg 50 di eparina, si devono iniettare, per neutralizzarli, mg 50 di solfato di protamina.

SOLFATO DI PROTAMINA *Roche* — 1 f cc 5 mg 50.

SOLFATO DI PROTAMINA *Boots* — 1 f cc 10 mg 100.

In conclusione, il trattamento anticoagulante eparinico è indicato in quei casi in cui è necessario ottenere entro brevissimo tempo l'ipocoagulabilità del sangue, essendo una tipica indicazione rappresentata dall'infarto cardiaco; ma il trattamento eparinico viene condotto, di solito, solo per i pochi giorni che sono necessari agli anticoagulanti antiprotrombinici per entrare in azione. Solo nel caso che ci siano controindicazioni

alla somministrazione di questi ultimi, il trattamento eparinico può essere protratto; ma anche in questo caso non lo è mai per molto tempo.

Anticoagulanti indiretti o antitrombinici

Dal punto di vista chimico gli *anticoagulanti indiretti*, o *anticoagulanti antiprotrombinici*, o *antiprotrombinici di sintesi*, o *antivitamine K*, o « *dicumarolici* » in senso lato, possono distinguersi nelle due categorie dei *derivati della cumarina* (a loro volta distinguibili in derivati cumarinici: fenprocumarina e acenocumarina, in derivati dicumarinici: etilbiscumacetato, dicumarolo e warfarina, e in derivati ciclocumarinici: ciclocumarolo) e dei *derivati dell'indandione* (fenindione, difenadione, bromfenindione, anisidione). Il loro meccanismo d'azione è quello di inibire la sintesi della protrombina (o fattore II) da parte dell'epatocita, nonché la sintesi della proconvertina (o fattore VII), del *plasma tromboplastin component* (o PTC, o fattore IX) e del fattore Stuart (o fattore X). Come si vede, dunque essi interessano molti componenti sia del sistema intrinseco che di quello estrinseco della coagulazione, ma non hanno alcuna azione nella protrombina circolante, né sul fattore V.

A causa del loro meccanismo d'azione, l'effetto anticoagulante degli antiprotrombinici di sintesi non è immediato, ma comincia a manifestarsi dopo un certo periodo dalla loro somministrazione, detto *periodo di latenza*, che è compreso, a seconda dei vari preparati, fra un minimo di 24-36 ore e un massimo di 48-72 ore.

Un'altra caratteristica degli antiprotrombinici di sintesi è che la loro azione anticoagulante persiste per un periodo di tempo piú o meno lungo dopo la sospensione della loro somministrazione. La durata di questo periodo, che viene detto *periodo di persistenza*, è in rapporto con la rapidità di metabolizzazione dei singoli composti nell'organismo e in base ad esso gli antiprotrombinici di sintesi sono stati distinti in tre gruppi: *ad azione rapida*, *ad azione intermedia* e *ad azione prolungata*.

Anticoagulanti antiprotrombini, o antiprotrombini di sintesi, o antivitamine K, o « dicumarolici » in senso lato (1) (i composti sono elencati secondo un ordine che va da quello con il tempo di persistenza più breve a quello con il tempo più lungo).

Nome chimico convenzionale e analitico	Tempo di latenza ore	Tempo di persistenza giorni	Dose d'attacco mg	Dose di mantenimento mg	Preparati del commercio (2)
<i>Etilbiscumacetato</i> o 3,3-metilen-bis (4-ossicumarina) carbossietilestere	24-48	2-4	600-1200	150-450	Tromexan Geigy: mg 300.
<i>Fenindione</i> o 2-fenil-1,3-indandione	24-48	4-5	150-200	25-75	Emandione <i>Genitili</i> : compr. mg 20; Pindione <i>Astier</i> : mg 50; Findrical <i>Stip</i> : mg 25; Indione <i>Farmiga</i> : mg 25, ecc. Fluidemin <i>Maggioni</i> : mg 1.
<i>Bromfenindione</i> o 2-bromofenil-1,3-indandione	24-48	5-6			Sintrom Geigy: mg 4.
<i>Accenocumarina</i> o 3-nitrofenilacetil-4-ossicumarina	36-48	5-7	15-30	5-10	
<i>Dicumarolo</i> o 3'-metilen-bis (4-ossicumarina)	36-72	5-7	200-300	25-100	Cuman <i>Reiner</i> : mg 50 (Dicumarol <i>Abbott</i>).
<i>Ciclocumarina</i> o metilmctossifenil-diidropiranocumarina	48-72	5-7	100-200	25-75	Cumopyran <i>Abbott</i> .
<i>Fenprocumarina</i> o 3-fenilpropil-4-ossicumarina	48-72	6-8	18-21	1,5-4,5	Marcumar <i>Roche</i> : mg 3.
<i>Difenadione</i> o 2-difenilacetil-1,3-indandione	48-72	6-8	16-24	4-8	Solvan <i>Simes</i> : mg 5; Dindandin <i>Boots Formenti</i> : mg 1 e mg 5 (Dipaxin).
<i>Warfarina</i> o 3-acetonilbenzil-4-ossicumarina	48-72	7-10	75-100	10-15	Coumadin <i>Endo Formenti</i> : compr. mg 10, ff mg 75.

