



SOPRA L'USO

# DELL'ADONIS VERNALIS

E DELLE

SOSTANZE CONGENERI NELLE MALATTIE DI CUORE

STUDIO CLINICO

DI VINCENZO CERVELLO



PALERMO

TIPOGRAFIA DI MICHELE AMENTA

—  
1885

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

PHYSICS DEPARTMENT

PHYSICS 309

SOPRA L'USO  
DELL'ADONIS VERNALIS

E DELLE

SOSTANZE CONGENERI NELLE MALATTIE DI CUORE

STUDIO CLINICO

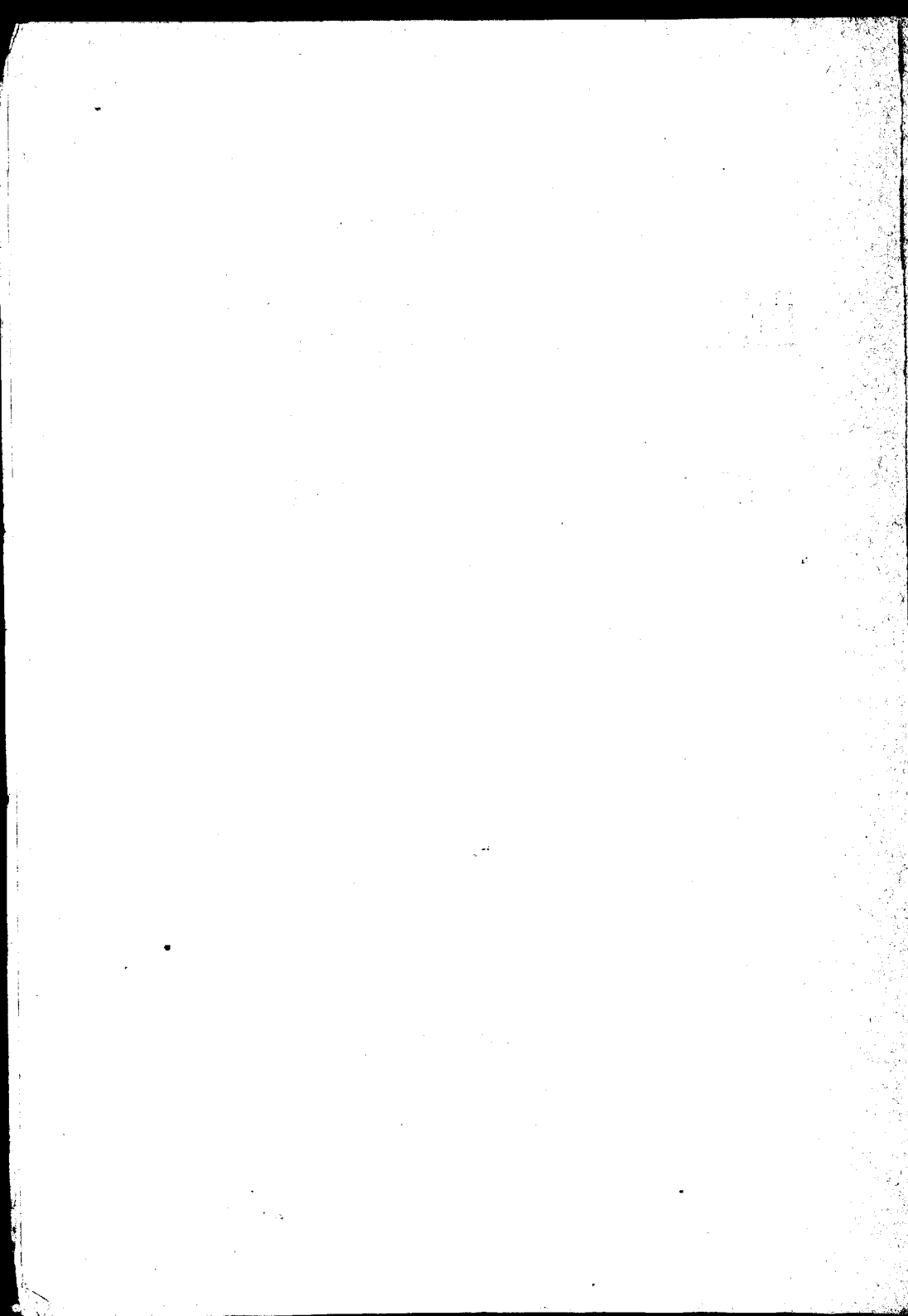
DI VINCENZO CERVELLO



PALERMO

TIPOGRAFIA DI MICHELE AMENTA

1885



---

La terapia delle malattie di cuore è assai più complessa di quanto ordinariamente si ritiene; vi sono infatti nelle cardiopatie forme e gradi, che nulla hanno di comune fra di loro tranne che l'organo affetto, e si comprende che variando la sede e la natura della lesione variano anche i disturbi consecutivi da parte della circolazione sanguigna e delle principali funzioni organiche e varia quindi anche il metodo curativo, modificandosi secondo le varie esigenze. Non vale il far diagnosi generica di *vitium cordis* e ricorrere senz'altra ricerca ai soliti farmaci, alla caffeina e alla digitale; ci vuole ben altro per istituire seriamente una cura proficua: l'empirico confonde perchè vi trova il suo comodo: ma il medico razionale distingue e il malato vi trova la sua sicurezza; e sono molti e rilevanti i vantaggi che un cardiaco può ricavare da una cura bene indirizzata.

Di tale argomento non mi occuperò in modo generale, perchè non intendo passare in rassegna i tanti medicamenti proposti nelle cardiopatie, ma specialmente per ciò che riguarda quel gruppo farmacologico a cui appartiene l'*adonis vernalis*, di cui ho cercato stabilire le indicazioni terapeutiche.

L'*Adonis vernalis* non è un nuovo acquisto della materia medica, il suo uso rimonta a parecchi secoli addietro. Da *Tragus*, che la trovò nei prati tra Bingen e Magonza nel 1544, e ne descrisse i caratteri botanici, fu confusa col-*l'elloboro di Ippocrate*, ma in seguito accortosi dell'errore diede i caratteri differenziali delle due piante.

