

18
A. GIOTTI - G. GIUSTI

L'associazione cardiazolo-picrotossina

nella pratica tossicologica e in medicina interna

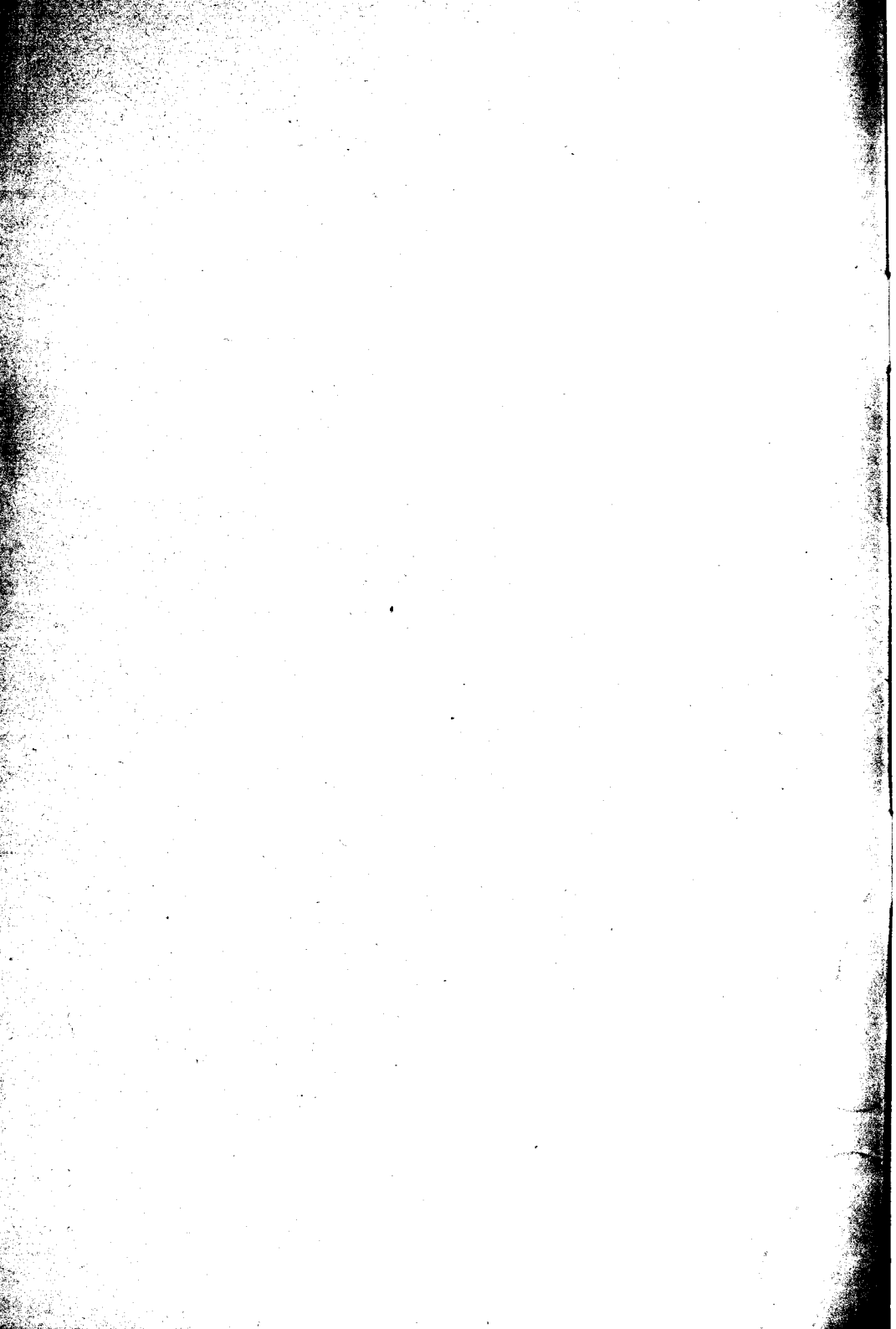
(Ricerche sperimentali e cliniche)

Estratto dalla
RIVISTA DI CLINICA MEDICA
Anno XLVIII - N. 4
del 30 Settembre 1948



80
B
18

TIPOGRAFIA "L'ARTE DELLA STAMPA"
FIRENZE



ISTITUTO DI FARMACOLOGIA
E TOSSICOLOGIA DELLA UNIVERSITÀ
DI FIRENZE
DIRETT.: PROF. M. AIAZZI-MANCINI

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA
E PROPEDEUTICA CLINICA
DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE
DIRETTORE: PROF. A. LUNEDI

L'associazione cardiazolo-picrotossina nella pratica tossicologica e in medicina interna

(Ricerche sperimentali e cliniche)*

A. GIOTTI

G. GIUSTI

P R E M E S S A .

I recenti successi che si sono avuti sia nel campo tossicologico come nella medicina generale e nelle sale chirurgiche con l'uso e della picrotossina e del cardiazolo, in ogni forma di collasso respiratorio e circolatorio di origine centrale, come pure in ogni evenienza di minaccia bulbare, ci hanno indotto a provare se l'associazione di questi due farmaci potesse migliorare ulteriormente l'efficacia dei due prodotti, e compensarne le eventuali deficienze.

Così ad es. è risaputo che malgrado che la picrotossina abbia un potere analettico maggiore e più pronto del Cardiazolo, la sua azione è, in confronto, di minore durata, per cui associando i due farmaci era presumibile che si potesse ottenere un effetto presso a poco immediato e intenso, il che non era ottenibile con il solo Cardiazolo, e nel contempo di sufficientemente lunga durata il che non era ottenibile con la sola picrotossina. Per queste ricerche abbiamo scelto un preparato che va sotto il nome commerciale di Pieropen⁽¹⁾ e che è costituito da fiale di 2 cc. contenenti picrotossina gr. 0,002 e pentametilentrazolo gr. 0,05 in acqua distillata sterile.