(1) Per ragioni di spazio non abbiamo riportato le formule chimiche dei composti sottoelencati.

(2) Se non altrimenti specificato tutti questi preparati sono allestiti in compresse e il dosaggio riportato accanto a ciascuno di essi si intende riferito a 1 compressa.

Al *primo* gruppo appartiene il solo etilbiscumacetato, al *secondo* il fenindione, il bromfenindione e l'anisindione, al *terzo* tutti gli altri (acenocumarina, dicumarolo, ciclocumarina, fenprocumarina e warfarina). Nello schema di pag. 688 gli antiprotrombinici sono stati disposti secondo un ordine che va da quello che ha il tempo di persistenza piú breve a quello che lo ha piú lungo, pur dovendosi tenere presente che si tratta di una classificazione senza confini netti fra un gruppo e l'altro.

Gli antiprotrombinici ad azione breve hanno il pregio di un inizio e di una scomparsa di azione entrambi rapidi, essendo la seconda proprietà particolarmente vantaggiosa nel caso di comparsa di complicanze emorragiche, ma hanno lo svantaggio di rendere eccessivamente instabile il livello di attività protrombinica. Bastano, infatti, piccole irregolarità nella continuità del trattamento o piccole variazioni nell'assorbimento intestinale per provocare modificazioni anche cospicue dell'entità dell'ipoprotrombinemia raggiunta, e ciò, naturalmente, rende difficile la condotta del trattamento.

Gli antiprotrombinici ad azione lunga hanno il pregio di rendere piú stabile e piú facilmente controllabile l'abbassamento del tasso protrombinico durante la fase di mantenimento della terapia, ma hanno lo svantaggio di un periodo di latenza piú lungo e soprattutto quello di un lungo periodo di persistenza dopo la sospensione del trattamento, il che riveste una particolare gravità nel caso di incidenti emorragici (anche se per neutralizzare l'azione dei dicumarolici si dispone, come si dirà fra poco, di un efficace antidoto, rappresentato dalla Vit. K₁).

Gli antiprotrombinici ad azione intermedia assommano i vantaggi di quelli ad azione rapida e di quelli ad azione prolungata e ne presentano solo in minima parte gli inconvenienti; onde sono quelli che abitualmente si preferiscono.

Affinché l'azione anticoagulante degli antiprotrombinici di sintesi sia clinicamente efficace è necessario che il tasso della protrombina circolante scenda al di sotto del 25-30% del tasso normale. Questo valore si dice il *valore limite di attività* della terapia con antiprotrombinici di sintesi e rappresenta il va-

lore al di sotto del quale è necessario portarsi se si vuole che la terapia sia efficace. D'altra parte è necessario che il tasso di protrombina non scenda al di sotto del 15% del valore normale, altrimenti possono comparire pericolosi fenomeni emorragici. Questo valore si dice il *limite di sicurezza* della terapia anticoagulante con antiprotrombinici di sintesi. Quest'ultima, dunque, deve agire entro questi due limiti; al disotto del primo affinché sia efficace, al di sopra del secondo affinché non sia pericolosa.

Per fare sí che questo avvenga, è necessario che la terapia anticoagulante con antiprotrombinici di sintesi sia sottoposta a un accurato controllo, il che, purtroppo, costituisce l'inconveniente maggiore, dal punto di vista pratico, di questa terapia.

