

Ms. B. 74 / 96.

FELICE JERACE

L. D. nella R. Università di Roma

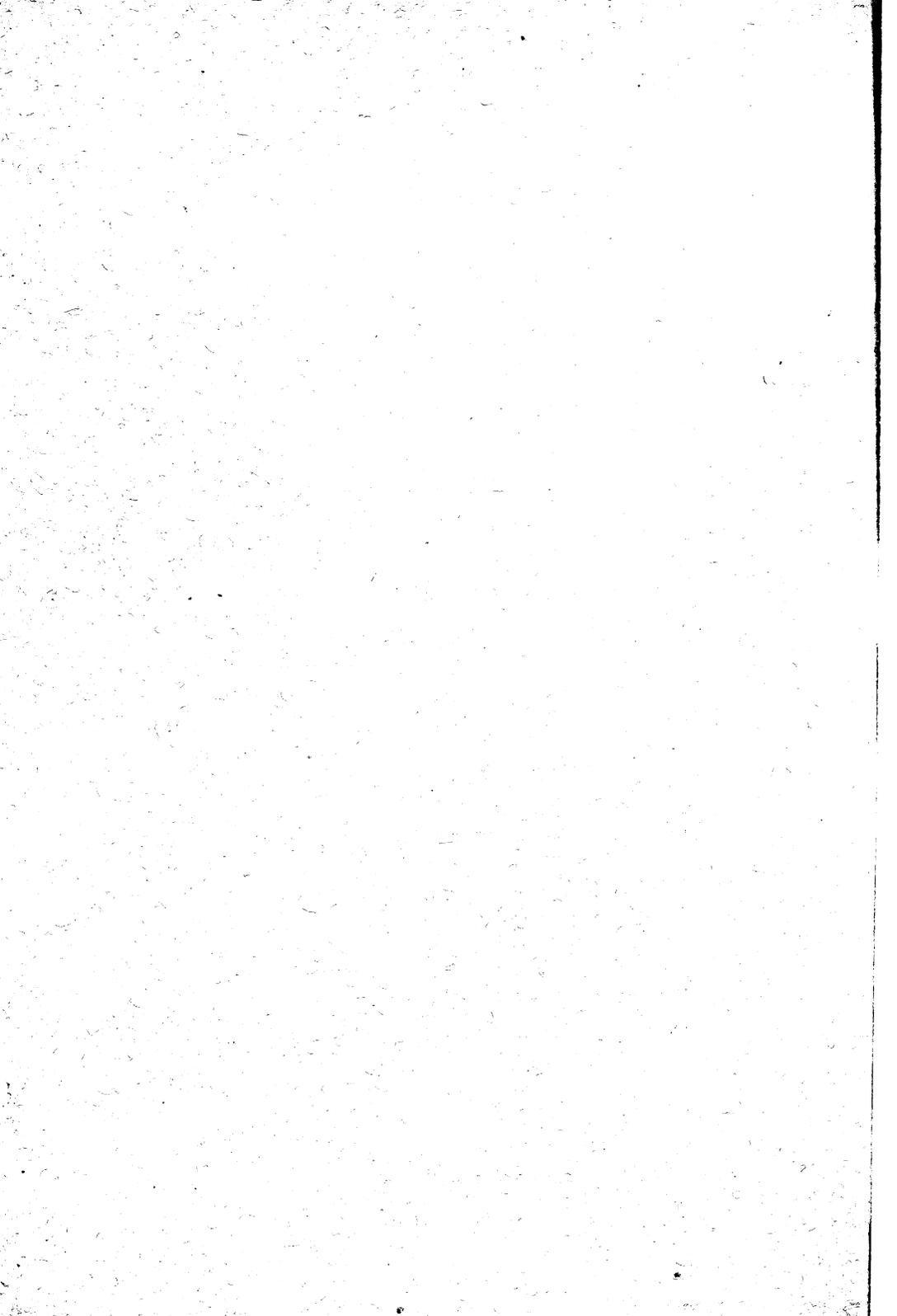
**RIMEDI SINTETICI ANTIMALARICI**

— Estratto dall' « Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parasitol. »  
— Vol. XXII (VII della Nuova Serie) - 1941-XX —



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA V. VENETO N. 34-B - ROMA



# RIMEDI SINTETICI ANTIMALARICI

FELICE JERACE

L. D. nella R. Università di Roma

STORIA. — L'introduzione di un prodotto sintetico, nella cura e profilassi della infezione malarica, ha segnato la fine del dominio incontrastato della chinina quale unico rimedio specifico della malaria, aprendo alla chemioterapia una via luminosa anche in questo campo della patologia.

