

17. Pietro VALDONI. — Osservazioni cliniche sull'impiego del curarizzante 362 I. S.

Riassunto. — Si espongono i risultati dell'impiego del nuovo prodotto curarizzante 362 I. S., nella pratica di anestesia chirurgica. Esso si è rivelato un ottimo rilasciante privo di effetti tossici secondari e la cui brevità di azione permette il proficuo impiego in determinati campi, come la broncoscopia, l'esofagoscopia e la sutura delle pareti addominali quando l'intervento è stato fatto in anestesia locale.

Résumé. — L'A. rapporte les résultats de l'emploi en anesthésie chirurgicale du nouveau curare de synthèse 362 I. S. Le produit provoque une relaxation musculaire excellente, tout en étant dépourvus d'effets toxiques secondaires; la brièveté de son action permet de l'utiliser avec profit dans quelques domaines particuliers tels que la broncoscopie, l'oesophagoscopie et la suture de la paroi abdominale dans le cas où l'intervention a été fait sous anesthésie locale.

Summary. — The results of using a new synthetic curare 362 I. S. in surgical anaesthesia are described. This product gives excellent muscular relaxation without secondary toxic effects. Its short time of action allows it to be employed profitably in certain special instances, such as bronchoscopy, oesophagoscopy and sutures of the abdominal wall in cases where the operation has been made under local anaesthesia.

Zusammenfassung. — Der Autor erläutert die Resultate der Anwendung des neuen künstlichen Curare 362 I. S. in der chirurgischen Anästhesie. Das Präparat ruft eine ausgezeichnete Erschlaffung der Muskeln hervor und weist dabei keine sekundären toxischen Effekte auf. Die kurze Aktionsdauer erlaubt die vorteilhafte Anwendung auf einigen Spezialgebieten wie der Bronchoskopie, der Oesophagoskopie, des Vernähens des Bauchfells im Falle, wo der Eingriff unter Lokalanästhesie erfolgte.

Recentemente nel III volume dell'Archivio di Chirurgia del Torace (1948, pag. 325), P. Mazzoni e F. Baisi in un articolo con il titolo «Indagini sperimentali e applicazioni cliniche di un curaro di sintesi» hanno riferito i risultati della sperimentazione clinica fatta nell'Istituto da me diretto, della sostanza curarizzante descritta da D. Bovet (Curare, Experientia, vol. IV, sett. 1948, pag. 325) e indicato col numero 2559 F. In questo stesso articolo, V. Longo riferiva anche su risultati di indagini sperimentali con il 2559 F. Rimando a quell'articolo per

maggiori dettagli; in sintesi si concludeva che il 2559 F. era un agente curarizzante di notevole efficacia con tossicità assente e con elevato potere paralizzante così da poter sostituire la tubocurarina nell'uso clinico di questa sostanza. Una differenza essenziale dal punto di vista clinico esiste nel differente comportamento di alcuni gruppi muscolari rispetto all'azione curarizzante delle due sostanze. Infatti, col 2559 F. per ottenere la paralisi dei muscoli respiratori è necessario di arrivare a dosi proporzionalmente maggiori della tubocurarina, mentre il rilasciamento dei muscoli addominali è presente anche con piccole quantità del 2559 F. Nella sua applicazione pratica perciò, il 2559 F. trova una più larga indicazione negli interventi sull'addome che non in quelli sul torace dove si richiede una paralisi completa dei muscoli respiratori.

Questo fatto, associato alla mancanza di un'azione sul sistema nervoso centrale nel senso di non provocare uno stato di angoscia e di difficoltà respiratoria in ammalati senza anestesia generale, portava alla conclusione che il nuovo preparato trova una indicazione in chirurgia addominale anche associato alla anestesia locale. Infatti, la tubocurarina, provocando anche in piccole dosi una paralisi dei muscoli respiratori, non trova una indicazione come rilasciante nell'anestesia locale. La necessità di assistere la respirazione ed eventualmente di controllarla, presuppone la necessità di una intubazione endotracheale che, senza l'anestesia generale o una anestesia locale molto accurata oro-faringo-tracheale, non è possibile di eseguire. Nello stesso articolo che ho citato, rilevavo che la scoperta di sostanze curarizzanti di sintesi, proprio per questa ragione, ha oltre il suo interesse scientifico un interesse pratico in quanto si aprono le possibilità ad un impiego dei vari curarizzanti, secondo indicazioni differenti.