Il mezzo di cui abitualmente ci si serve per controllare la terapia con antiprotrombinici di sintesi è la determinazione del tempo di Quick, detto anche tempo di protrombina, con espressione peraltro impropria, perché esso consente di valutare le variazioni non solo della protrombina, ma anche dei fattori V, VII e X, cioè di tutti i fattori del sistema estrinseco della coagulazione.

Il tempo di protrombina viene abitualmente espresso non in tempo vero e proprio (il che sarebbe piú semplice, ma di interpretazione meno facile, in quanto sarebbe necessario conoscere, tra l'altro, il tempo di coagulazione di un plasma normale con la stessa tecnica usata; comunque, se si volesse adoperare questa espressione, il tempo di coagulazione dovrebbe essere allungato di circa 2-3 volte rispetto al normale), ma in *attività* o in *tasso percentuale di protrombina* rispetto a quelli normali. Come si è detto, il tasso percentuale di protrombina, in una corretta terapia anticoagulante con antiprotrombinici di sintesi, deve essere compreso al di sotto del limite di attività del 25-30% e al di sopra del limite di sicurezza del 15%.

Sono stati proposti anche altri mezzi, fra i quali il cosiddetto « test P. e P. » (test di protrombina e di proconvertina), il « trombotest » di Owren e il tromboelastogramma. Il *test P. e P.* consente di valutare le variazioni della protrombina e dei fattori VII e X, ma non quelle del fattore V, come invece fa

il metodo di Quick (il fattore V, del resto, non viene modificato dagli antiprotrombinici di sintesi) e ha il vantaggio di potere essere eseguito sul campione di sangue anche dopo alcuni giorni dal suo prelievo. Il *thrombotest* di Owren consente di valutare anche le variazioni di attività del sistema intrinseco ed è quello che piú fedelmente rispecchia le modificazioni apportate dagli antiprotrombinici di sintesi al meccanismo della coagulazione. Il *tromboelastogramma* consente di seguire quasi tutte le fasi dell'emocoagulazione e di individuarne gli errori.

Tra questi metodi quello che trova piú larghi consensi, e che sta gradualmente soppiantando il metodo di Quick, è il *Thrombotest* di Owren, che, oltre al pregio già detto di essere il metodo che piú fedelmente svela le alterazioni apportate all'emocoagulazione dagli antiprotrombinici di sintesi, ha anche quelli di una facile esecuzione e di una grande attendibilità di risultato. Il *tromboelastogramma*, anch'esso utilissimo (ma piú per svelare la tendenza ad un'ipercoagulabilità che non come controllo della terapia anticoagulante), non ha incontrato grande diffusione nella pratica, anche a causa della sua relativa difficoltà di esecuzione (costosità dell'apparecchiatura e notevole dispendio di tempo per ogni esecuzione).

Per quanto riguarda la condotta pratica della terapia anticoagulante, ci riferiremo al *modo di uso del fenilindandione*, che appartiene al gruppo degli antiprotrombinici ad azione intermedia ed è l'antiprotrombinico forse piú largamente adoperato. Ciò non esclude che possano venire usati anche gli altri antiprotrombinici ed anzi, a questo proposito, è opportuno che ogni medico impari a conoscere e ad adoperare bene solo un antiprotrombinico e a fare uso sempre di quello.

Non è strettamente necessario determinare il tasso di protrombina prima dell'inizio del trattamento (ciò può essere fatto solo nei casi in cui vi è motivo di ritenere che esso si discosti notevolmente dalla normalità) e si inizia nei primi *due giorni* con una dose piuttosto elevata di fenilindandione, ad es. 150-200 mg (ricordiamo che le compresse dei preparati del commercio sono dosate da mg 20-25 a mg 50 ciascuna), e il terzo giorno si determina il tasso di protrombina. Se questo è

