

65. Giuseppe ZANNINI. — Azione degli antiistaminici nella intossicazione acuta da acido fenil-chinolin-carbonico.

Riassunto. — La somministrazione di una dose sufficiente di Neo-antergan riesce a proteggere i due terzi dei cani da una dose sicuramente letale di acido fenilchinolincarbonico (atophan).

Questa protezione assume particolare significato in relazione alla analogia di alcuni aspetti dell'intossicazione acuta da atophan con quelli da istamina e alla possibilità che una liberazione di istamina causata dal farmaco possa spiegare una parte della sua sintomatologia tossica.

Résumé. — Considérant l'analogie que présentent les manifestations particulières de l'intoxication produite par l'acide phényl-quinoléine-carbonique (atophan) avec celles causées par l'administration d'histamine, et l'hypothèse formulée à cet égard d'une libération d'histamine, l'Auteur a étudié l'action d'un anti-histaminique hautement spécifique (Néo-Antergan) sur la marche de l'intoxication aiguë provoquée par l'atophan.

On a vu ainsi que l'administration intraveineuse chez le chien de 0 g 36 d'atophan par kg est mortelle dans 100% des cas, mais que sa toxicité se réduit à 33% si les animaux traités ont reçu préventivement 16 mg/kg de Neo-Antergan par voie sous-cutanée une demie heure avant l'administration d'Atophan; dans les cas mortels on a également observé une symptomatologie retardée. Chez les chiens ayant survécu l'on a injecté après une semaine la même dose toxique d'atophan sans les protéger auparavant par l'antihistaminique: la mortalité est redevenue de 100%.

Ces expériences permettent de conclure qu'il existe effectivement une action protectrice de l'antihistaminique vis-à-vis de l'intoxication aiguë par l'atophan.

Summary. — In connection with the similarity observed in some manifestations of the intoxication produced by phenylcinchoninic acid (Cinchophen) to those caused by administration of histamine, following which the hypothesis was advanced of a liberation of histamine on the part of that drug, it was thought advisable to study the action of an antihistaminic agent of high specificity (Neo-antergan) on the development of this acute intoxication.

It could thus be observed that intravenous administration in dogs of 0,36 g of Cinchophen per kg weight was lethal in 100% of the cases, whereas only one third of the dogs treated were killed if they had received subcutaneously, half an hour before, 16 mg/kg of Neo-antergan; on the other hand, in the lethal cases, a retarded symptomatology was observed.

In the surviving animals the same toxic dose of Cinchophen was injected after a week, without previously protecting them with the antihistamine drug, and again, 100% of mortality resulted.

These tests, therefore, indicate conclusively the protective action of the antihistaminic substance in acute intoxication by Cinchophen.

Zusammenfassung. — In Zusammenhang mit der Ähnlichkeit einiger Eigentümlichkeiten der Vergiftung durch Phenylchinolinkarbonsäure (Atophan) mit jener durch Histaminverabreichung und der Annahme einer Histaminentwicklung von Seiten des Medikamentes, wollte der Verfasser die Wirkung eines hochspezifischen Antihistaminpräparates (Neo-Antergan) auf den Verlauf der akuten Vergiftung beobachten. Es wurde daraus ersehen, dass bei der intravenösen Einspritzung von 0,36 g Atophan pro kg, einer beim Hunde tödlichen Dosis, nur ein Drittel der eine halbe Stunde vorher mit 16 mg Neo-Antergan pro kg subkutan behandelten Hunde getötet wurde. Im Todesfalle wurde eine verspätete Symptomatologie beobachtet. Den überlebenden Hunden wurde nach einer Woche die gleiche toxische Dosis Atophan eingespritzt, ohne sie vorher mit dem Antihistaminpräparat zu schützen. Es wurde neuerdings 100% Tödlichkeit beobachtet.

Die Untersuchungen schliessen somit auf eine schützende Wirkung des Antihistaminpräparates bei akuter Atophan-vergiftung.