Essa è un'erba della famiglia delle ranunculacee, ha radice perenne, cresce nei luoghi elevati della Europa centrale ed è molto comune nella Russia meridionale. Facendo esatte ricerche nella antica letteratura medica, ho trovato che le sue radici, o per frode o appositamente, erano mischiate a quelle dell'elloboro nero e spesso del tutto a esse sostituite. Si riscontri in proposito l'opera del *Buxbaum* (1) e quella del *Dale* (2). Il *Frank* (3) attribuisce all'*Adonis* la proprietà di *riscaldare* e di *asciugare*. Il *Gleditsch* (4) assicura che era adoperata in molte parti della Germania e delle regioni nordiche invece dell'elloboro nero. *Swediauer* (5) dice che anche in Francia si faceva tale sostituzione.

Altre notizie si trovano nelle opere di *Pfaff* (6) *Lo-seke* (7) e *Richter* (8).

Però l'uso dell'*a. vernalis* venne mano mano limitandosi e nei trattati di materia medica fin dal principio del

(1) *Enumeratio plantar.* p. 6, 1721.

(2) *Pharmacologia seu Manuductio ad Mat. Med.* p. 175, 1751.

(3) *Flora francica*, p. 26, 1766.

(4) *Vollst. theor. prakt. Geschichte all. bef. nützl. Pflanzen*, t. I. p. 4, 1777.

(5) *Arenzmittellehre*, p. 128, 1881.

(6) *Syst. d. Mat. Med.*, t. III. p. 257, 1814.

(7) *Materia medica*, p. 130, 1800.

(8) *Ausführliche Arzneimittelehre*, t. II, p. 382, 1827.

nostro secolo non se ne fa più menzione, o qualcuno l'accenna per dire che essa non era più in uso. Rimane tuttavia come rimedio popolare in Russia per vari scopi, principalmente contro le idropisie.

In questi ultimi anni il *Bubnoff* (1) ne fece uno studio terapeutico nella clinica di *Botkin* a Pietroburgo, e questo rappresenta la prima pubblicazione importante sull'argomento, essendo assai indeterminate ed empiriche le notizie precedenti.