Non riteniamo il caso di dilungarci ad illustrare le caratteristiche farmacologiche e cliniche del Cardiazolo essendo esse di comune conoscenza. riteniamo invece opportuno fare qualche ricordo relativamente alla picrotossina che rappresenta un farmaco non ancora entrato nella pratica medica e di cui i più ignorano le caratteristiche e i pregi.

(*) Le ricerche sperimentali e clinico-tossicologiche sono state eseguite nell'Istituto di Farmacologia dal Dott. Giotti; le ricerche clinico-internistiche nell'Istituto di Patologia Speciale Medica dal Dott. Giusti.

(¹) Il prodotto ci è stato fornito dalla Ditta preparatrice Menarini.

NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE.

La picrotossina (o cocculina, menispermina, acido picrotoxinico) è un principio attivo che si ricava dal frutto o coccia del Levante o coccia indica (5%) e dai semi (1,5%) della *Anamirta cocculus* (paniculata). Essa non contiene azoto, ha la seguente formula bruta $C_{30}H_{31}O_{13}$, ma non è ancora esattamente conosciuta nella sua intima struttura chimica: molto probabilmente è una miscela di picrotina (sostanza inattiva) e di picrotossinina (ad attività doppia della picrotossina) (1).

La picrotossina è un potente stimolante del S. N. centrale; la sua azione nei mammiferi è di elezione diretta sul bulbo di cui stimola particolarmente il centro respiratorio, i centri vasocostrittori e quelli cardioregulatori, ma essa si estende e comprende pure il mesodiencefalo e la corteccia cerebrale. Solo per dosi molto elevate può anche essere interessato il midollo spinale (2). Ne consegue che piccole e medie dosi portano a un aumento della ventilazione polmonare per una stimolazione della frequenza e della profondità del respiro, ad un aumento della pressione arteriosa per vasocostrizione generale ma specialmente intensa nel distretto splancico, e a bradicardia con rinforzo della attività sistolica del cuore per eccitazione del centro cardiorallentatore. Dosi più elevate conducono a convulsioni di tipo epilettico. Queste convulsioni si alterano nel loro aspetto dopo distruzione della corteccia, scompaiono invece dopo distruzione del ponte e della parte più alta del bulbo.

Altre azioni esplicate dalla picrotossina sui mammiferi sono: aumento della sudorazione e della secrezione salivare, vomito per dosi elevate, stimolazione della motilità intestinale e uterina, lieve iperglicemia, aumento del contenuto in acido lattico del cervello, ecc.

La picrotossina è facilmente assorbita per le comuni vie di somministrazione, e può essere iniettata endovena. Essa scompare molto rapidamente dal sangue, essendo in parte distrutta e in parte (circa il 10%) eliminata con le urine. Ciò porta a una azione pronta ma fugace (3). Circa le dosi tossiche SOLL-MANN e GOODMAN e GILMAN (2) riferiscono che 20 mgr. di picrotossina appaiono già dannosi, però la dose letale per l'uomo non è ancora conosciuta. Nel coniglio la dose minima convulsivante per via endovenosa è di 0,75-0,80 mg. pro kilo e la dose letale nell'85% degli animali di 1,5 mg. pro kilo (WERNER 1938 - KOHN 1938). Nei cani dosi di 0,3 mg. pro kilo somministrate endovena danno convulsioni e dosi di 1,5 mg. pro kilo portano a morte. In caso di intossicazione da picrotossina, il migliore antagonista è rappresentato da un qualsiasi derivato barbiturico.

Numerosi sono gli studi compiuti circa l'azione analettica della picrotossina, circa l'azione risvegliante da essa esplicata nelle narcosi più varie e circa la sua azione antagonista in casi di intossicazioni e di incidenti da anestetici.

Fino dal 1874 TSCHUDI (4) aveva affermato che la pierotossina è un appropriato antagonista della morfina. BROWNE (5) nel 1875 dimostrò che esiste un mutuo antagonismo tra cloralo idrato e pierotossina, ciò che in seguito fu confermato da numerosi altri AA. (6). SCHMIDEBERG (7) nel 1913 ha osservato sui conigli anestetizzati con paraldeide una potente azione denarcotizzante operata dalla pierotossina per cui essa venne inclusa nel gruppo degli analettici assieme alla canfora, alla caffeina e alla stricnina. La pierotossina è stata pure usata con efficacia da KOSSA (8) per antagonizzare l'azione della morfina e da JANUSCHKE (9) per antagonizzare la depressione da bromuri.

Ma gli studi più accurati e più importanti sono relativi all'antagonismo pierotossina-barbiturici.

PULEWKA nel 1927, oltre a confermare che la pierotossina antagonizza l'azione narcotica e tossica del cloralo e dell'uretano, dimostrò che tale antagonismo sussiste pure verso i barbiturici (10). MALONEY, FITCH e TATUM nel 1931 (11), MALONEY e TATUM nel 1932 (12) e MALONEY nel 1933 (13) hanno concluso una serie di lavori sperimentali affermando che la pierotossina è un antagonista efficace verso i barbiturici in genere, riducendo il tempo della narcosi e salvando dalla morte gli animali trattati con dosi letali. Ciò fu in seguito confermato da GOWER (14), SWANSON (15), REYNOLDS (16), KOFFANYI (17) ecc.