La scoperta dell'« Atebrin » (1), dovuta alla scienza tedesca, rappresenta, come nel campo delle infezioni da batteri quella dei preparati sulfamidici, una delle pietre miliari sulla via della terapia: basta soffermarsi a pensare che a distanza di tre secoli e mezzo dalla introduzione della corteccia di china per la cura della malaria, malgrado il grande progresso negli studi della malattia stessa, sia dal punto di vista etiologico che da quello clinico, nessun rimedio si era ancora trovato migliore e più efficace oltre la chinina. Avere quindi potuto mettere vicino a questo secolare e insostituibile antimalarico, un prodotto chimico ottenuto per via sintetica nel laboratorio, è senza dubbio un progresso da qualificare come eccezionale, nel campo della terapia.

L'« Atebrin », è stato preparato per sintesi nel 1933 dai chimici tedeschi MIETZSCHE e MAUSS: le ricerche nel campo chimico furono portate sulla fissazione delle catene laterali alifatiche basiche, nel nodo di associazione eteroclitica, utilizzando l'azoto come ponte: per quanto riguarda la struttura e natura di questo, le catene laterali dell'« Atebrin » sono identiche a quelle della Plasmochina. L'« Atebrin » deriva

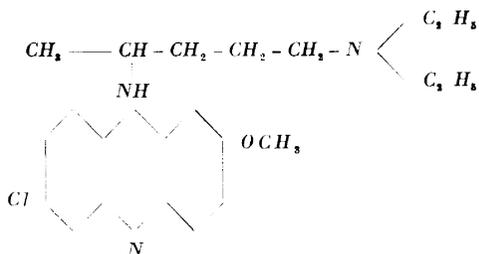
---

(1) Quanto si scrive sull'« Atebrin » s'intende anche riferito all'« Italchina » e al « Chemiochin », prodotti autarchici italiani.

dal 6 - metossi - chinoleina mediante la fissazione di un nodo benzoico formante l'acridina: la posizione delle catene laterali del sistema è analoga a quella della chinina e ciò spiega anche l'analogia della *qualità d'azione*, ossia specificamente schizonticida (KIKUTH).

La base « Atebrin » risulta chimicamente come 2 - ossimetil - 6 cloro - 9 - dietilammino -  $\alpha$  - pentilammino - acridina: è una polvere gialla di reazione neutra, solubile in acqua a temperatura ambiente, nella proporzione di circa 2,50 ‰, e del 10 ‰ a 40°: le soluzioni acquose di « Atebrin » presentano nella zona azzurra dello spettro assorbimenti iniziali, il cui massimo coincide con l'ultravioletto. Ai raggi ultravioletti l'« Atebrin » diviene fluorescente e tale si può dimostrare fino a diluizione acquosa di 1 : 5.000.000 (GREEN).

La formula chimica è:



AZIONE TERAPEUTICA. — L'« Atebrin », come la chinina, ha un'azione specifica contro gli schizonti dei plasmodi malarici: questa azione si manifesta contro tutte e tre le specie note dei parassiti malarici dell'uomo: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*.

Le azioni specifiche dei rimedi antimalarici sono state messe in evidenza e ben definite dalle ricerche di Kikuth, che ha introdotto il metodo del controllo degli antimalarici sui parassiti della malaria aviaria: questi studi portarono alla determinazione della *qualità di azione* degli antimalarici, il che ha permesso di distinguerli in schizonticidi e gameticidi, a seconda che la loro azione distruttiva si svolge sul ciclo asessuato o sulle forme sessuate (gametociti) dei plasmodi.