Parecchi chimici e farmacologi analizzarono l'*a. vernalis* per scoprirne il principio attivo, ma i loro tentativi andarono falliti, come anche quelli del *Bubnoff* e del *Gunther*. Solo nel 1881 io riuscii a isolarne un principio attivo, che chiamai *adonidina*, nel quale potei riconoscere la proprietà di sdoppiarsi, dando glucosio, in presenza degli acidi diluiti; l'*adonidina* è quindi un glucoside di cui studiai l'azione fisiologica, come sarà esposto in seguito (2). Ma l'ufficio del farmacologo non si limita soltanto allo studio dell'azione fisiologica di una sostanza, gli resta ancora un altro compito più importante e più umanitario, cioè lo studio dell'azione terapeutica; ond'è che io prima nella clinica medica di Palermo, diretta allora dal Professore Federici, e in seguito nella clientela privata, andai raccogliendo osservazioni sugli effetti dell'*a. vernalis*; servendomi di guida anzitutto la conoscenza dell'azione fisiologica e poscia quanto risultava dall'uso empirico e dalle osservazioni ben raccolte dal *Bubnoff*.

Per non incorrere nelle solite lungaggini, non mi estenderò sulla storia clinica dei diversi ammalati sopra i quali potei sperimentare l'uso della *adonis vernalis*, ritenendo

(1) *Sull'azione fisiol. e terap. dell'a. vernalis, Dissertaz., 1880.*

(2) *Sul principio attivo dell' adonis vernalis, arch. p. le Scienze med. t. V. n. 9.*

assai più utile formulare i risultati generali, tanto più che nel maggior numero dei casi si trattava di infermi curati non in uno spedale, ma in casa privata e non era possibile seguire accuratamente le modificazioni successive che giornalmente si verificavano, così per ciò che riguarda l'esame del cuore, come la quantità delle urine e il dosaggio dei suoi principali componenti normali e anormali, specialmente dell'albumina; queste modificazioni però se non nei minuti particolari poterono essere apprezzate discretamente, trattandosi di differenze assai notevoli.

Adoperai l'*a. vernalis* per lo più nelle lesioni doppie della mitrale, specialmente nel periodo in cui si è rotto il compenso e potei constatare una vera efficacia, quando non trattavasi di degenerazione del miocardio; avvertasi questa degenerazione non si ha alcun rilevante vantaggio nè dall'*adonis*, nè da altri farmaci ai quali ricorsi.

Se lo stato degenerativo non era profondo si giungeva a far ristabilire il compenso e a ridare un certo benessere all'ammalato.

L'adoperai qualche volta nelle affezioni aortiche, così in un caso di insufficienza delle semilunari complicata a insufficienza della mitrale; si ebbe uno rapido miglioramento, gli edemi scomparvero, almeno per un certo tempo, ma non rividi più l'infermo. Effetti poco utili, anzi dannosi, sperimentai in un caso di insufficienza delle semilunari e leggiera stenosi dell'orificio aortico con tendenza ad anemia cerebrale; ricavai invece molto vantaggio dall'oppio. In un individuo affetto da insufficienza delle semilunari e stenosi dell'orificio corrispondente, in cui si notavano tutti i disturbi dovuti alla stasi generale, si ebbe un compenso completo, almeno per alcuni mesi, dopo i quali non rividi l'infermo.

Somministrai il farmaco ora continuamente ora ad

intervalli per avere così un criterio se il miglioramento verificatosi fosse dovuto all'efficacia della cura.

La dose oscillò tra due e cinque grammi dati in infusione alla colatura di 150 grammi d'acqua.

Riassumo adesso in modo generale gli effetti osservati in quei casi nei quali era possibile lo sperare un miglioramento delle condizioni locali e generali:

I cardiaci dopo alcuni giorni che sono sottoposti alla cura dell'*a. vernalis* riacquistano un senso di benessere, diminuisce quell'ambascia che specialmente accompagna i vizi della mitrale, conciliano molto più facilmente il sonno, il respiro si fa meno affannoso, divenendo più raro e più profondo; il polso diventa meno frequente, più regolare, più ampio e più forte. Si hanno insomma tutti i segni di *un maggiore riempimento del sistema arterioso e di un relativo svuotamento del sistema venoso*. Il che si può dedurre oltre che dai caratteri acquistati dal polso, anche dalla diminuzione dell'area cardiaca, dal diminuire della cianosi, che scompare anche del tutto, dal progressivo dileguarsi degli edemi e dalla diminuzione del volume del fegato; oltre di che i fenomeni di stasi polmonare anch'essi svaniscono.