Gli effetti benefici della pierotossina sono riferiti ad una eccitazione corticale e bulbare, all'aumento della pressione sanguigna, alla stimolazione del respiro, al potenziamento dell'azione della adrenalina, agli effetti circolatori e all'aumento del potere detossicante dell'organismo.

Dagli studi comparativi eseguiti da BOXLOW nel 1935 (18) risulta che gli antagonisti migliori verso la intossicazione barbiturica sono in ordine decrescente: la pierotossina, il cardiazolo, l'icoral, la caffeina, il dinitrofenolo, la stricnina, la nicotina, e la cocaina.

Anche WERNER e TATUM nel 1939 (19) in uno studio comparativo hanno affermato che in animali narcotizzati o intossicati, la migliore azione risvegliante ed antitossica è posseduta dalla pierotossina, ed in grado minore dal cardiazolo e dalla coramina. Ad analoghe conclusioni è giunto THORP nel 1947 (20).

MARSHALL e coll. nel 1937 (21), RICE e ISENBERGER nel 1937 (22), DAS nel 1939 (23) si sono particolarmente interessati dei benefici effetti della pierotossina sul centro respiratorio depresso. RICE e ISENBERGER determinavano nel cane la paralisi respiratoria con la iniezione intracisterna di Amital, quindi somministravano per la stessa via l'analettico e osservavano il tempo impiegato dal centro respiratorio per riprendersi: essi hanno concluso che la pierotossina ha una azione eccitante sul centro respiratorio molto superiore a quelle esplicate dal Cardiazolo e dalla Coramina.

Ad un così vasto complesso di acquisizioni di ordine sperimentale non fa riscontro un analogo contributo di osservazioni nella pratica clinica, e questo appare tanto più strano in quanto la totalità degli AA. (in grande prevalenza anglo-sassoni) che hanno usato il farmaco in casi di intossicazioni da ipnotici e soprattutto da barbiturici, appaiono concordi nel segnalare la altissima efficacia.

Risultati veramente brillanti sono stati infatti riferiti tra il 1937 e il 1939 da KLINE e coll., KOHN e coll., BLECKWENN e MASTEN, ROVENSTINE, DILLE, LOVIBOND e STEEL (24): tali AA. sono portati a concludere in base alle loro osservazioni che la picrotossina appare come il farmaco di elezione nella terapia del coma da barbiturici.

Fra i contributi più recenti e dimostrativi ricordiamo anche quello di NAUTH MISIR (1946), (25), e soprattutto di STCHETT-KAYE (1948), (26): questo A. infatti ha ottenuto successi così brillanti anche in soggetti che avevano ingerito il tossico in quantità superiore a quella comunemente considerata letale, che definisce il farmaco come dotato di straordinaria efficacia, tale che in presenza di coma barbiturico anche grave, egli ritiene si possa formulare una prognosi favorevole in alta percentuale di casi.

Segnaliamo infine come LOW e coll. (27) abbiano sperimentato la picrotossina come farmaco convulsivante nella cura di alcune malattie mentali, osservando che non si aveva nei pazienti quel senso di terrore solitamente provocato dal cardiazol.

RICERCHE SPERIMENTALI.

Prima di passare allo studio del prodotto nella pratica clinica sono state eseguite a scopo orientativo alcune ricerche sperimentali nei comuni animali di laboratorio.

In un primo tempo il Picropen venne sperimentato allo scopo di accelerare la sua azione sul cuore, sui vasi e sul respiro. In conigli, cani e gatti il prodotto venne iniettato per via endovenosa dopo avere approntato la registrazione della pressione arteriosa (carotidea), della frequenza cardiaca e dei movimenti respiratori secondo le tecniche abituali. Il picropen venne saggiato a dosi comprese tra 0,05 cc. e 0,5 cc. pro kilo di peso corporeo. Riportiamo nelle figg. 1 e 2 qualche esempio dell'azione esplicata. Dosi di 0,05 cc. di Picropen pro kilo di peso corporeo, iniettate endovena (pari a cc. 3 per un uomo di 60 kg.) non hanno messo in evidenza (vedi fig. 1) alcuna particolare azione sulle funzioni indagate, mentre dosi superiori a queste hanno costantemente portato ad aumento della ampiezza e della frequenza respiratoria, ad aumento della pressione arteriosa generale e a modificazioni della frequenza cardiaca che sono consistite in un primo tempo in uno stato di tachicardia della durata di circa 1', poi in un periodo di tachicardia alternantesi con bradicardia riflessa da stimolazione dei barocettori senocarotidei, e infine da bradicardia. Tali azioni sono abbastanza durevoli, tanto che dopo un'ora circa dalla somministrazione il respiro è ancora fortemente aumentato (vedi fig. 2), mentre la pressione è quasi tornata sui valori di partenza e il cuore presenta nuovamente stato di tachicardia.

È da far rilevare che malgrado la dose notevole iniettata nel caso della fig. 2 (pari a cc. 30 per un uomo di 60 kg.) non si sono avuti particolari fatti tossici e che l'azione esplicata è ancora nei limiti di quelle terapeutiche.