inferiore al 20% del normale si sospende la somministrazione del farmaco o se ne danno solo mg 20-25; se è compreso fra il 20 e il 40% se ne danno mg 40-50, se è compreso fra il 40 e il 60% se ne danno 60-100 mg, se è oltre il 60% se ne danno 100-120 mg. La stessa dose si ripete il 4° e il 5° giorno, e il 6° giorno si ripete la determinazione del tasso di protrombina. Se quest'ultimo è superiore a quello del 3° giorno si aumenta la posologia di 20-25 mg, se è inferiore la si diminuisce di 20-25 mg, e allo stesso criterio ci si attiene nei 10-12 giorni successivi, durante i quali è opportuno eseguire la determinazione del tasso di protrombina ogni 3 giorni. Dopo questo periodo di tempo si riesce ad ottenere, nella maggioranza dei casi, un livello di protrombina assai stabile e compreso entro i limiti desiderati; onde i controlli del tempo di protrombina possono essere distanziati sempre più, fino ad eseguirli ogni settimana, o 10 giorni, o anche più. Solo in qualche caso risulta difficile mantenere il tempo di protrombina entro i limiti voluti.

Fra le azioni secondarie dannose dei «dicumarolici», non legate alla loro azione antiprotrombinica, è da ricordare, oltre a un'azione tossica, peraltro lieve e incostante, sui parenchimi epatico e renale, quella tossica sui capillari sanguigni, per neutralizzare la quale sono state aggiunte ai dicumarolici, in alcuni preparati del commercio, le vitamine angioprotettive (vitamina C e bioflavonoidi).

Ma l'inconveniente maggiore della terapia anticoagulante con dicumarolici è la comparsa, nonostante tutte le precauzioni prese, di complicanze emorragiche, che possono andare da quelle più lievi, come microematuria o comparsa di una leggera suffusione emorragica nel punto dove viene praticata un'iniezione intramuscolare, a quelle più gravi, come ecchimosi, ematomi muscolari o sottocutanei anch'essi quasi sempre nel punto dove viene praticata un'iniezione (onde, proprio per questo, da molti viene consigliato di non eseguire iniezioni i.m. nel corso della terapia anticoagulante), fino ad ematurie, ematemesi, melene, emottisi, che in qualche tragico caso, sia pure eccezionale, possono riuscire mortali.

Nella patogenesi di queste complicanze emorragiche è in

causa l'eccessiva diminuzione del tempo di coagulazione, ma non solo questa, perché, se il sistema vasale fosse perfettamente integro, in teoria non si dovrebbero avere emorragie neanche nella più assoluta incoagulabilità del sangue; viceversa, esse talvolta si verificano anche quando la diminuzione dell'attività protrombinica non è neanche scesa al di sotto del limite di sicurezza. È evidente che in questi casi c'è una meiopragia dell'apparato vasale.

Comunque, quando le manifestazioni emorragiche si manifestano ed il tasso di protrombina risulta essere al di sotto del 15%, è evidente che la prima cosa di cui ci si deve preoccupare è quella di bloccare l'attività degli antiprotrombinici e di rialzare il tasso della protrombina. Questo si ottiene con la somministrazione di vit. K₁, alla dose di mg 10-20 al dí per via i.m., nonché, nei casi più gravi, praticando delle emotrasfusioni.

Per scoprire il pericolo della imminente comparsa di emorragie, il metodo più semplice e anche il più attendibile è quello di esaminare periodicamente il sedimento urinario, tenendo presente, peraltro, che la comparsa di microematuria, come del resto quella di piccole suffusioni emorragiche nella sede di iniezioni o di piccole epistassi, non costituiscono da sole manifestazioni tali da obbligare alla sospensione della terapia, ma inducono solo a somministrare dosi cospicue di vit. C e delle altre vitamine vasoprotettive, a praticare più frequenti controlli del tempo di protrombina e a sorvegliare accuratamente il paziente. Solo se le suddette manifestazioni emorragiche si facessero più gravi, è necessaria la sospensione del trattamento e la somministrazione della vit. K₁, e di emotrasfusioni.

Per quanto riguarda la *durata del trattamento*, accanto alla terapia anticoagulante condotta limitatamente al tempo in cui è in atto il processo trombotico, è stato recentemente introdotto il concetto della terapia anticoagulante cosiddetta « long-term », che deve venire eseguita per periodi di tempo lunghissimi ed anzi, teoricamente, per tutta la vita, e il cui significato, come si è detto a pag. 574 a proposito della terapia dell'infarto

cardiaco, è diverso da quella della terapia anticoagulante di breve durata, essendo quello di *impedire la comparsa o il ripetersi di manifestazioni trombo-emboliche*. La terapia anticoagulante « long-term », che va messa in atto nei casi e nelle condizioni ricordate a pag. 575, non va confusa con la terapia « chiarificante », eseguita con l'eparina e con gli eparinoidi semisintetici o estrattivi (v. pag. 640), la quale non ha niente a che vedere con la coagulazione del sangue.