Da parte del cuore abbiamo, oltre alla diminuzione della sua area, il rinforzo dell'impulso cardiaco, anche in qualche caso in cui prima non era sensibile, i toni si odono molto più nettamente, il ritmo si fa più regolare.

L'urina aumenta sensibilmente, sino a raddoppiarsi nella sua quantità giornaliera, non si presenta più torbida per urati, e l'albumina o è molto ridotta o scompare completamente.

Da quanto si è detto risulta che le principali modificazioni che si avverano nello apparecchio circolatorio per opera dell'adonis sono la svuotamento delle vene sopraccriche e il rinforzo della azione cardiaca, con diminuita frequenza.

Negli individui nei quali fu prolungata la cura anche per due mesi, non si osservarono mai segni di azione cumulativa; ciò che dimostra come l'adonis è prontamente assorbita e prontamente eliminata.

Or si domanda: quali sono le indicazioni terapeutiche nelle varie forme e nei vari periodi delle malattie cardiache? Per stabilire questo con esattezza dobbiamo riferirci alla sua azione fisiologica, che considero come vero punto di partenza dell'azione terapeutica. E qui devo confessare la mia meraviglia nel vedere come questa verità è con tanta leggerezza contraddetta da parecchi moderni cultori di scienze mediche: così il *Peter* (1) parlando della digitale, che si comporta in modo simile all' *a. vernalis* per come si è potuto già rilevare, esclama: « quanto a intraprendere qui questo lavoro di Sisifo, che consiste nel tentare, anche per mezzo della fisiologia sperimentale, di interpretare il modo di agire della digitale, io non lo farò; è la confusione delle confusioni. Se ne giudichi: per Schieman la digitale paralizza il cuore, lo tetanizza secondo il Bernard; Traube crede che la digitale non agisce sul cuore, ma sul pneumogastrico, Sanders e Hirtz dicono che aumenta i battiti cardiaci invece di diminuirli, Kingleke, Beddoës, Bidaut e Villiers, Schwilgué, Ferrand, Legroux ecc. ammettono che la digitale aumenta la tensione arteriosa, mentre che Traube, Hirtz, Onimus, Coblentz dicono ch' essa la diminuisce. »

(1) *Bullet. de therap. t. 104, p. 112.*

Meno male che l'autore finisce col mettere avanti il dubbio, che queste contraddizioni possono dipendere da una differenza di dose o di processo sperimentale.

Il *Peter* però, clinico del resto tanto distinto, se avesse studiato meglio la quistione, attingendo a fonti più recenti, si sarebbe accorto che tutte queste divergenze non esistono, esse in gran parte provengono dalle condizioni varie nelle quali si sono messi i più o meno esperti sperimentatori e soprattutto dalle varie dosi impiegate, tanto più che allora i metodi di investigazione erano poco rigorosi; adesso però i dubbii si sono allontanati, come si vedrà in seguito.

E poi direi al *Peter*: ammesso che le opinioni dei farmacologi sono così disparate, sono forse concordi quelle dei clinici? Il *Rasori* non esita ad affermare che la digitale è il perturbatore per eccellenza del cuore; il *Giacomini* dice che essa è un contro-stimolante; il *Trousseau* la chiama sedativo del cuore; il *Maggiorani* e il *Burresi* sostengono che infiacchisce l'attività cardiaca; il *Bouillaud* chiama la digitale l'oppio del cuore; il *Bean* la chiama la china del cuore; il *Currie* il talismano del cuore; il *Macleán* il controllo del cuore; il *Dujardin-Beaumez* il tonico per eccellenza del cuore; il *Tommasi* di Napoli, in opposizione al *Burresi*, ammette che la diastole arteriosa è più ampia per opera della digitale; ecc. ecc. ecc.