Nel corso delle nostre esperienze cliniche col 2559 F., D. Bovet e F. Bovet Nitti hanno descritto un nuovo preparato da essi indicato con il numero 362 I. S. (1).

Con questo nuovo preparato abbiamo studiato i risultati clinici in rapporto al preparato stesso e comparativamente con il curaro sintetico 2559 F. e con la tubocurarina.

Il preparato è stato iniettato endovena in dosi progressivamente crescenti da 20 a 120 mg in soluzione all'1%. Iniettando in un paziente senza preanestesia nè sottoposto a narcosi o ad intervento una dose variabile da 20 a 50 mg iniettata in un periodo di tempo da 3 a 5 secondi, si notò che, entro 15-20 secondi dall'inizio dell'iniezione, compare ptosi palpebrale, abbassamento del tono della voce, rilasciamento

(1) Vedi: D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, IV. G. LONGO e M. MAROTTA, questi Rendiconti.

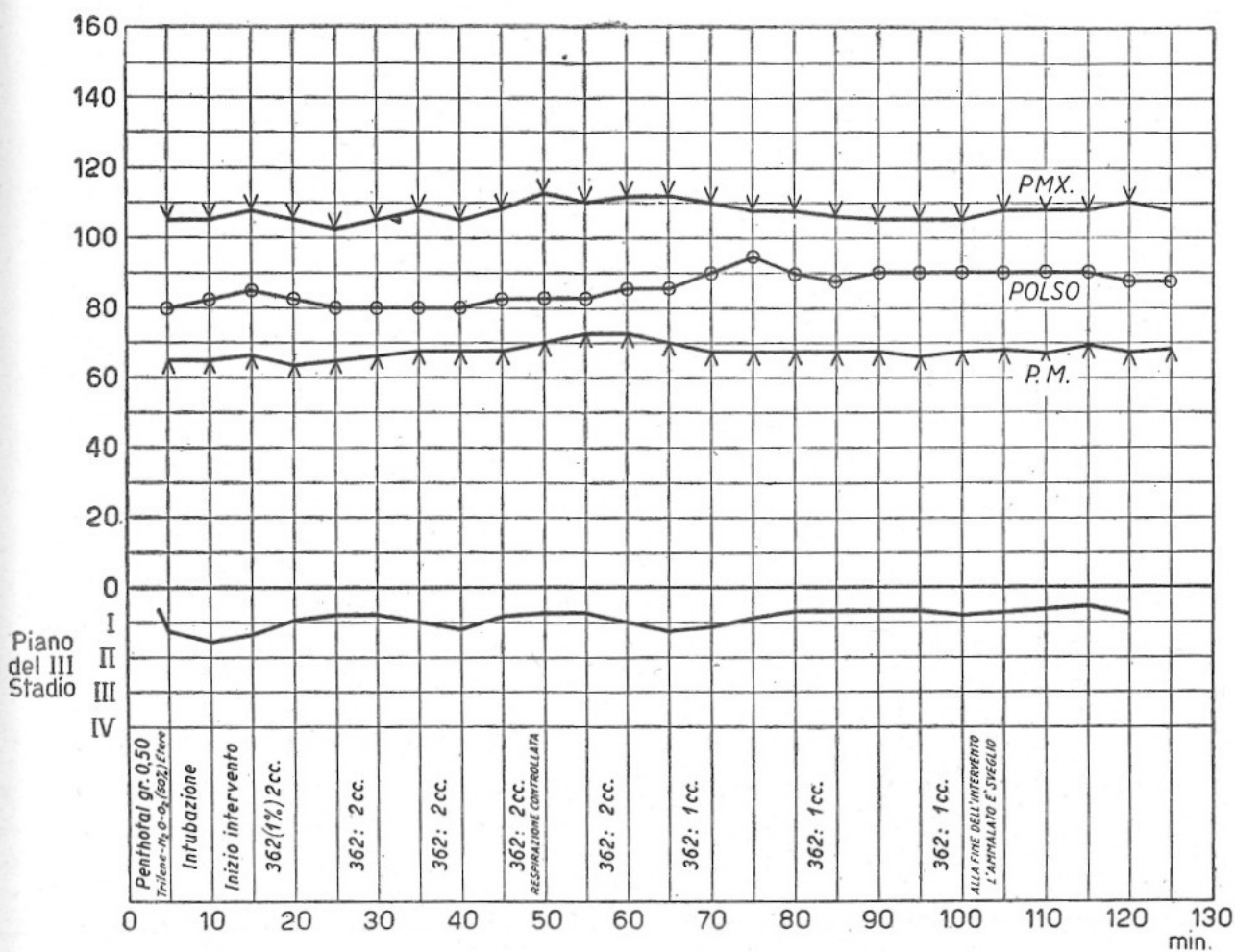


FIG. 1.

F. Francesco, anni 16 - Diagnosi: tuberculoma del lobo polmonare D. - Intervento: lobectomia - Anestesia: Pentothal-etere-362 I. S. (g 0,13). Si può notare che l'iniezione del 362 I. S. non è seguita da alcuna modificazione della pressione (Pmx-Pm) e del polso.

muscolare e diminuzione dell'ampiezza respiratoria. Soggettivamente, il paziente riferisce di provare un senso di debolezza generale, di diminuzione dell'acutezza visiva e diplopia, un senso di vertigine; in genere si ha obnubilamento obbiettivo del sensorio. Data la rapidità di azione della sostanza, è difficile stabilire quali gruppi muscolari siano i primi ad essere colpiti e quali gli ultimi. Apparentemente, i più sensibili sono i muscoli oculari e quelli dell'addome, poi gli intercostali; il diaframma invece continua a contrarsi con brusche e piccole escursioni anche quando la paresi muscolare è divenuta generale. Sotto il punto di vista dell'azione sui muscoli respiratori perciò, l'azione del 362 I. S. è molto simile a quella della tubocurarina mentre proporzionatamente col 2559 F. occorrono dosi assai superiori a quelle sufficienti a dare il rilasciamento addominale.