TERAPIA FIBRINOLITICA

Con il nome di *farmaci fibrinolitici* si indicano quei farmaci che hanno la proprietà non di ostacolare i processi della coagulazione, ma di sciogliere i trombi sanguigni quando questi si sono formati (onde, a stretto rigore, dovrebbero indicarsi con il nome di *farmaci trombolitici*, anche se, in realtà, il costituente fondamentale del trombo è formato dalla fibrina). Sono quindi farmaci curativi delle malattie trombo-emboliche e non preventivi come fundamentalmente sono gli anticoagulanti.

La *fibrinolisi* è il fenomeno per il quale la molecola della fibrina, una volta formatasi, viene poi dissolta, mediante un processo di depolimerizzazione e di idrolisi, da un particolare enzima proteolitico fisiologico detto *plasmina*, o fibrinolisin, che non esiste nel sangue come tale, ma sotto forma di un suo precursore inattivo detto *plasminogeno*, o *profibrinolisin*. L'attivazione del plasminogeno a plasmina avviene normalmente sotto l'azione di varie fibrinochinasi; ma accanto agli attivatori del plasminogeno esistono anche degli inibitori. Al sistema plasminogeno-plasmina con tutti i suoi attivatori e inibitori viene dato il nome di *sistema fibrinolitico* del plasma normale e la sua attività varia in varie condizioni: ad esempio è aumentata in occasione di shock di varia natura, di sforzi muscolari, di emozioni, di attacchi febbrili; è diminuita dopo pasti ricchi di grassi e in genere negli stati iperlipemici, nell'età avanzata, negli stati cosiddetti di « trombofilia ».

Per potere aumentare il potere fibrinolitico del plasma e poterlo utilizzare ai fini terapeutici ci si può servire di *mezzi diretti*, consistenti nella somministrazione della plasmina naturale o di altri enzimi aventi anch'essi azione litica diretta sulla fibrina, o di *mezzi indiretti*, consistenti nella somministrazione di farmaci aventi la proprietà di attivare il sistema fibrinolitico naturale (vedremo fra poco come questi ultimi mezzi, almeno allo stato attuale delle cose, siano quelli piú rispondenti allo scopo).

Plasmina naturale. — La somministrazione della *plasmina naturale*, che sarebbe teoricamente il mezzo piú adatto per attuare la terapia fibrinolitica, incontra in pratica vari ostacoli. Il primo è rappresentato dalle grandi difficoltà tecniche di preparazione della plasmina, anche se attualmente si è riusciti, almeno in parte, a superarle mediante isolamento del plasminogeno dal plasma umano e sua successiva attivazione *in vitro* con la streptochinasi. In America sono già in commercio preparati di plasmina (ad esempio, Fibrinolysin Lyovac *Merck Sharp Dohme*), somministrabili per via e.v., o i.a., e dosati in Unità convenzionali, diverse secondo le varie Case produttrici. Tuttavia la somministrazione di plasmina può dare disturbi collaterali, rappresentati da reazioni febbrili o da manifestazioni del tipo malattia da siero, legati in parte alla presenza di streptochinasi, in parte alla natura stessa della plasmina, che è quella di un derivato plasmatico.

Un altro ostacolo è rappresentato dalla presenza nel plasma di una spiccata attività antiplasminica, che costringe, se si vuole ottenere un'azione clinicamente efficace, ad aumentare straordinariamente le dosi di plasmina rispetto a quelle calcolate teoricamente in base all'esperimentazione *in vitro*. Per eliminare questo inconveniente si è cercato, con risultati, peraltro, ancora non soddisfacenti, di iniettare la plasmina e.v. o i.a. il piú vicino possibile al punto dove ha sede il focolaio trombotico, in modo che essa possa giungervi rapidamente e, comunque, prima di essere inattivata dall'antiplasmina circolante.