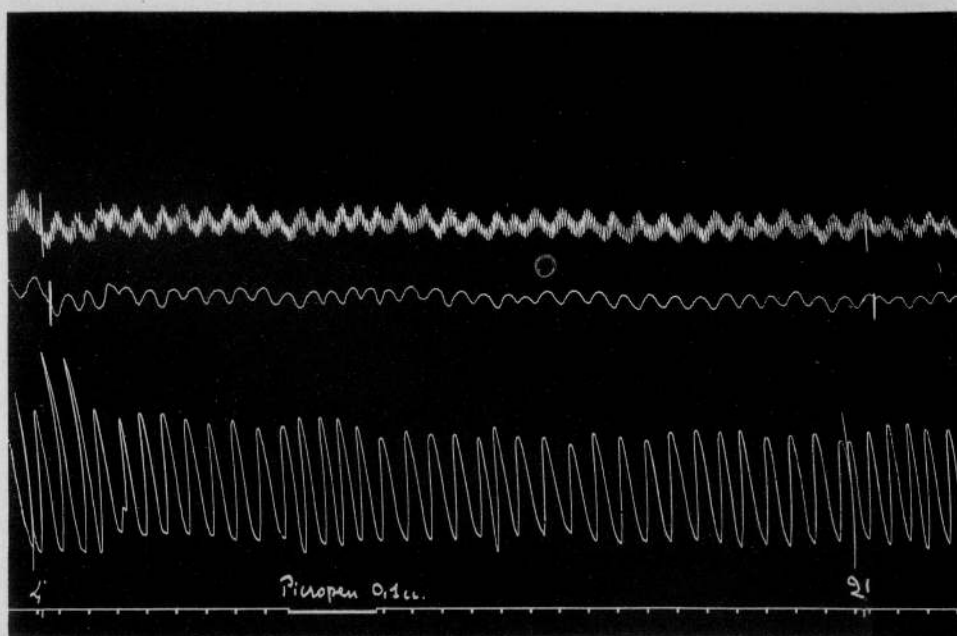


FIG. 1. — Coniglio di kg. 2. Registrazione della frequenza cardiaca (tracciato superiore) della pressione arteriosa carotidea (tracciato intermedio) e del respiro (tracciato inferiore) secondo le abituali tecniche. Tempo = 3". — Al Deprez si iniettano cc. 0,1 di Pieropen, pari a cc. 0,05 pro kilo di peso corporeo (equivalenti a cc. 3 per un uomo di 60 kg.) nella vena marginale dell'orecchio: non si verifica alcuna modificazione nelle funzioni indagate.

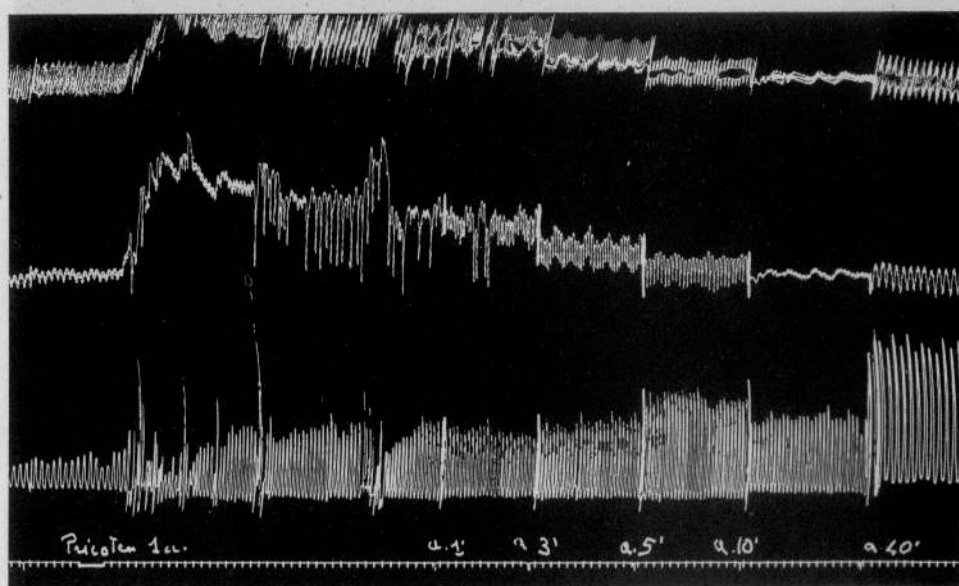


FIG. 2. — Coniglio di kg. 2,040. Registrazione e disposizione dei tracciati come nella fig. 1. Tempo = 3". — Al Deprez si iniettano nella vena marginale dell'orecchio cc. 1 di Pieropen, pari a cc. 0,5 pro kilo di peso corporeo (equivalenti a cc. 30 per un uomo di 60 kg.): l'aumento della pressione sanguigna e la stimolazione respiratoria mostrano, come malgrado la dose notevole, l'azione sia ancora nei limiti di quelle terapeutiche.

Nella fig. 3 è riportato un caso di paralisi respiratoria da somministrazione di una dose tossica di Farmocaina con concomitante collasso vasale e pressione arteriosa a zero, per cui il cuore asfittico è sul punto di arrestarsi. L'animale sottoposto a respirazione artificiale non ha avuto alcun beneficio. La iniezione endocardica di 1 cc. di Picropen ha portato dopo circa 1' (tempo necessario perchè il farmaco potesse raggiungere il Sistema nervoso centrale