Assolutamente caratteristica di questo curaro sintetico è la rapidità della scomparsa dell'azione curarizzante. Se con una dose di 40-60 mg iniettati in 5 secondi si ha la paralisi respiratoria, al 15°-20° secondo, praticamente alla fine del minuto primo, si ha la ripresa respiratoria. Dopo altri 15-20 secondi riprendono la loro contrazione i muscoli intercostali così che entro il secondo minuto primo l'effetto curarizzante è completamente scomparso, ricomparendo la funzionalità dei vari muscoli con ordine inverso a quello seguito durante la curarizzazione. La ripetizione dopo 5 minuti di dosi identiche, provoca gli stessi effetti o appena un po' più intensi dimostrandosi così la mancanza di un fenomeno di accumulo. Abbiamo impiegato il 362 I. S. con iniezioni ripetute fino a un massimo di 140 mg, esso si è dimostrato in questa dose privo di azioni secondarie dannose.

Nei riguardi del sistema nervoso centrale si notò un leggero obnubilamento del sensorio del tutto analogo a quello che si nota con la tubocurarina. Il polso e la pressione sanguigna si mantengono invariati anche in piena paralisi respiratoria, purchè si provveda naturalmente a mantenere un sufficiente scambio respiratorio. Non si è notata per il 362 I. S. l'azione istamino-mobilizzatrice dimostrata per la tubocurarina da Comroe e Drips e a cui, secondo alcuni, sarebbe dovuta l'azione ipotensiva e broncospastica dell'alcaloide. Iniettando nel derma piccole quantità del preparato 362 I. S. in diluizioni decrescenti dall'1% non si osserva alcuna reazione cutanea mentre l'iniezione di tubocurarina è seguita dalla comparsa di pomfi nella sede dell'iniezione. Come abbiamo detto, non si è mai osservato il broncospasmo, non manifestazioni a carico dell'apparato digerente; mai nausea, mai vomito nè mai salivazione che si verifica invece con la tubocurarina.

Per quanto è dato riscontrare con le comuni indagini di laboratorio, nessun effetto dannoso si è notato a carico del fegato e del rene.