L'« Atebrin » e la chinina, sono rimedi specificamente schizonticidi: la Plasmochina è invece un prodotto gameti-

cida con specificità elettiva, sterilizzante contro i gametociti del *P. falciparum* o semilune (JERACE, GIOVANNOLA 1933).

L'« Atebrin » agisce rapidamente e attivamente sulle forme asessuate dei plasmodi della malaria umana : i giovani trofozoiti sono per primi colpiti dall'azione del rimedio, gli schizonti adulti in un secondo tempo (PETER). Essendo quindi le manifestazioni cliniche della malaria dovute essenzialmente alla presenza e riproduzione nel sangue dei parassiti del ciclo asessuato, l'« Atebrin » risulta un rimedio di elezione contro l'accesso acuto febbrile della malaria. Nel periodo di 3-4 giorni dall'inizio della somministrazione dell'« Atebrin », gli accessi febbrili vengono a cessare ed i parassiti scompaiono dal sangue periferico.

Possiamo anche dire che questa azione antifebbrile e antiparassitaria viene esplicata dall'« Atebrin » in modo permanente (per quanto riguarda il singolo periodo acuto febbrile), con una somministrazione non protratta del rimedio, cioè da 5 a 7 giorni.

Da esperimenti di JAMES (1932) l'« Atebrin », somministrato per 5 giorni, dimostrò un'azione protratta contro gli accessi febbrili che durò per 22 giorni di osservazione, a differenza di casi trattati con chinina che dettero nello stesso periodo di tempo numerose ricadute febbrili ; l'azione comparativa dei due medicamenti fu studiata su di un ceppo parassitario dell'Agro Pontino (Roma II) particolarmente virulento e inoculato a mezzo di anofeli infetti.

Da questo esperimento e da molti altri (SCHUFFNER, SWELLENGREBEL, MISSIROLI, LEGA e CASINI, ecc.), risulta, oltre che l'azione specifica dell'« Atebrin », l'importanza, per la valutazione di un rimedio antimalarico, del ceppo parassitario e dell'ospite dove i parassiti attecchiscono e si sviluppano, dimostrandosi indispensabile tener conto di questi ultimi fattori per trarre un giudizio obiettivo sull'azione dei rimedi.

APPLICAZIONE CURATIVA. — La somministrazione dell'« Atebrin » per quanto riguarda le dosi, il periodo e le modalità di trattamento, dovrà essere in rapporto :

- a) al tipo di infezione malarica (specie plasmodica) ;
- b) al biotipo dell'individuo malarico ;
- c) al carattere clinico dell'infezione ;
- d) allo scopo del trattamento (cura, profilassi).

Per la cura di un attacco acuto febbrile di terzana benigna o quartana, la somministrazione di « Atebrin » raggiunge lo scopo di troncane l'evoluzione dei parassiti, facendoli scomparire dal sangue anche nelle loro forme sessuate (gametociti): nelle forme invece di malaria terzana maligna la cura con l'« Atebrin » ha efficacia per quanto riguarda l'azione del rimedio sugli accessi febbrili e sulla scomparsa dei parassiti nelle loro fasi di trofozoiti e schizonti, ma non è attiva per quanto riguarda la distruzione dei gametociti di questo plasmodio (semilune) che non vengono influenzati nella loro evoluzione.

È quindi indispensabile, nelle infezioni da *P. falciparum*, far seguire alla cura atebrinica dall'attacco acuto febbrile un trattamento con Plasmochina allo scopo di distruggere i gametociti.

Per quanto riguarda la profilassi della malaria, l'« Atebrin » alle dosi e con il ritmo opportuni, alternato con la plasmochina, ha un'ottima indicazione e con risultati certamente superiori alla chinina, oltre che per la tolleranza di effetti secondari alle dosi profilattiche, anche per l'abbassamento notevole degli indici splenico e parassitario che si ottiene: moltissime relazioni di esperimenti nel campo pratico documentano e confermano queste asserzioni.

**EFFETTI ACCESSORI.** — La terapia atebrinica ha dato campo all'osservazione di alcuni effetti secondari o accessori derivanti dalla somministrazione del rimedio: il più noto e evidente è la colorazione gialla della cute, che compare verso la fine o poco dopo la cura.