Non molto tempo fa, nel corso di uno studio sulle ulcere gastriche sperimentamente provocate con somministrazione di acido fenil-chinolin-carbonico (atophan), ci trovammo di fronte a notevoli difficoltà nella interpretazione del meccanismo in base al quale si perviene a tali lesioni con una frequenza così costantemente alta. Ricordammo allora brevemente quelle ipotesi che fino ad oggi hanno trovato maggior credito e cioè quella che contempla la possibilità di una azione tossica diretta della droga sulla mucosa gastrica (Simmonds), quella che ammette una inattivazione della mucina con abolizione quindi della sua funzione protettiva (Hilsabeck e Hill), quella che suppone una azione indiretta attraverso il sistema nervoso autonomo, ed infine quella che vede nella alterazione del normale metabolismo una interferenza principalmente sulla integrità e sulla funzione del fegato (Furth e coll.). E' noto infatti che le lesioni più precoci e più rilevanti si manifestano a carico del fegato e che questo è l'organo più direttamente compromesso nella intossicazione da acido fenil-chinolin-carbonico. Accanto a queste, un'altra possibilità più volte prospettata, inoltre, è quella che ritiene responsabile delle alterazioni funzionali ed anatomiche indotte da dosi eccessive di questo farmaco, una improvvisa liberazione di istamina (Berti-Riboli e coll.), ed è a questo

proposito che abbiamo intrapreso queste nostre indagini nel campo sperimentale. Il sospetto di una brusca ed abnorme liberazione di istamina è nata soprattutto dalla osservazione dei fenomeni che seguono la introduzione di forti dosi per via endovenosa. La midriasi, la tachipnea, la bradicardia e la aumentata secrezione sia salivare che gastrica, hanno infatti suggerito il confronto con il quadro da somministrazione di istamina, mentre ulteriori ricerche sulle alterazioni dei capillari (rallentato circolo con vasodilatazione e aumento della tortuosità delle anse) e sui valori della istaminemia (che può salire fino a 2-3 volte il normale nel corso del trattamento con atophan) avrebbero confermato la fondatezza del primitivo sospetto. Da aggiungere a queste le ricerche di Stalker, Bollmann e Mann, che hanno dimostrato un aumento della secrezione gastrica durante il trattamento ulcerogeno con un massimo in corrispondenza della comparsa dell'ulcera.

E' in base a tutte queste considerazioni che, pur non ritenendo senz'altro ammissibile la genesi istaminica delle ulcere provocate con acido fenil-chinolin-carbonico (specie ricordando le dosi di istamina ed il tempo di azione abitualmente richiesto per determinare la comparsa di ulcerazioni dello stomaco), tuttavia abbiamo ritenuto giustificato e degno di un certo interesse cercare di stabilire il valore di questa ipotesi, controllando la azione degli antiistaminici nel corso della intossicazione acuta da atophan. Importa appena ricordare come sia nozione da tempo acquisita che la azione di blocco esercitata dagli antiistaminici non si esplica in corrispondenza del punto di attacco gastrico, e come quindi questa condizione escluda la possibilità di un qualsiasi controllo nell'ambito delle manifestazioni a carico dello stomaco che avevano costituito il punto di partenza delle nostre ricerche. Il quesito che ci si è imposti rimaneva, pertanto, semplicemente limitato a stabilire se con la somministrazione di un antiistaminico si è in grado di interferire sulla normale azione dell'acido fenil-chinolin-carbonico ed in particolare sulla sua tossicità.

A questo scopo abbiamo determinato dapprima la dose minima mortale, iniettando nel cane una soluzione di sale sodico dell'acido fenil-chinolin-carbonico al 10%, direttamente in circolo per via endovenosa o, a volte, intracardiaca. Stabilita questa dose pari a g 0,36 per kg, abbiamo proceduto alle nostre esperienze servendoci di due gruppi di 6 cani ciascuno. Agli animali del primo gruppo abbiamo iniettato la soluzione direttamente in circolo, a quelli del secondo gruppo, invece, alla somministrazione dell'atophan si è fatta precedere la iniezione di una dose di Neo-antergan pari a 16 mg per kg, per via sottocutanea. Abbiamo preferito, fra tutti i preparati antiistaminici noti, il Neo-antergan (N-parametossibenzil-N-dimetilaminoetil- α -aminopiridina) non solo per la sua grande

attività, ma anche per la sua più spiccata specificità di azione (Bovet e Walther, Gaddum).