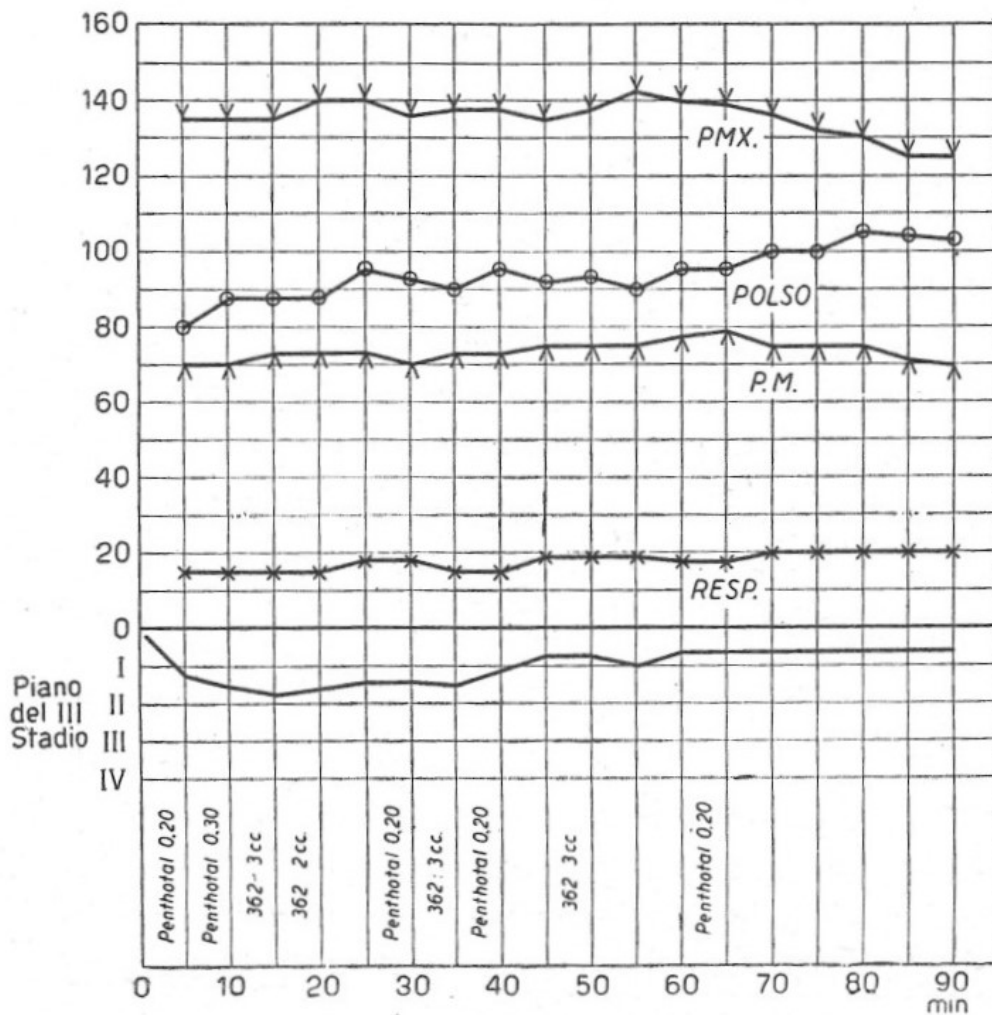


FIG. 2.

C. Italia, anni 16 - Diagnosi: osteomielite del femore sinistro -
 Intervento: sequestromia - Anestesia: Pentothal (g 1,1) 362 I.S.
 (g 0,11). Si può notare che l'iniezione del 362 I.S. non è seguita
 da alcuna modificazione della pressione (Pmx-Pm) e del polso.

Per quanto quindi riguarda l'azione sull'uomo, si può dire che il preparato 362 I. S. ha un'azione curarizzante tipica rispetto agli altri curarizzanti ma di una durata molto breve in proporzione alla tubocurarina; infatti il ritorno del tono e della motilità volontaria avviene in un tempo da 20 a 30 volte inferiore; si tratta quindi di un farmaco ad azione rapida intensa che si risolve con grande velocità. Per questi caratteri di azione rapida ma transitoria, il 362 I. S. ha in clinica delle indicazioni ben precise.