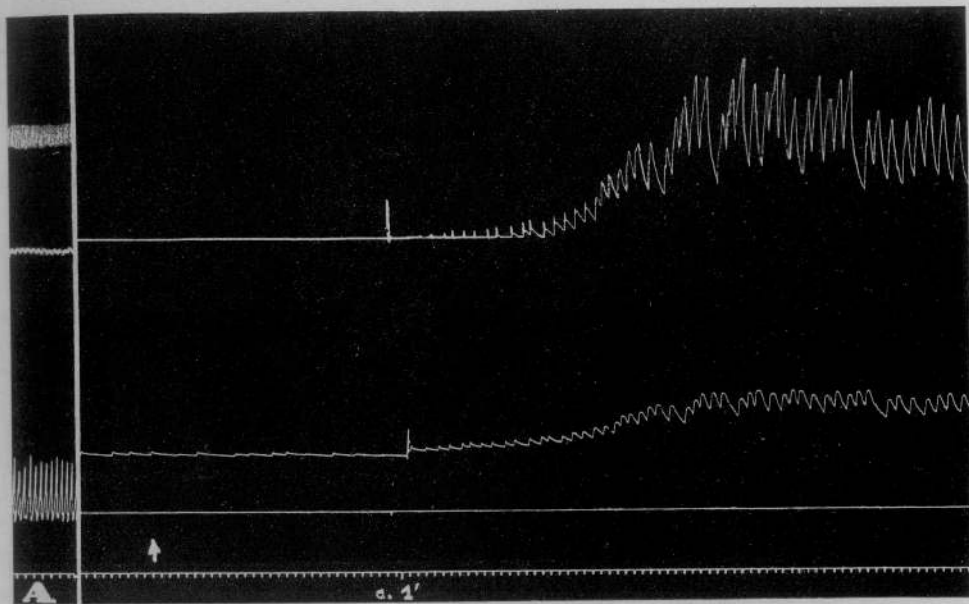


FIG. 3. — Coniglio di kg. 1,680. Registrazione e disposizione dei tracciati come nella fig. 1. Tempo = 3". — A = tracciato normale. Tra A e B somministrazione di dose tossica di Farmocaina e successivo inizio della respirazione artificiale che si rivela inefficace. Alla freccia: iniezione endocardica di 1 cc. di Picropen cui segue ripresa della attività cardiaca e della pressione arteriosa.

data la lenta e difficoltosa circolazione sanguigna) ad una ripresa insperata sia della attività cardiaca sia della pressione arteriosa.

In un secondo gruppo di ricerche il Picropen fu saggiato sulla rana e sul *Mus Musculus* per apposizione sulla corteccia cerebrale messa a nudo dopo trapanazione della scatola cranica. Gli animali dopo 24 h. dalla operazione sul cranio venivano trattati apponendo della carta bibula o del cotone imbevuti di soluzione di Picropen senza essere diluito o dopo diluizione a 10 o a 100. Le concentrazioni più basse non hanno messo in evidenza una sindrome convulsivante, ma solamente una maggiore vivacità degli animali; per concentrazioni di Picropen diluito 10 volte o senza essere diluito, sono comparse violente convulsioni dopo 15-30' dalla applicazione e sono perdurate per circa 2 o 3 ore dopo l'allontanamento del farmaco e il lavaggio della corteccia.

Queste prove hanno confermato la notevole azione eccitante che il Picropen ha su il Sistema nervoso centrale in genere.

RICERCHE CLINICHE.

a) RICERCHE TOSSICOLOGICHE.

Il Pieropen è stato sperimentato in 20 pazienti affetti da coma tossico di varia gravità, ricoverati nella Clinica Tossicologica dell'Ospedale di S. Maria Nuova di Firenze nel periodo dal Marzo all'Agosto 1948. Tali casi sono schematicamente riuniti nella tabella I, dalla quale risulta che l'agente etiologico di gran lunga più frequente è rappresentato dagli ipnotici, in particolare barbiturici. Ed appunto al barbiturismo acuto si riferiscono prevalentemente le considerazioni seguenti.

TABELLA N.° I: *Casi di coma trattati con Pieropen.*

CASI	SESSO	ETÀ	DATA	AGENTE ETIOLOGICO	CONDIZIONI	ESITO
			DEL RI- COVERO			
1) P.M.	f.	26	22-7-48	Barbiturici	Coma leggero	Guarito
2) G.D.	f.	27	27-7-48	"	" "	"
3) C.B.	m.	48	4-7-48	"	" grave	"
4) R.F.	f.	34	19-6-48	"	" grave	"
5) S.F.	f.	20	27-1-48	"	" graviss.	"
6) N.A.	m.	73	4-3-48	"	" grave	"
7) M.G.	m.	41	3-4-48	"	" graviss.	Guarito
8) A.R.	m.	35	12-3-48	"	" grave	"
9) A.L.	f.	25	16-4-48	"	" leggero	"
10) P.E.	f.	35	10-5-48	"	" leggero	"
11) F.F.	f.	29	26-5-48	"	" grave	"
12) D.R.L.	f.	50	27-5-48	"	" grave	"
13) C.P.	m.	25	11-6-48	"	" grave	"
14) S.A.	f.	31	13-6-48	"	" leggero	"
15) D.M.M.	m.	24	20-6-48	"	" leggero	"
16) G.E.	f.	50	25-4-48	barbit. + sostanz. non identificate	" graviss.	morto
17) D.P.R.	f.	25	3-8-48	ipnotici non barb.	" grave	guarito
18) F.A.	f.	48	22-7-48	ossido di carbonio	" grave	"
19) T.G.	f.	17	3-3-48	morfina	" grave	"
20) P.E.	f.	32	8-6-48	ossido di carbonio	" grave	"

Il Pieropen è stato somministrato per via endovenosa e per via endomuscolare seguendo, come criterio generale, il concetto di ottenere subito per via venosa un sufficiente livello ematico e tissulare, mantenendolo poi tale con somministrazioni ravvicinate per via ipodermica. Tale tecnica è sostituibile, ove il personale di assistenza sia sufficiente, dalla fleboelisi a goccia. La posologia media seguita è stata la seguente: nei casi gravi da 6 a 10 cc. del preparato per via endovenosa lentamente; proseguendo con cc. 2 per via endomuscolare ogni 30'; nei casi di media gravità da 2 a 6 cc. per via endovenosa proseguendo con cc. 2 ogni ora o ogni due ore. Con tale posologia non abbiamo

in nessun caso visto fenomeni tossici: perfetta è stata la tolleranza sia locale che generale.