Primo gruppo. — Tutti gli animali nei quali si è iniettato semplicemente in circolo una dose di sale sodico dell'acido fenil-chinolin-carbonico al 10% equivalente a g 0,36 per kg di peso, sono deceduti pochi minuti dopo la iniezione con una sopravvivenza massima di 45' in un sol caso. La sintomatologia è stata sempre la stessa: subito dopo la iniezione è comparsa dispnea, vomito, scialorrea, instabilità dell'equilibrio, stato stuporoso accentuato fino al coma, talvolta con scosse tonico-cloniche con prevalenza della fase tonica. All'esame autoptico, congestione di tutti i visceri, più accentuata a carico del fegato e del rene, soffusioni emorragiche a carico della parete gastrica, più diffuse in corrispondenza della mucosa e sottomucosa e prevalenti lungo la piccola curva e nella regione antrale. Istologicamente, oltre a fatti di stasi evidente a carico del fegato, notevoli i fatti degenerativi con edema diffuso.

Secondo gruppo. — Negli animali appartenenti a questo gruppo, come già si è detto, si è fatta precedere la somministrazione di Neo-antergan circa mezz'ora prima della introduzione del sale sodico dell'acido fenil-chinolin-carbonico, nella dose di 16 mg per kg di peso. Mentre due dei sei animali sono morti rispettivamente alla prima e alla terza ora con sintomatologia analoga a quella descritta a proposito degli animali appartenenti al primo gruppo, i quattro rimanenti hanno sopravvissuto. In tre di essi si è notato soltanto la comparsa di vomito poco dopo la iniezione di atophan e l'insorgere di uno stato stuporoso che si protrasse in media 2-3 ore. Nel quarto invece non si è notato alcun sintomo apprezzabile. Gli stessi animali 8 giorni dopo (quando cioè si poteva ritenere esaurita la azione tossica determinata dalla prima introduzione del farmaco) sono stati sottoposti ad un trattamento analogo a quello del primo gruppo, iniettando cioè una eguale dose di acido fenil-chinolin-carbonico senza la somministrazione preventiva di antiistaminico. Tutti gli animali sono morti pochi minuti dopo la iniezione, presentando più o meno intensa quella sintomatologia cui già si è ripetutamente accennato.

I risultati della nostra esperienza, così come li abbiamo schematizzati nella tabella annessa, inducono ad ammettere come provata la esistenza di una azione protettiva degli antiistaminici ed in modo particolare del Neo-antergan) nella intossicazione acuta da acido fenil-chinolin-carbonico, denunciando quindi come nel quadro così provocato intervenga anche l'azione di sostanze istaminiche o istamino-simili. Si ricorderà, a questo proposito, come qualche cosa di analogo è stato da tempo dimostrato per varie sostanze ad azione farmacodinamica diversa, che, oltre alla loro azione specifica avrebbero il potere di determinare o di favorire la liberazione di istamina. Così il curaro (Alam, Schild e Gregory), alcune

diamine e diamidine (McIntosh e Paton), la adrenalina (Eichler e Barfuss), l'yprite (Staub) e il fosgene (Trethwie), i purganti ad azione drastica (Erspamer e Paolini), alcuni sali di Hg oltre ad alcuni veleni irritanti del tipo del veleno del cobra, al peptone, alla tossina stafilococcica, ecc., ecc.

N.	Trattamento	Data	Peso	Atophan (cc soluz. 10%)	Dose g/kg	Neo- Antergan (cc soluz. 2,5%)	Dose g/kg	Esito	Osservazioni
1	Atophan	22-7-48	5,400	19	0,35	—	—	morto	istantanea
2	»	»	8,000	29	0,36	—	—	»	»
3	»	»	13,000	46	0,35	—	—	»	»
4	»	24-7-48	7,200	26	0,36	—	—	»	dopo 1/2 ora
5	»	»	5,600	20	0,35	—	—	»	istantanea
6	»	»	8,200	30	0,36	—	—	»	»
7	Neo-Anter- gan + Atophan	22-7-48	9,200	33	0,35	7	0,017	sopravvissuto	vomito
8	»	»	5,000	18	0,36	3,5	0,017	»	»
9	»	»	8,100	29,5	0,36	5,5	0,017	morto	dopo 1 ora
10	»	24-7-48	10,250	37	0,36	7,5	0,017	sopravvissuto	vomito
11	»	»	7,500	27	0,36	5	0,017	morto	dopo 3 ore
12	»	»	11,500	41	0,35	8	0,017	sopravvissuto	—
7'	Atophan	31-7-48	9,000	32	0,35	—	—	morto	istantanea
8'	»	»	5,200	19	0,36	—	—	»	»
10'	»	»	10,200	37	0,36	—	—	»	»
12'	»	»	11,500	41	0,35	—	—	»	»