Per questi motivi la terapia fibrinolitica con plasmina incontra difficoltà ad essere introdotta nell'uso clinico e, nel nostro Paese, ad esempio, non vi è ancora entrata.

Enzimi proteolitici. — Gli enzimi proteolitici *tripsina* e *chimotripsina*, di derivazione pancreatica, hanno la proprietà di lisare in vitro il coagulo di fibrina, ma in vivo ciò non avverrebbe o solo in misura limitata. Maggiore è la loro azione litica sugli essudati ricchi di fibrina, quali si possono avere nelle bronchiti croniche, in alcuni versamenti delle sierose, in alcuni processi infiammatori (annessiti, parametriti), in alcune piaghe torpide con essudato fibrinoso, in alcune raccolte ascessuali o flemmonose, ecc. (ma i benefici che si ottengono con i suddetti enzimi nel trattamento di alcune malattie trombo-emboliche, come, ad esempio, le tromboflebiti, sono dovuti, più che a un'azione dissolvitrice sul trombo, alla proprietà anti-essudativa e antiflogistica che questi enzimi anche posseggono). Inoltre la tripsina e la chimotripsina posseggono un'azione sulla coagulazione del sangue, che, pur essendo complessa, è in definitiva un'azione più ostacolante che favorente; onde contribuisce anch'essa, limitando l'estensione del coagulo, a determinare l'efficacia terapeutica della tripsina in alcune affezioni morbose, come, ad esempio, le tromboflebiti.

La tripsina e la chimotripsina vengono dosate in U. o in mg e la loro posologia è di aa mg 2.5-5 al giorno. Le vie di somministrazione possono essere diverse: i.m., orale, perlinguale, locale (sulla cute sotto forma di pomate o introducendole in loco in cavità ascessuali o in cavità preformate come nelle sierose, ecc.), nonché la via aerosolica.

Per quanto riguarda la combinazione della tripsina con l'eparina si veda a pag. 698.

Mezzi di attivazione endogena della fibrinolisi. — Per rendere più attivo, cioè più intenso e più rapido, il processo spontaneo della fibrinolisi, si ricorre fondamentalmente a due mezzi: alla somministrazione di enzimi dotati della proprietà di attivare la fibrinolisi spontanea, rappresentati dalla streptochi-

nasi e dalla urochinasi; alla provocazione di uno shock, essendosi osservato, come si è detto, che nel corso delle varie forme di shock esiste un'attivazione spontanea della fibrinolisi.

La *streptochinasi* (SK) è un enzima liberato dagli streptococchi nei loro terreni di coltura, il quale ha la proprietà di favorire la trasformazione del plasminogeno in plasmina, forse attivando un principio plasmatico ad azione fibrinolitica. Nei preparati del commercio la streptochinasi si trova sempre associata con un'altra sostanza anch'essa prodotta dagli streptococchi: la *streptodornasi*, la quale ha la proprietà di attaccare, depolimerizzandole, le nucleoproteine delle cellule morte (ad esempio di quelle del pus; ma le cellule vive vengono rispettate), provocandone la lisi, e, di conseguenza, una maggiore possibilità di riassorbimento degli essudati densi.

Fino a qualche tempo fa la via di somministrazione dell'associazione streptochinasi + streptodornasi era esclusivamente quella locale, non potendo essere adoperata la via generale (a prescindere dal fatto che quella orale non poteva esserlo perché i due enzimi in parola sono inattivati dal succo gastrico), sia perché non si riusciva ad ottenere preparazioni così pure da essere del tutto prive da impurità tossiche, sia perché i due enzimi, avendo carattere antigene, provocano la formazione di anticorpi nell'organismo, che fanno ben presto perdere l'efficacia al farmaco. Attualmente è stata allestita una preparazione abbastanza pura di streptochinasi + streptodornasi, tale da potere essere somministrata per via perlinguale (*Varidase Lederle*).

L'*urochinasi* è un sostanza di natura e di provenienza non ancora note, contenuta nelle urine, che ha la proprietà di attivare direttamente il plasminogeno a plasmina; onde, essendo anche priva di azione antigene, sarebbe il migliore fra i vari mezzi per favorire la fibrinolisi. Ma l'urochinasi, che nelle preparazioni sperimentali viene dosata in Unità biologiche e che si somministra per fleboclisi, non è ancora entrata nell'uso clinico corrente.