Alla terapia pierotossino-cardiazolica sono state associate la carbogeno-terapia intensiva, la terapia detossicante (ipodermoclisi di solfato di sodio e teocina, di soluzioni glucosate e cloruro-sodiche), le misure atte ad evitare fenomeni di stasi venosa in specie polmonare (frequenti mutamenti di posizione del paziente), a diminuire la congestione meningo-encefalica (borsa di ghiaccio sulla testa a permanenza, in specie in fase iperpiretica), a evitare il raffreddamento (borse di acqua calda in specie agli arti inferiori) e le singole misure richieste dai vari agenti etiologici. In 3 soli casi il decorso della intossicazione ha consigliato di ricorrere alla terapia penicillinica profilattica.

La terapia del barbiturismo acuto già descritta e discussa in numerose pubblicazioni della Scuola Tossicologica fiorentina (AIAZZI-MANCINI e DONATELLI, MARRI, DONATELLI ecc. [28]) sui dati della ricca casistica della nostra Clinica ha seguito in questi ultimi anni una evoluzione particolarmente nel settore della terapia antagonistica e analettica. Tre tappe sono in tale evoluzione chiaramente precisabili: in un primo tempo la strienina è stata associata a larghe dosi degli analettici di sintesi tipo i derivati dialefilamidici dell'acido ftalico e dell'acido piridin β -carbonico; in seguito questi sono stati sostituiti col Cardiazolo e infine recentemente si è passati alla terapia pierotossino-cardiazolica. Si sono in tal modo realizzate le condizioni più adatte a un rigoroso esame comparativo per la valutazione dell'efficacia delle singole tecniche terapeutiche (¹). Ogni tappa ha rappresentato un progresso sulla precedente, ma, è all'ultimo schema terapeutico che è da riferire il progresso più netto.

Riassumiamo dei dati clinici quelli che meglio si prestano a tale dimostrazione:

1) Durata del coma: costantemente si è verificata con la terapia a base di Pieropen una spiccata diminuzione della durata dello stato comatoso; in casi di media gravità si è avuto il risveglio dopo due o tre ore dall'inizio della terapia.

2) Intensità del coma: se si inizia precocemente la terapia con Pieropen si impedisce l'insorgere del coma profondo. In un caso attualmente ricoverato nella nostra Clinica, in cui è stata accertata l'ingestione di 20 gr. di Veronal, la sintomatologia nervosa a distanza di 48 h. era tale da far pensare ad una intossicazione da non più di 7 gr.: qualche movimento spontaneo, persistenza dei riflessi pupillari alla luce e dei riflessi tendinei e cutanei.

3) Condizioni circolatorie e respiratorie: assoluta prevenzione della sintomatologia d'attacco bulbare, pronto effetto terapeutico nei casi con compromissione bulbare in atto: rapido ritorno alla validità del polso, brillantissimo effetto sul respiro che diviene ampio, frequente, ritmico.

4) Periodo del risveglio: è noto come il risveglio dal coma barbiturico sia lento, intervallandosi periodi di incoscienza e periodi di lucidità; con il Pieropen il risveglio è deciso, netto.

(¹) Su tale argomento sarà riferito con dati statistici in altra pubblicazione.

5) Segni subiettivi: il paziente uscito dal coma dichiara di sentirsi bene, rarissimo diviene il comparire della cefalea, pronto il ritorno dell'appetito e la regolazione dell'alvo e della diuresi. L'interruzione della terapia provoca ripresa della sonnolenza e peggioramento della cenestesi, tanto che alcuni pazienti chiedono la ripresa della terapia stessa.

6) Complicazioni: la frequenza delle complicazioni broncopolmonari nelle statistiche della Clinica Tossicologica fiorentina è nel barbiturismo del 18,21% (Dr LOLLO [29]). Nei casi riferiti per quanto solo in 3 sia stata effettuata la terapia profilattica, non si sono verificati casi di broncopolmonite e nemmeno si sono osservate manifestazioni cutanee, segni pure frequenti di alterato trofismo tissulare.

7) Mortalità: 1 caso di morte in individuo intossicato oltre che da barbiturici, da sostanze di cui non è stata possibile la identificazione e ricoverato a distanza di tempo dalla ingestione.

Queste schematicamente le brillanti conferme cliniche della sperimentazione biologica.

L'efficace azione antagonista centrale dimostrata dalla diminuzione della durata e della intensità del coma, l'efficacissima azione protettiva e terapeutica bulbare estrinsecantesi con la pronta ripresa o con la non comparsa dei fenomeni di collasso circolatorio e respiratorio sono i fatti che ci sembra doveroso mettere particolarmente in luce. È evidente come sia ad essi attribuibile la diminuzione delle complicanze broncopolmonari, di cui è nota la particolare gravità, anche ove non si voglia entrare nella dibattuta questione della regolazione centrale del trofismo tissulare. L'ossigenazione efficiente e la validità del circolo sono fattori fondamentali per evitare i fenomeni di stasi in specie basilare, una delle cause atte a favorire l'istaurarsi del processo infettivo.