Per tutte queste sostanze è stato possibile dimostrare una azione istamino-liberatrice, sia direttamente, sia attraverso alla inibizione esercitata su di loro dagli antiistaminici, e ciò non solo per ciò che riguarda la loro tossicità, ma anche il loro effetto farmacodinamico. Come avvenga la liberazione di istamina, cioè in base a quale processo, non è chiaramente definibile. E' ad ogni modo verosimile che, mentre in alcuni casi entrano sicuramente in giuoco enzimi proteolitici liberati o attivati dalle singole sostanze (Rocha e Silva), in altri casi il meccanismo può variare in base alla natura ed alla intensità della risposta suscitata dalla somministrazione della stessa sostanza. E' certo pure che, nella grande maggioranza dei casi, si può senz'altro escludere la neoproduzione di istamina in quanto è dimostrato che ad una aumentata quantità di istamina in circolo corrisponde una sua diminuzione nei tessuti. Quanta parte abbia la azione istamino-liberatrice del farmaco nella sua attività medicamentosa non è facilmente precisabile per l'atophan, così come per le altre sostanze cui si è accennato. Nè è analogamente concesso dedurre alcunchè di definitivo sulla natura delle ulcere da esso provocate nel cane. Per quanto si è detto in precedenza, l'istamina richiede per provocare lesioni gastriche un tempo di applicazione assai prolungato ed una azione costante. Si

dovrebbe quindi supporre per l'atophan una azione secondaria inerente al danno cellulare indotto dalla somministrazione della droga. Non altrimenti si concilierebbe la sua azione ulcerogena in seguito a somministrazione anche rapida (come quella per via endovenosa), in quanto di fronte ad una altrettanto rapida liberazione di istamina, la sua azione si verrebbe ad esaurire troppo velocemente per ripercuotersi sulla mucosa dello stomaco. Naturalmente anche questa interpretazione non supera il valore di una semplice ipotesi. Ciò che rimane provato tuttavia in modo indiscutibile è che la somministrazione di Neo-antergan aumenta la resistenza del cane alla somministrazione di dosi tossiche di acido fenil-chinolin-carbonico, permettendo la sopravvivenza, nel 66% dei casi sperimentati, dopo introduzione della dose minima mortale in precedenza stabilita. Questo fatto assume notevole significato non solo nella definizione della tossicità della droga, ma anche e soprattutto in quella del suo effetto terapeutico. Ulteriori più estese indagini potranno confermare il valore di questa nostra prima osservazione, completando la conoscenza di fatti fino ad ora supposti più che dimostrati.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità e Istituto di Patologia chirurgica.

3 maggio 1949.

BIBLIOGRAFIA

- ALAM M., ANREP G. V., BARSOUM G. S., TALAAT M. e WIENIGER E., *J. Physiol.*, 95, 48 (1939).
- ANNEGERS J. H. e coll., *J. Lab. Clin. Med.*, 28, 828 (1943).
- BERTI RIBOLI R., *Accad. Med. di Genova*, novembre (1939).
- BOVET D. e WALTHERT F., *Ann. pharmaceut. franç.*, 2, supl. 4, 1 (1944).
- EICHLER O. e BARFUSS B., *Arch. Exp. Path.*, 195, 245 (1940).
- ERSPAMER V. e PAOLINI A., *Arch. Int. Pharm.*, 77, 415 (1948).
- FURTH O. e coll., *J. Lab. Clin. Med.*, 18, 991 (1933).
- GOODMAN L. H., *Brit. M. J.*, 1, 867 (1948).
- GOODMAN L. e GILMANN A. « *The pharmacological basis of therapeutics* », McMillan Company, New York (1941).
- SCHILD H. O. e GREGORY R. A., *XVII Int. Physiol. Congr.*, Oxford (1947).
- SIMMONDS J. P., *Arch. Exp. Path.*, 26, 44 (1938).
- STALKER L. K., BOLLMANN J. L. e MANN F. C., *Arch. Surg.*, 34, 1172 (1937).
- STAUB A., *Ann. Inst. Pasteur*, 63, 400 (1939).
- TRETHEWIE E. R., *Austr. J. Exp. Med. Science*, 15, 323 (1947).
- VAN WAGONER F. H. e CHURCHILL T. P., *Arch. Exp. Path.*, 26, 44 (1938).
-