Provocazione di shock. — Si tratta di un mezzo piú teorico che pratico — che ricordiamo solo per completezza di esposizione — basato sul fatto che in qualsiasi forma di shock si ha un'attivazione spontanea della fibrinolisi. Se realmente si volesse mettere in pratica questa terapia (naturalmente solo in alcuni casi e solo in alcune malattie tromboemboliche, come la flebotrombosi, le tromboflebiti, le arteriti, e mai certamente nell'infarto miocardico o nella trombosi cerebrale) si può provocare lo shock mediante iniezione di un vaccino (antitifico, antipiogeno polivalente), oppure di Pyrexal (liposaccaride derivato dal *b. abortus equi*, che, peraltro, non si trova in commercio in Italia).

Somministrazione di eparina e di eparinoidi. — L'*eparina*, che secondo i piú recenti studi sarebbe completamente priva di azione fibrinolitica diretta, darebbe luogo, qualora venga trattata con tripsina, a un nuovo complesso molecolare con proprietà diverse da quelle iniziali delle due sostanze che lo compongono e dotato di una discreta proprietà fibrinolitica. Questo nuovo complesso è formato per l'85.7% di tripsina e per il 14.3% di eparina ed è messo in commercio con il nome di *tripsepar* (Tripsepar I.S.M.: ff mg 50 i.m., e.v. e i.a.).

Gli *eparinoidi* sono rappresentati da un gruppo di composti, in parte estrattivi in parte semisintetici, già descritti a pag. 642 a proposito della terapia dell'arteriosclerosi, di struttura chimica simile a quella dell'*eparina*, i quali, dal punto di vista delle azioni che posseggono, diversificano dall'*eparina* e fra di loro per i seguenti motivi. L'*eparina* possiede azione anticoagulante e chiarificante, ma non fibrinolitica; gli *eparinoidi semisintetici* posseggono azione chiarificante e fibrinolitica, ma non anticoagulante; gli *eparinoidi estrattivi* posseggono solo azione chiarificante e nessuna azione anticoagulante o fibrinolitica. In altre parole l'azione anticoagulante è posseduta dalla sola *eparina*, quella fibrinolitica dai soli *eparinoidi semisintetici*, quella chiarificante da tutti e tre i tipi di sostanze: *eparina*, *eparinoidi semisintetici* e *eparinoidi estrattivi*.

L'azione fibrinolitica degli eparinoidi semisintetici sarebbe del tipo indiretto, in quanto si estrinsecerebbe attraverso l'attivazione del plasminogeno. Gli eparinoidi si somministrano per via i.m. o orale alla dose media nelle 24 ore di mg 50-100, nonché per via locale sotto forma di pomate cutanee. Per i preparati del commercio si veda a pag. 643.

Alla terapia fibrinolitica sono state mosse alcune obiezioni che riguardano, in primo luogo, la sua efficacia (che in realtà, come si è ripetutamente detto, è molto limitata) e, in secondo luogo, il fatto che in alcune affezioni trombotiche, come la trombosi cerebrale e quella coronarica, le alterazioni irreversibili che si instaurano a carico dei tessuti privi di irrorazione sono così rapide che non si fa quasi mai in tempo — per quanto precocemente si possa dare inizio alla terapia fibrinolitica, e ammesso naturalmente che questa sia efficace — ad ottenere una lisi del trombo e una ricanalizzazione del vaso così rapide da impedire le alterazioni irreversibili. Comunque, questa non rappresenta una ragione sufficiente per rinunciare alla terapia fibrinolitica nelle due suddette affezioni morbose e la causa maggiore della sua limitata applicazione rimane sempre quella della sua scarsa efficacia. Del resto, la suddetta obiezione vale solo per la trombosi cerebrale (per questa affezione morbosa si veda anche quanto è detto a pag. 701) e per quella coronarica, ma in altre condizioni trombo-emboliche, come le tromboflebiti, le embolie arteriose periferiche e, in parte, anche le arteriopatie obliteranti periferiche, l'urgenza della terapia non esiste e una terapia fibrinolitica veramente efficace avrebbe un grandissimo valore.