Questa colorazione è dovuta unicamente alla deposizione della sostanza colorante gialla (acridina) nella pelle, ed è assolutamente innocua e scompare dopo la sospensione del rimedio senza lasciare tracce.

Si sono pure notati talvolta dolori gastrici o intestinali, specie in soggetti con disturbi dell'apparato digerente o in condizioni di deperimento organico: somministrando l'« Atebrin » dopo il pasto o facendo seguire un abbondante ingestione di liquido, questi fenomeni si attenuano o si eliminano.

Sono stati segnalati alcuni casi in cui si manifestano disturbi nervosi a tipo centrale: il più spesso però tali disturbi sono dovuti ad una preesistente disposizione o ad

una particolare azione tossica dell'« Atebrin » su alcuni individui.

Nella gravidanza non sono mai segnalati effetti secondari in quanto che l'« Atebrin » non ha azione alcuna sull'utero.

Bisogna poi tener presente nei casi in cui si manifestano disturbi accessori con la somministrazione di « Atebrin », di quanto di essi possa attribuirsi principalmente alla infezione malarica stessa, che si presenta come una malattia a sintomatologia complessa e varia, sì da tenere spesso in dubbio se un sintomo si debba attribuire alla malattia o al rimedio antimalarico : per la sua valutazione non bisogna farsi guidare esclusivamente dal concetto deduttivo.

**Dosi.** — Per la pratica terapeutica l'« Atebrin » si presenta preparato per uso orale in compresse da g. 0,10 e da g. 0,05, per uso parenterale o endovenoso in fiale da gr. 0,10 e da gr. 0,30 di sostanza in polvere. Vi è poi una forma in compresse adatta per l'uso profilattico nella quale l'« Atebrin » è associato alla Plasmochina nelle dosi di gr. 0,10 del primo e gr. 0,05 della seconda ; questo prodotto è denominato « Atepe ».

La via orale è da preferirsi in tutte le forme di malaria : le compresse debbono essere prese dopo i pasti facendo seguire copiosa ingestione di liquido.

La via intramuscolare, ed eccezionalmente quella endovenosa, sono da riservarsi a quei casi in cui si è costretti ad un intervento curativo rapido ed intenso (perniciosa), oppure la via orale non è usabile per circostanze ovvie (vomito, ecc.).

*Cura dell'attacco febbrile* : le dosi da usarsi per via orale sono :

*adulti* : 3 compresse da gr. 0,10 al giorno (gr. 0,30) per un periodo di 5-7 giorni ;

*lattanti* : 1 compressa da gr. 0,05 al giorno per un periodo di 5-7 giorni ;

*da 1 a 4 anni* : 2 compresse da gr. 0,05 al giorno per un periodo di 5-7 giorni ;

*da 5 a 8 anni* : 2 compresse da gr. 0,10 al giorno per un periodo di 5-7 giorni ;

da 9 in sopra : 3 compresse da gr. 0.10 al giorno per un periodo di 5-7 giorni :

per via intramuscolare : *adulti* : 3 fiale da gr. 0.10 al giorno (gr. 0.30) per 2-3 giorni si può somministrare l'intera dose giornaliera in una sola volta (gravità, perniciosità):

per via endovenosa : 2-3 fiale da gr. 0.10 al giorno.

Alla cura per via iniettabile far seguire le dosi prescritte per via orale fino a completare un ciclo curativo di 5-7 giorni.

*Profilassi* : « Atebrin » : *adulti* 2 compresse da gr. 0.10 al giorno (gr. 0.20) per due giorni consecutivi della settimana :

*bambini* : dosi proporzionali c. s.

« Atepe » : *adulti* : 2 compresse al giorno (« Atebrin » gr. 0,20 - Plasmochina gr. 0,01) per due giorni consecutivi della settimana :

*bambini* : 1 compressa al giorno (« Atebrin » gr. 0,10 - Plasmochina gr. 0,005) per due giorni consecutivi della settimana.

Per gli individui residenti stabilmente in zone endemicamente malariche la profilassi deve essere eseguita durante tutto il periodo epidemico : ai tropici praticamente durante tutto l'anno.

2  
3

344164