Dobbiamo infatti tener conto come i curari naturali e sintetici abbiano una durata di azione assai prolungata (25-45 minuti). Questo fatto ha i suoi vantaggi ma naturalmente anche i suoi svantaggi, ed è proprio questo criterio della durata dei fenomeni che, ci sembra, può stabilire ben precise indicazioni cliniche. Si tenga conto per es. della necessità che può presentarsi al termine di un intervento addominale di raggiungere rapidamente un rilasciamento muscolare per la chiusura della parete addominale. In questi casi un'iniezione di altre sostanze curarizzanti manterrà un rilasciamento per 25-45 minuti, cioè molto al di là del tempo necessario alla sutura, mantenendo inutilmente il malato in una fase di prolungata depressione respiratoria. Ciò non avviene con il 362 I. S. e ciò è tanto più importante in quanto in questi casi l'associazione all'anestesia locale non trova una controindicazione nella depressione respiratoria che si accompagna al rilasciamento della parete addominale perchè di brevissima durata.

Un'altra indicazione può considerarsi la pratica delle manovre endoscopiche specialmente della broncoscopia e dell'esofagoscopia. Queste manovre che attualmente vengono eseguite con una breve narcosi endovenosa, sono assai più semplici se vi si aggiunge un'azione rilasciante. Ora, l'impiego della tubocurarina può provocare una depressione respiratoria troppo prolungata che è causa di cianosi durante il periodo di esecuzione della broncoscopia o dell'esofagoscopia. In realtà con il 362 I. S., per la sua caratteristica di rapida azione a veloce esaurimento si può ottenere un rilasciamento per quel breve periodo di tempo che corrisponde alla introduzione dell'istrumento; durante la fase di esame il rilasciamento non è necessario.

Per quanto riguarda la casistica clinica, il 362 I. S. è stato usato nel corso di 23 operazioni sull'addome e di 5 operazioni sul torace. In 3 di questi casi è stato associato all'anestesia locale, in 10 casi alla narcosi con Penthotal, in 3 casi alla narcosi con Penthotal e protossido, in 6 casi alla narcosi con etere; in 6 casi alla narcosi con etere e protossido. Le dosi impiegate sono state da un minimo di 5 mg ad un massimo di 150 mg.

Soltanto con l'etere si è notato, come avviene per la tubocurarina, un potenziamento nei suoi effetti e un lieve aumento nella durata della sua azione. Abbiamo cercato di mantenere più a lungo gli effetti del 362 I. S. ricorrendo a somministrazioni multiple ripetute a breve scadenza l'una dall'altra; in pratica tale tecnica riesce di difficile esecuzione.

Fra le indicazioni dell'impiego del 362 I. S. si deve porre quella dell'intubazione endotracheale. E' noto che perchè questa manovra sia facile e non traumatizzante è necessario avere un buon rilasciamento della mandibola e delle corde vocali e una sufficiente areflessia: ciò si può ottenere con la narcosi abbastanza profonda o facendo precedere all'anestesia generale una accurata anestesia locale. In tali casi è molto utile ricorrere al curaro evitando così la necessità di una narcosi profonda ed i pericoli inerenti ad una anestesia locale di superficie. Fra le sostanze curarizzanti riteniamo che in questi casi si debba dare al 362 I. S. una assoluta preferenza per la rapidità di scomparsa della sua azione a meno che l'intervento non richieda una paralisi duratura come spesso è indicato negli interventi sul torace. Per mantenerci nel campo dell'intubazione endotracheale lo stesso 362 I. S. ha una indicazione molto precisa per combattere il laringospasmo.

Un'altra indicazione a cui ho già accennato, è la esecuzione della broncoscopia e dell'esofagoscopia. Impieghiamo ora abitualmente la seguente tecnica: iniezione di $1\frac{1}{2}$ g di Penthotal al 5%, iniezione di 30-40 mg del 362 I. S., quindi immediata introduzione del bronscopio: le corde vocali sono rilasciate, il riflesso tossigeno è praticamente assente, è presente invece una depressione respiratoria più o meno intensa a seconda della sensibilità del soggetto, depressione che non preoccupa perchè cessa in 30-40 secondi. Se compare tosse, una nuova iniezione di 10-15 mg della stessa sostanza ristabilisce la « quiete » necessaria all'endoscopia. Al termine dell'esame, il paziente è semisveglio, l'azione curarica completamente scomparsa ed è presente un vivace riflesso tossigeno il che è molto importante soprattutto negli ammalati con molta secrezione bronchiale o quando il prelevamento biotico si accompagna a gemizio sanguigno.

