

**Uso della chinina in pazienti affetti da malaria.
Casistica dell'Ospedale L. Spallanzani nel periodo 1983-1989 (**)**

Premesse storiche

Nel 1738 lo svedese Carl Linnè, passato alla storia con il nome latinizzato di Linnaeus, nel suo famoso trattato di botanica attribuiva per la prima volta il nome di *Cinchona* ad un genere di piante ad alto fusto, appartenenti alla famiglia Rubiaceae-Cinconoideae, che cresceva sugli altipiani e le montagne dell'America centro-meridionale, dal Venezuela alla Bolivia.

Il nome era stato scelto in onore della Contessa di Chinchon, moglie del Viceré del Perù che, guarita dalla malaria per merito della polvere della corteccia di questa pianta, nel 1640 l'aveva introdotta in Europa facendone conoscere le virtù terapeutiche note da secoli agli indigeni peruviani.

Se anche le piante avessero un oroscopo potremmo pensare che il concetto di monopolio sia scritto in quello della chinina. Infatti pochi anni più tardi (non è ben chiaro se d'accordo o meno con Madame de Chinchon), il commercio della polvere di corteccia di questa pianta era monopolizzato dai Gesuiti, ai quali va dato il merito di averla diffusa in tutto il mondo. Da ciò il nome di polvere dei Gesuiti, con cui il prezioso farmaco è stato anche chiamato.

La Contessa di Chinchon riottenne più tardi il riconoscimento ideale della sua primogenitura perché, a parte il fatto che alcuni avevano continuato a parlare di Polvere della Contessa, il prezioso farmaco ne conserva oggi, nella sua attuale denominazione, il ricordo, dopo quasi tre secoli di onorevole servizio.

La richiesta di corteccia di *Cinchona* fu tale che, ad un certo momento, vi fu il pericolo che queste piante, non eccessivamente comuni e richiedenti molti anni per il loro sviluppo, venissero a scarseggiare o a scomparire del tutto, perché per ottenere la corteccia si usava abbattere gli alberi. Perciò in seguito agli studi

(*) USL RM/10 Ospedale L. Spallanzani specializzato per le Malattie Infettive, Roma.

(**) Presentato al Convegno « Sanità Militare e Farmaci Orfani » (Firenze, 7 Ottobre 1989).

di un'apposita commissione furono stabilite delle norme per la razionale coltivazione della Cinchona [1].

La chinina, che è uno dei quattro principali alcaloidi della Cinchona, fu isolata nel 1820. Trent'anni più tardi, ad opera di un botanico tedesco, fu iniziata la coltura su larga scala delle piante a Giava. All'inizio della II guerra mondiale l'occupazione giapponese delle piantagioni giavanesi indusse gli USA a promuovere un notevole programma di ricerche per la sintesi di nuovi farmaci antimalarici. Nel 1946 l'introduzione della cloroquina nella terapia della malaria segnò l'inizio del declino della chinina, cosicché questo farmaco nel 1959 era stato completamente soppiantato da sostanze di sintesi, ritenute non solo meno tossiche, ma anche più attive [2].

La comparsa di ceppi di *P. falciparum* resistenti alla cloroquina e ad altri farmaci di sintesi ha riproposto l'uso della chinina nella terapia della malaria.

Oggi giorno la chinina ha riguadagnato molta della sua popolarità, sia come farmaco di scelta nel trattamento delle forme gravi da *P. falciparum*, sia come alternativa terapeutica nei casi di malaria sostenuta da altre specie di plasmodi, parzialmente resistenti ai composti di sintesi. Nonostante queste proprietà la chinina non è stata mai molto apprezzata dall'industria farmaceutica e in Italia lo Stato ne ha assunto l'onere della produzione in regime di monopolio, oggi affidata agli Stabilimenti Chimici della Sanità Militare.

Chimica

I quattro principali alcaloidi della Cinchona (chinina, chinidina, cinchonina, cinconina) contengono tutti un anello chinolinico legato, mediante un gruppo alcolico secondario =CHOH in posizione 4, all'anello chinclidinico. La presenza di altri gruppi, sia in questo che nel nucleo chinolinico, caratterizza poi i diversi alcaloidi. Nella chinina l'anello chinclidinico presenta una catena laterale vinilica in posizione 3 ed un metossile in posizione 6 dell'anello chinolinico (Fig. 1).

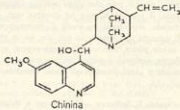


Fig. 1

Farmacocinetica

La chinina viene prontamente assorbita per via orale. L'assorbimento avviene soprattutto nel tratto digerente prossimale ed è quasi completo anche in pazienti con diarrea marcata. Il picco plasmatico si verifica dopo 1-3 ore dalla singola somministrazione orale. Dopo somministrazione di una dose totale giornaliera di 1 g di farmaco, la concentrazione media plasmatica è di circa 7 µg/ml. Dopo sospensione della terapia con chinina, il livello nel plasma decade rapidamente e solo una concentrazione trascurabile è riscontrabile dopo 24 ore. Una larga frazione (circa il 70%) della chinina plasmatica è legata a proteine. Questo spiega in parte perché la concentrazione dell'alcaloide nel liquor è solo dal 2 al 5% quella del plasma.