Adunque, senza che io mi occupi in modo generale, delle relazioni fra azione fisiologia e terapeutica, dirò, nel caso speciale, che si è avuto il torto di lasciarsi guidare da concetti puramente fisiologici o puramente clinici, mentre sono gli uni e gli altri che bisogna attentamente ponderare, perchè è la mirabile armonia che passa fra azione fisiologica e terapeutica che dobbiamo saper comprendere. Pur troppo è vero che spesso non vi si riesce, ma bisogna

riflettere che da poco tempo la terapia si è messa su questo nuovo indirizzo, e non possiamo quindi pretendere troppo.

Nel caso dell'*a. vernalis* troviamo tutte le condizioni favorevoli per intraprendere uno studio secondo i criteri sopra esposti, infatti da una parte conosciamo abbastanza bene il modo di agire di questo farmaco, e degli altri di simile azione, almeno, fino al punto che a noi interessa; e d'altra parte l'apparecchio circolatorio su cui esse agiscono è stato abbastanza bene studiato nella sua azione normale e patologica.

Comincio col riassumere brevemente i dati sperimentali forniti dai più recenti studi, ai quali anch'io ho portato il mio piccolo contributo, limitandomi soltanto alle modificazioni subite dall'apparecchio circolatorio, come le più caratteristiche e più proprie al nostro scopo. Avverto che parlando dell'*a. vernalis* intendo riferirmi a tutto il gruppo della digitale.

Le alterazioni che presenta il cuore di rana possonsi riunire in quattro stadii:

1° stadio. Aumento dell'ampiezza delle pulsazioni cardiache con ingrandimento della fase diastolica.

2° stadio. Movimenti irregolari del cuore, detti peristaltici; dipendenti da ciò che non tutte le parti del ventricolo sono colte egualmente dal veleno.

3° stadio. Arresto sistolico del ventricolo, cui segue presto un arresto forse anche sistolico delle orecchiette. Arrestatosi il cuore, se si dilata meccanicamente il ventricolo per mezzo della pressione esercitata da un liquido, si provocano di nuovo energiche e regolari pulsazioni, che durano finchè si intrattiene la pressione, tolta la quale il ventricolo torna ad arrestarsi in sistole.

4° stadio. Completa paralisi, cioè morte del cuore, il

quale conserva sempre la sua posizione sistolica, e dilatato con una pressione, non è capace di riprendere le pulsazioni.

*Schmiedeberg* spiega l'arresto sistolico ammettendo un'altezzazione della elasticità del muscolo cardiaco, per cui terminata la sistole, il cuore non può più tornare a dilatarsi (1).

Negli animali a sangue caldo, in cui ci è impossibile l'osservazione diretta del cuore, dobbiamo limitarci ad investigare il comportamento del polso e della pressione sanguigna, e questo è rappresentato dai seguenti stadii:

1° stadio. Aumento della pressione arteriosa, accompagnato generalmente da diminuzione di frequenza del polso.

2° stadio. Pressione sempre elevata ed aumento della frequenza del polso.

3° stadio. Pressione aumentata, grande irregolarità dell'azione cardiaca, variabile frequenza del polso.

4° stadio. Rapido cadere della pressione, arresto del cuore.

L'aver seguito questi vari stadii ci mette in grado di comprendere perchè alcuni trovarono che la frequenza aumenta altri che diminuisce, perchè alcuni trovarono aumentata la forza del cuore, altri diminuita; differenze dovute evidentemente alle dosi impiegate.

Ed ora siamo in grado di rispondere ai quesiti che ci siamo messi innanzi, quelli cioè riguardanti l'applicazione terapeutica dell'a. vernalis; non occorre più che io entri nelle vecchie quistioni, che si sono agitate per la digitale, divenute oramai oziose da che si è conosciuta bene la sua azione.

Abbiamo visto che la forza della sistole cardiaca è senza

(1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. t. XVI,

dubbio accresciuta tanto nell'individuo sano che nel malato, dal che si potrebbe dedurre un primo precetto clinico, cioè che gli agenti del gruppo della digitale convengano in quei casi in cui le forze del cuore sono prostrate. A questa proposizione non devesi dare un significato assoluto e io non divido affatto il parere di coloro che hanno fatto questa grande dicotomia, nella quale sono comprese tutte le indicazioni terapeutiche della digitale. Così coloro che la riguardano come un tonico del cuore la prescrivono in quei casi in cui le alterazioni cardiache sembrano riposare sopra un fondo di debolezza, e si guardano bene dall'adoperarla nelle forme attive di malattie di cuore e dove l'azione è piuttosto in eccesso.