Un'altra obiezione è rappresentata dall'eventualità che, in seguito alla terapia fibrinolitica, si possa avere un più facile distacco di emboli dal focolaio trombotico. Ma questa eventualità è più teorica che pratica e non vi è alcuna dimostrazione che il distacco di emboli sia facilitato dalla terapia fibrinolitica.

Un'ultima obiezione, infine, riguarda l'eventuale azione eccessiva dei farmaci fibrinolitici, che possono attaccare, oltre alla fibrina, anche il fibrinogeno circolante e altri fattori della coa-

gulazione), con la conseguente insorgenza di una diatesi emorragica per afibrinogenemia. Ma questo inconveniente è facilmente superabile in quanto oggi si dispone di un antidoto efficacissimo dei farmaci fibrinolitici: l'*acido ϵ -aminocaproico* (Caprolisin *Malesci*), che agisce in quanto è un potente inibitore della fibrinolisi.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI CLINICHE
DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE E DELLA TERAPIA FIBRINOLITICA

Le *indicazioni cliniche* della terapia anticoagulante e della terapia fibrinolitica sono rappresentate dalle malattie trombo-emboliche, intendendosi con questo nome quelle affezioni morbose provocate dall'occlusione trombotica di un vaso in qualche distretto, sia arterioso che venoso, del sistema circolatorio, con le conseguenze a ciò collegate: arresto della circolazione (con formazione di infarti nel caso di occlusione nel sistema arterioso), possibilità di distacco di emboli dal trombo, i quali, notoriamente, vanno sempre ad occludere vasi arteriosi.

In teoria la terapia anticoagulante rappresenta la *prevenzione* delle malattie trombo-emboliche e quella fibrinolitica la loro *terapia vera e propria* quando si sono instaurate, anche se una così netta distinzione non è sempre sostenibile, in quanto in un soggetto con una trombosi in atto, oltre alla terapia fibrinolitica, che serve a lisare il trombo, è utile anche quella anticoagulante, che serve a limitarne l'estensione, a prevenirne la formazione di altri e ad impedire l'eventuale distacco di emboli.

Le malattie tromboemboliche di più grande interesse clinico sono rappresentate, nel campo arterioso, dalla trombosi coronarica (con successivo infarto del miocardio), dalla trombosi cerebrale, dagli emboli arteriosi periferici a partenza cardiaca e, in parte, dalla arteriopatie obliteranti periferiche; nel campo venoso sono rappresentate dalle flebotrombosi e dalle tromboflebiti e dall'eventuale embolia polmonare ad esse conseguente.

La trombosi cerebrale, peraltro, non rappresenta un'indicazione della terapia anticoagulante né di quella fibrinolitica, perché, oltre al fatto che è praticamente impossibile fare diagnosi differenziale fra trombosi ed emorragia cerebrale, alla trombosi si associano quasi sempre anche fenomeni emorragici, i quali, evidentemente, controindicano nel modo piú assoluto l'uso delle due suddette terapie. C'è chi sostiene addirittura che la terapia anticoagulante è inutile nelle trombosi arteriose in genere (quindi anche nella trombosi coronarica con conseguente infarto del miocardio), perché in esse, a differenza di quanto avviene nelle trombosi venose, i momenti etiopatogenetici fondamentali della trombosi sono da ricercarsi in alterazioni della parete arteriosa e del sistema estrinseco della coagulazione, contro le quali gli anticoagulanti hanno scarsa efficacia. La terapia anticoagulante, invece, è correttamente indicata nelle trombosi venose, nelle quali la causa fondamentale della trombosi è proprio insita in alterazioni del sistema intrinseco della coagulazione, sul quale agiscono gli anticoagulanti.

Ci sono poi le controindicazioni generali alla terapia anticoagulante, rappresentate dalla presenza di uno stato basale di fragilità capillare (come si può avere, oltre che nelle angiopatie emorragiche vere e proprie, negli ipertesi gravi e negli arteriosclerotici) e dalla presenza di lesioni potenzialmente emorragipare, come l'ulcera gastroduodenale, i processi escavativi tubercolari, ecc..

FINITO DI STAMPARE IL 15 NOVEMBRE 1963
PER I TIPI DELLE INDUSTRIE GRAFICHE
V. LISCHI E FIGLI - PISA