Anche per l'esofagoscopia, eseguiamo la manovra in anestesia generale, perchè solo così non è dolorosa nè traumatizzante. Si inizia con la iniezione endovenosa di Penthotal, poi si fa seguire l'iniezione del mezzo curarizzante e l'intubazione con tubo provvisto di manicotto onde prevenire il rigurgito del materiale che spesso ristagna nell'esofago quando esiste una stenosi esofagea. Intubato il malato, si continua con una narcosi con protossido ed etere ed al momento dell'introduzione dell'esofagoscopio si pratica una seconda iniezione del 362 I. S. con immediato esito rilasciante sul faringe e quindi con possibilità di eseguire senza

trauma la manovra d'introduzione dell'istrumento che può essere altrimenti indaginoso, difficile e pericoloso.

Infine, dalla nostra ancora molto piccola esperienza, riteniamo come indicazione assoluta l'impiego di questa sostanza curarizzante per ottenere un rilasciamento muscolare nel corso di difficoltà nella sutura della ferita addominale quando l'intervento sia stato fatto in anestesia locale. Questo tempo infatti talvolta può presentare difficoltà e quindi pericoli seri, che obbligano il chirurgo a richiedere addirittura una narcosi generale.

CONCLUSIONI

Siamo lieti di aver potuto riunire in un solo fascicolo dei Rendiconti una monografia sullo stato attuale del problema del curaro e il contributo che i ricercatori del nostro laboratorio in collaborazione con altri ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità e della Clinica di Patologia Chirurgica dell'Università di Roma, hanno portato durante quest'anno alla conoscenza di un problema più volte centenario eppure di grande attualità.

Se consideriamo la parte che in queste ricerche ha avuto la sintesi chimica, la strada da noi tracciata e che va dalla d-tubocurarina alla succinilcolina passando attraverso i derivati bischinoleinici, i derivati la cui molecola contiene due volte l'amminofenolo, i polieteri e i poliesteri della colina, potrà sembrare artificiosa o arbitraria. Ma in realtà i prodotti di sintesi che noi abbiamo qui descritti perchè attualmente sono i soli conosciuti, non rappresentano che il punto di partenza in un vasto campo al quale in breve tempo saranno portati senza alcun dubbio importanti contributi.

Nelle loro grandi linee le ricerche sui curari di sintesi in cui il progresso è consistito ad andare dal più complesso al più semplice, ricordano la storia degli anestetici locali in cui per lo spoglio progressivo delle molecole della cocaina si arrivò alla Stovaina di Fourneau e più tardi alla novocaina, ed anche lo sviluppo degli antimalarici per i quali, partendo dalla chinina si è giunti a derivati chinoileinici assai più semplici.

Se da un punto di vista chimico noi pensiamo che i prodotti che verranno man mano descritti entrano nel quadro delle serie enunciate in questo fascicolo anche da un punto di vista fisiologico noi non pensiamo che verranno trovati derivati di sintesi molto più attivi, poichè anche i principi attivi dei curari naturali come la C-toxiferina, per esempio, uccidono il coniglio a dosi eguali a quelle dei derivati di sintesi.

Ma d'altra parte lo sviluppo che prenderà il gruppo dei curari di sintesi e la molteplicità dei derivati che verranno descritti, imporranno criteri severi e assolutamente specifici: a stabilire, a creare, a sviluppare questi criteri noi abbiamo dedicato gran parte dei nostri sforzi, e molti dei lavori precedenti ne sono la prova.

Alcuni problemi teorici di fisiologia si trovano qui appena sfiorati, come lo studio della contrazione muscolare in rapporto alla rapidità, le relazioni quantitative fra l'azione dell'acetilcolina e quella dei suoi antagonisti il meccanismo dell'azione decurarizzante dell'eserina.

Tuttavia, siamo sicuri di aver contribuito con l'insieme di questi studi alla conoscenza teorica e pratica di un problema di così grande interesse come è quello del curaro, e ringraziando tutti i nostri collaboratori del loro lavoro entusiasta e cordiale, siamo paghi di concludere un insieme di ricerche in cui abbiamo messo in comune speranze, delusioni, difficoltà e soddisfazioni della giovane vita di un laboratorio che ci auguriamo di poter portare a maggiori destini.

D. BOVET