In questo modo si fa una certa confusione e non si comprende quali siano nettamente i casi in cui si debba o no intervenire, del resto non sempre si può avere un criterio sicuro dello stato della forza del cuore e poi bisogna prendere in molta considerazione tutti i disturbi che accompagnano i vizii cardiaci.

Si è visto che la pressione sanguigna s'innalza (il successivo rapido abbassamento viene solo dopo dosi mortali) e ciò dipende non da un restringimento dei piccoli vasi, ma da una rinforzata azione cardiaca, come ha dimostrato il Williams (1).

E qui dobbiamo fermarci un poco perchè questa proprietà fisiologica ci guida alle principali indicazioni, che sono racchiuse nella seguente frase: *Bisogna prescrivere i farmaci del gruppo della digitale tutte le volte che il sistema arterioso contiene poco sangue e sotto piccola pressione e conseguentemente il venoso molto sangue sotto aumentata pressione. Ora*

(1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. t. XIII, p. 1.

da questa indicazione generica dobbiamo passare ai casi speciali.

Nelle lesioni organiche del cuore dobbiamo distinguere diversi periodi, così secondo il Fernet (1) abbiamo: 1) il periodo *eusistolico*, in cui si ha solamente lesione dell'orificio senza alcun disturbo apprezzabile; 2) l'*ipersistolico*, nel quale l'ipertrofia cardiaca compensa i disturbi prodotti dalla lesione; 3) l'*iposistolico*, in cui l'equilibrio è rotto e si presenta la stasi venosa; 4) l'*asistolico*, in cui il cuore è colpito da degenerazione grassa.

Nei periodi in cui esiste il compenso non trovano indicazione i medicinali in esame; essi ecciterebbero inutilmente il cuore, che compie discretamente il suo ufficio. Però si può ottenere un benefico effetto, anche in questo caso, se la frequenza cardiaca è esagerata, allora il ventricolo non ha tempo di riempirsi completamente, manda minor quantità di sangue nelle arterie e si produce quindi accumulo nelle vene; d'altra parte il lavoro eccessivo dispone alla degenerazione del miocardio.

Nel periodo iposistolico si trovano le condizioni meccaniche per la razionale indicazione, nell'ultimo periodo si troverebbero le stesse condizioni, ma il muscolo cardiaco è caduto in degenerazione grassa e risente quindi poco o nulla l'azione dei farmaci.

Finora ho parlato in genere di lesioni organiche del cuore, nelle quali a un certo punto si dovrebbero avere gli stessi disturbi meccanici sia nelle affezioni mitrali che in quelle aortiche, come anche in quella del cuore destro, ma di fatti si ha clinicamente una certa differenza secondo la sede della lesione e il valore compensativo della sezione posta prima dell'ostacolo.

(1) *Bullet de thérap.* t. 103, p. 109.

Il *Dujardin-Beaumez* (1) fa un distacco completo dal punto di vista terapeutico tra le lesioni della mitrale e quelle dell'orificio aortico: nelle prime la terapia deve mirare a tenere il cuore a livello del suo ufficio, ritardandone la degenerazione granulo-grassosa, e a questo scopo raccomanda i tonici del cuore, mettendo in prima linea la digitale. Nelle seconda bisogna combattere soprattutto l'anemia cerebrale e l'irritazione dei plessi nervosi, che circondano l'aorta, quindi secondo lui sono contraindicati i tonici cardiaci e convengono invece i medicamenti, che stimolano la circolazione cerebrale e diminuiscono la sensibilità.