Gli alcaloidi della Cinchona in larga misura vengono metabolizzati nel fegato, così che meno del 5% viene escreto inalterato nelle urine. La chinina somministrata per via endovenosa determina livelli plasmatici sensibilmente più elevati rispetto alla via orale [3].

Farmacologia

L'esatto meccanismo d'azione della chinina è ancora discusso. Probabilmente può interferire con la sintesi proteica formando un legame ad idrogeno con la doppia elica del DNA, prevenendo la separazione delle eliche ed impedendo così la replicazione del DNA e la trascrizione a RNA [1, 2].

L'azione principale della chinina è schizonticida, mentre non esercita effetto su forme sporozoitarie o peeeritrocitiche tessutali. Inoltre, la chinina è gametocida per *P. vivax* e *P. malariae*, ma non per *P. falciparum*. Pertanto essa trova la sua indicazione nel trattamento dell'attacco acuto di malaria da *P. falciparum* [3, 5].

La chinina è inoltre un blando antipiretico.

Sul sistema cardiovascolare la chinina ha effetti simili a quelli del suo analogo chinidina: essi consistono nella diminuzione dell'eccitabilità a livello sia so-praventricolare che ventricolare, senza peraltro manifestare un'eccessiva azione cronotropica negativa. Per via endovenosa può determinare un'importante abbassamento della pressione arteriosa per l'azione esplicata a livello periferico e centrale. Aumenta inoltre la durata del QRS e del QT all'elettrocardiogramma.

Tossicità

La chinina è un farmaco neurotossico che ha azione selettiva sulla cellula gangliare. La dose letale della chinina per gli adulti è di circa 8 g. I sali solubili della chinina sono estremamente amari. Le proprietà irritanti degli alcaloidi della cinchona possono causare distress gastrico. Nausea, vomito e diarrea si possono manifestare alloquando il farmaco viene somministrato per via orale per quanto questi ultimi sintomi abbiano anche un'origine centrale. L'udito e la visione sono

variamente interessati. Il disturbo funzionale dell'VIII paio di nervi cranici consiste in tinito, diminuita acuità uditiva e sindrome vertiginosa.

L'interessamento visivo è rappresentato dall'appannamento della visione, percezione alterata dei colori, fotofobia, diplopia, cecità notturna, restrizione del campo visivo, scotomi e midriasi.

Sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale possono essere notati nei gradi più estremi dell'avvelenamento. Partendo dalla cefalea, dalla febbre, dal vomito si può progressivamente arrivare all'eccitazione, alla confusione, al delirio e al collasso. La respirazione dapprima stimolata viene in seguito depressa. La cute si presenta fredda e cianotica, la temperatura corporea e la pressione arteriosa cadono, si manifesta una grave astenia. Il polso diviene impercettibile, il paziente va in coma e la morte sopraggiunge per arresto respiratorio.

Talora la chinina può causare insufficienza renale e possono conseguire anuria ed uremia. L'anemia emolitica acuta è una rara complicazione della terapia con chinina. La chinina, così come i salicilati, è capace di causare ipoprotrombinemia. Raramente la chinina può dare porpora sintomatica in soggetti con suscettibilità individuale. Aborto può risultare dalla somministrazione di un'overdose di chinina, senza che ciò sia dovuto ad un'azione ossitocica del farmaco [6]. Data per via sottocutanea o intramuscolare, la chinina è scarsamente assorbita poiché spesso precipita. Nel punto dell'iniezione possono aversi fenomeni infiammatori e infiltrati [4].

La blackwater fever è una grave sindrome caratterizzata da emolisi intravascolare, emoglobinuria, CID, insufficienza renale acuta; può conseguire morte nel 25-50% dei casi. La sindrome è raramente riscontrata in popolazioni immuni a meno che non siano state trattate con chinina. La patogenesi della sindrome è ancora piuttosto oscura, per quanto l'associazione di una terapia irregolare, ma ripetuta, a base di chinina con il deficit di G6PDH appaia certa. Altri fattori predisponenti sono considerati: infezioni ripetute, sensibilizzazione al parassita, fatica, freddo ed un'eventuale idiosincrasia alla chinina [5].

Controindicazioni

La chinina deve essere usata con precauzione nei pazienti che manifestano idiosincrasia. Deve essere interrotta immediatamente se appare emolisi. Il farmaco non deve essere impiegato in pazienti con neurite ottica.