Per quanto detto ci pare inutile insistere sul miglioramento della prognosi: questo esiste e spiccato. L'ulteriore sperimentazione permetterà una precisa valutazione statistica. IDE (30) nell'introdurre la terapia stricnica in Europa affermava « que depuis 1932, il ne devrait plus y avoir de morts par le Veronal ou Gardenal ». Noi oggi, per quanto questa forma di terapia costituisca rispetto alla terapia stricnica un enorme progresso, non possiamo e non vogliamo arrivare a tanto. Sono troppi i fattori che incidono sulla prognosi dei coma tossici e in particolare del coma barbiturico e questi non devono e non possono essere sottovalutati. Le dosi (avvelenamenti con l'assorbimento completo di oltre 10 gr. di Veronal costituiscono casi di indiscutibile gravità in cui fino ad oggi la prognosi era infausta: e i dati della letteratura e la nostra esperienza della nuova terapia non sono ancora tali da permetterci di poter dire fino a qual punto l'azione antagonista sia efficiente; le condizioni dei pazienti antecedentemente al tentativo di suicidio (suicidi per infermità ecc.), il tardivo inizio della terapia, l'eventuale raffreddamento subito durante il coma sono alcuni dei fattori che incidono, e, secondo la nostra opinione, seguitano ad incidere profondamente sulle statistiche di mortalità. Ogni mezzo terapeutico ha necessariamente i suoi limiti. Infine ci pare degna di in-

teresse e di una più larga sperimentazione l'azione del Pieropen nei casi tossici di altra natura: i favorevoli risultati da noi conseguiti in un caso di intossicazione da morfina e particolarmente in due casi di ossicarbonismo acuto ci confortano in questo, mostrando come l'attuale esperienza non permetta ancora una esatta definizione dei limiti del successo della terapia pierotossino-cardiazolica.

b) RICERCHE MEDICO-CLINICHE.

Le presenti ricerche si sono svolte in un campo più strettamente medico internistico, e il farmaco è stato usato: a) sia come rimedio di urgenza in casi di collasso acuto originato da varie cause; b) sia come trattamento protratto nel corso di numerose malattie infettive e di affezioni polmonari acute e croniche.

Fra i casi del primo gruppo (che assommano in totale a 12), riportiamo come più significativi i seguenti:

1) *R. Alda* di an. 28, affetta da pleurite essudativa destra. Nel corso di una toracentesi la paziente viene colta da improvvisa lipotimia, con intenso pallore, sudorazione, tachicardia. Polso frequente (128), piccolo e molle. La iniezione intramuscolare di Pieropen è seguita da rapida ripresa della coscienza e ritorno alla norma delle condizioni cardiocircolatorie.

2) *F. Renzo* di a. 35. Dopo sottrazione di circa 350 cc. di sangue per trasfusione, il paziente avverte senso di intensa astenia e vertigini. Evidente pallore del volto, polso frequente e piccolo. L'iniezione intramuscolare di Pieropen è seguita da rapida ripresa delle condizioni generali e cardiocircolatorie.

3) *C. Maria* di a. 46. Tifo addominale. Nel corso di una reazione consecutiva alla somministrazione endovenosa di vaccino antitifico, la paziente mostra gravi segni di collasso (pallore, sudorazione, polso frequente, 130, filiforme) ipotensione (Mx. 100, Mn. 70), respiro frequente e superficiale. Nel corso di mezz'ora vengono eseguite due iniezioni di Pieropen per via intramuscolare: si osserva una rapida ripresa delle condizioni generali, il polso si fa progressivamente più valido e diminuisce di frequenza, il respiro più profondo, la pressione aumenta (Mw. 115, Mn. 80).

Il farmaco è stato usato alla dose di due o più raramente di tre iniezioni giornaliere in (gruppo B): 2 casi di tifo addominale; 1 caso di febbre melitense; 1 caso di febbre puerperale; 3 di polmonite lobare e 2 di broncopolmonite. Riferiamo più dettagliatamente del caso di sepsi puerperale.

M. Adriana di a. 32. Da circa due settimane la paziente era in preda a febbre settica di natura puerperale: si presenta intensamente anemizzata per notevole emorragia prodottasi nel corso del secondamento. Accusa frequenti vampi di calore, facile sudorazione, intensa astenia, episodi frequenti di tachicardia con senso di oppressione respiratoria. Polso frequente (sempre oltre i 100 battiti al minuto primo). Pressione arteriosa: Mx. 110, Mn. 75. Mentre viene praticata la comune terapia antiinfettiva, si inizia anche la somministrazione di Pieropen (3 fiale al di nei primi 3 giorni, 2 fiale al di nei successivi).

Si osserva una netta diminuzione della tendenza ai fenomeni di collasso sopradescritti che dopo pochi giorni scompaiono completamente: il polso si fa meno frequente e più valido e la paziente stessa, in precedenza spiccatamente depressa, ha un senso subiettivo di miglioramento e di ripresa delle forze.

In tutti i rimanenti casi sopraelencati il farmaco ha dimostrato in linea generale le stesse caratteristiche di azione: da ricordare che i pazienti hanno di frequente riferito un miglioramento dei fenomeni astenici.

Il Pieropen è stato infine sperimentato in due casi di bronchite asmatica cronica con spiccato enfisema e fenomeni di stanchezza miocardica. Senza che naturalmente il farmaco possa assurgere a terapia unica e tanto meno risolutiva di questa forma morbosa, pure dobbiamo segnalare che è stato riscontrato un discreto miglioramento della sintomatologia respiratoria (senso minore di costrizione, respirazione più facile e più profonda) con favorevoli ripercussioni anche sulle condizioni circolatorie.

Possiamo quindi concludere che anche in campo medico-internistico il Pieropen si è dimostrato un analettico di pronta e spiccata efficacia, sia usato come rimedio di urgenza in casi di collasso acuto, sia usato in somministrazione prolungata nel corso di malattie infettive soprattutto in casi di minaccianti fenomeni di paralisi vasomotoria.

CONSIDERAZIONI RIASSUNTIVE.

Sono state condotte ricerche sull'azione dell'associazione picrotossina-cardiazolo in campo farmacologico sperimentale, clinico internistico e tossicologico.