Io ritengo che questa distinzione assoluta sia difettosa, in genere mi accordo con lui nel ritenere che il trattamento debba variare secondo la sede della lesione, ma non bisogna elevar questo criterio a legge assoluta. Egli assicura che l'insufficienza aortica si accompagna a gravi disturbi della circolazione, disturbi che differiscono essenzialmente, nel loro insieme, da quelle portate dalle lesioni mitrali, anche quando siano arrivate al loro massimo di intensità. Realmente però non è così non solo negli ultimi stadii, ma alle volte anche nei primi delle affezioni aortiche; se il ventricolo sinistro per una causa qualunque non può esagerare il suo lavoro, onde cacciare nell'aorta una sufficiente quantità di sangue, si avrà ristagno nelle vene con tutti i disturbi relativi.

Adunque, anche dal lato terapeutico, questa distinzione assoluta non ha valore e conviene in tutti i casi regolarsi secondo i disturbi idraulici del circolo.

Nelle lesioni del cuore destro la stasi venosa insorge più presto ed è più grave, quindi maggiore necessità e ur-

(1) *Leçons de Clinique thérap.*, 1883.

genza di spronare il cuore per aumentarne l'attività. Io non ho finora avuto occasione di curare un individuo affetto da malattia del cuore destro nè coll' *a. vernalis* nè con altro farmaco del gruppo della digitale, ma ritengo che qui vi sieno le condizioni favorevoli per agire.

Siccome i disturbi idraulici sopra esposti si accompagnano generalmente con aumentata frequenza e irregolarità cardiaca, così i medicamenti in parola trovano la loro più completa applicazione, infatti risulta dalla loro azione fisiologica il potere di rendere meno frequente e più regolare l'attività cardiaca.

Non mi trattengo ancora su altri particolari e su altre forme morbose, perchè mio intendimento era quello di esporre esclusivamente i risultati della mia esperienza clinica e di interpretarli coi dati forniti dalla scienza sperimentale.

Occupandomi dell' *a. vernalis* mi sono più estesamente riferito a tutti i farmaci che hanno per tipo la digitale, ma resterebbe ora a conoscere, ciò che è importante dal lato pratico, quali fra essi sono da adoperarsi con maggiore utilità e con minori inconvenienti. L'uso della digitale, come ben si conosce, non è esente da qualche pericolo, essa è difficilmente assorbita e difficilmente eliminata, da ciò l'accumularsi nell'organismo della sua parte attiva; tanto che si è osservato qualche volta, anche dopo otto giorni da che se ne è sospeso l'uso, continuare la rarità del polso e gli altri fenomeni dovuti alla sua influenza. Negli individui sottoposti per lungo tempo ad una cura di questa sostanza si produce una fatica esagerata del cuore, si ha, come bene ha detto il *Gubler*, ma vera asistolia terapeutica. Il *Rabuteau* (1) e il *Mégerand* (2) trovarono negli animali, sotto-

(1) Société de Biologie, 1874.

(2) Thèse, Paris, 1882.

posti per lungo tempo alla digitale, una degenerazione granuloso-grassosa del cuore. Così anche il *Dujardin-Beaumez* (1) poté osservare individui assai sofferenti, ai quali bastava fare interrompere l'uso troppo prolungato di questo farmaco per prodursi un miglioramento immediato e considerevole.

In pratica è spesso difficile poter ottenere dai malati la rigorosa osservanza dei precetti che si richiedono durante una cura di digitale, specialmente nei numerosi casi in cui non è possibile la quotidiana sorveglianza; epperò sarà fatto un utile acquisto in terapia qualora si potessero sostituire altre sostauze dotate di simile azione e che non dividono gli stessi pericoli.

Una di esse è appunto l'*a. vernalis* sprovvista affatto di azione cumulativa, per come risulta dalla esperienza mia e da quella del *Bubnoff*. Questa pianta non è indigena nelle nostre parti, ma essa può sostituirsi benissimo da un'altra specie dello stesso genere, cioè dall'*adonis cupaniona*, che cresce nei nostri prati e fiorisce da febbrajo ad aprile. Io ho recentemente estratto da questa pianta un principio attivo dotato delle stesse proprietà chimiche, sino al punto che poterono essere investigate, e della stessa azione fisiologica dell'adonidina proveniente dall'*a. vernalis*. Si potrà prescrivere l'*adonis* indigena alla stessa dose e in forma d'infusione come si pratica per l'esotica (2).

Palermo 1884.

2783



(1) l. c.

(2) Gazz. chimica ital. t. XVI, 1884.