In tali esperienze è stato utilizzato un prodotto il cui nome commerciale è « Pieropen » contenente per ogni fiala di cc. 2 picrotossina gr. 0,002, pentametilentetrazolo gr. 0,05 in soluzione acquosa sterile.

La sperimentazione farmacologica ha messo in evidenza la scarsa tossicità della associazione, l'azione analettica intensa e prolungata con le somministrazioni per via endovenosa, l'azione eccitante e convulsivante per l'apposizione diretta sulla corteccia cerebrale.

L'esperimentazione clinica ha brillantemente confermato i dati emersi nella sperimentazione biologica e la perfetta tolleranza della preparazione.

Nel campo internistico il Pieropen si è dimostrato analettico di pronta e spiccata efficacia sia usato come rimedio di urgenza in casi di collasso acuto, sia in somministrazione prolungata nel corso di malattie infettive.

Nel campo tossicologico l'azione analettica è stata sperimentata e brillantemente confermata in coma tossici a varia etiologia: nel coma barbiturico in particolare l'azione antagonista esercitata dal Pieropen si è rivelata di gran lunga più efficace di ogni altra forma di terapia finora praticata.

BIBLIOGRAFIA.

1. - MEYER e BURGER, «Ber.», 31, p. 2958, 1898; ANGELICO, «Gaz. Chim. Ital.», 36, p. 645, 1907; 40, p. 391, 1910; 42, p. 540, 1912; SIEGLISCH, «Lieb. Ann.», 391, p. 1, 1912; HORMANN, «Ber.», 45, p. 2090, 1912; 46, p. 2793, 1913; «Lieb. Ann.», 411, p. 273, 1916; HANSEN, «Ber.», 66, p. 849, 1933.
2. - GOODMAN e GILMAN, *The Pharmacological basis of Therapeutics*, Mac Millan ed., New York, 263, 1946; SOLLMAN, *A Manual of Pharmacology*, Saunders ed., Philadelphia, 238, 1945; FISCHER e LOWENBACH, «Arch. f. exp. Path. u. Pharm.», 174, p. 357, 1934.
3. - DUFF e DILLE, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 67, p. 353, 1939.
4. - TSCHUDI, *Die Kokkelskoerner und das Pikrotoxin*, St. Gallen, 1847.
5. - BROWNE, «Brit. Med. Journ.», 1, p. 542, 1875.
6. - AMAGAT, «Jour. Therap.», 3, p. 543, 1876; KOEFFEN, «Arch. f. exp. path. u. Pharm.», 29, p. 327, 1892; GUINARD e DUMAREST, «Arch. int. de Pharmacodyn. et de Therap.», 6, p. 283, 1899.
7. - SCHMIEDEBERG, «Grundriss der Pharmakologie», Leipzig, 301, 1913.
8. - KOSSA, «Ung. Arch. Med.», 1, p. 24, 1892.
9. - JANUSCHKE, «Zeitschr. f. d. ges. Exp. Med.», 6, p. 16, 1918.
10. - PULEWKA, «Arch. f. exp. Path. u. Pharm.», 120, p. 186, 1927.
11. - MALONEY, FITCH e TATUM, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 41, p. 465, 1931.
12. - MALONEY e TATUM, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 44, p. 337, 1932.
13. - MALONEY, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 49, p. 133, 1933.
14. - GOWER e VAN EWE, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 48, p. 141, 1933.
15. - SWANSON, «Jour. Lab. Clin. Med.», 17, p. 325, 1932.
16. - REYNOLDS, «Proc. Soc. Exp. Bio. a. Med.», 37, p. 627, 1938.
17. - KOFFANYI, FINEGAR e DILLE, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 48, p. 199, 1936.
18. - BARLOW, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 55, p. 1, 1935.
19. - WERNER e TATUM, «Physiol. Rev.», 19, p. 472, 1939.
20. - THORP, «Brit. Journ. of Pharm. a. Chem.», 2, p. 93, 1947.
21. - MARSHALL, WALZI e MESSURIER, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 59, p. 43, 1937.
22. - RICE e ISENBERGER, «Jour. of Pharm. a. exp. Therap.», 59, p. 43, 1937.
23. - DAS, «Quart. Journ. Exp. Physiol.», 29, p. 355, 1939.
24. - KLINE, BUGG e WHITNEY, «J.A.M.A.», 5, p. 328, 1937; KOHN, PLATT, SALTSMANN, «J.A.M.A.», 5, p. 387, 1938; BLECKWENN e MASTEN, «J.A.M.A.», 6, p. 504, 1938; ROVENSTINE, «Amer. Jour. Med. Sc.», 196, p. 46, 1938. — DILLE, «J.A.M.A.», 112, p. 2366, 1939, «North. Med.», 38, p. 80, 1939; LOVIBOND e STEEL, «Lancet», 2, p. 381, 1939.
25. - NAUTH MISIR, «Lancet», 2, p. 381, 1946.
26. - SUCHETTT-KAYE, «La Pres. Med.», 41, p. 495, 1948.
27. - LOW e coll., «Arch. Neur. and Psych.», 41, p. 659, 1939.
28. - AIAZZI-MANCINI e DONATELLI, *L'Istituto di Toss. e la Clinica Toss. della R. Università di Firenze*, Rossi ed., Borgo S. Lorenzo, 1937. — MARRI, «Policlinico, Sez. pratica», 46, p. 1, 1939; DONATELLI, «Rivista di Clinica Med.», 39, p. 721, 1939.
29. - DI LOLLO, «La Settimana Med.», 35, p. 246, 1947.
30. - IDE, «Gaz. Med. de France», 398, 1^o Juin, 1933.