Statistica

Nel 1983 presso l'Ospedale Lazzaro Spallanzani di Roma è stato istituito un centro di rilevazione dati relativo ai ricoveri per malaria ed altre patologie parassitarie.

170 casi di malaria sono stati osservati a partire da quella data fino al 15-9-1989. La distribuzione per anno e per specie di plasmodio identificato è rappresentata in figura 2.

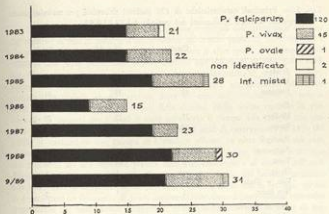


Fig. 2

Dei 170 pazienti, 56 sono stati trattati con chinina per via endovenosa e/o per os.

In 53 casi l'agente eziologico era *P. falciparum*, in 2 *P. vivax*, in un caso il parassita non è stato identificato. L'età andava da 12 a 79 anni, con mediana eguale a 37. L'area di provenienza era per 27 pazienti l'Africa occidentale, per 25 l'Africa orientale, per 2 l'Asia sud-orientale e per altri 2 l'America meridionale. 39 pazienti erano connazionali e 17 stranieri. 29 avevano praticato profilassi con cloroquina con regolarità e 27 non.

Sono stati invece trattati con cloroquina 114 pazienti, con età tra 1 e 56 anni, 58 di nazionalità italiana e 56 stranieri. In 67 l'agente eziologico era *P. falciparum*, in 44 *P. vivax*, 1 *ovale*, in 1 caso si trattava di un'infezione doppia da *P. falciparum* e *P. vivax* e in un caso ancora il parassita non venne identificato. 27 avevano praticato chemioprophilassi con cloroquina e 87 non. Per quanto riguarda le aree di provenienza 53 avevano soggiornato in Africa occidentale, 46 in Africa orientale, 12 in Asia sud-orientale e 3 in America meridionale (Tab. 1).

Il numero dei pazienti con infezione da *P. falciparum* trattati con chinina è stato nel 1983: 2 su 15 (13,3%); nel 1984: 3 su 15 (20%); nel 1985: 8 su 18 (44,4%); nel 1986: 2 su 9 (22,2%); nel 1987: 7 su 19 (36,8%); nel 1988: 15 su 22 (68,1%); nel 1989 15 su 18 (83,3%). Inoltre sono stati trattati con chinina anche due pazienti, nei quali a causa della scarsa parassitemia e di una precedente chemioprophilassi, era avvenuto un tardivo riconoscimento di *P. vivax*.

Tab. 1 — Principali caratteristiche di 170 pazienti ricoverati per malaria presso l'ospedale Lazzaro Spallanzani nel periodo 1.1.83-15.9.89.

	Chinina	Cloroquina	Totale
<i>Sexo:</i>			
Maschi	38	81	119
Femmine	18	33	51
<i>Età:</i>			
Mediana	37	27	28
Range	12-79	1-36	1-79
<i>Etiologia:</i>			
Falciparum	33	67	120
Vivax	2	44	46
Ovale	—	1	1
Falc. + Vivax	—	1	1
Non ident.	1	1	2
<i>Arce di Proven.:</i>			
Africa Occ.	27	53	80
Africa Oc.	25	46	71
Asia Sud-Or.	2	12	14
America Mer.	2	3	5
<i>Nazionalità:</i>			
Italiana	39	58	97
Straniera	17	56	73
<i>Precedente chemioprof.:</i>			
Sì	29	27	
No	27	87	

I criteri seguiti nella scelta del regime terapeutico con chinina sono stati: 1) le forme di malaria grave; 2) l'accertata cloroquina-resistenza; 3) la provenienza da zone di endemia malarica, ad elevata prevalenza di cloroquina-resistenza.

Il dosaggio abituale di chinina è stato di 20-30 mg/kg/die. In tutte le forme di malaria grave il trattamento iniziale è stato effettuato per via endovenosa.

Su 56 pazienti 5 sono deceduti. Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono stati: ipoacusia in 7 casi; vomito in 1; la cardiotoxicità è stata rappresentata in 1 paziente da precordialgie e in un altro, in trattamento emodialitico per insufficienza renale grave, da gravi turbe del ritmo. Non abbiamo mai avuto occasione di osservare casi di ipoglicemia, contrariamente a quanto è stato riportato dalla letteratura internazionale [7, 8].

Commenti

La casistica da noi osservata è un'ulteriore conferma dell'incremento costante del numero di casi di malaria d'importazione nel nostro paese. Il 70% dei casi è rappresentato da malaria da *P. falciparum*, mentre le altre specie di plasmodi costituiscono una parte percentuale minore rispetto alle casistiche di altri paesi europei. Questa constatazione, in aggiunta alla crescente frequenza di ceppi di *P. falciparum* con cloroquina-resistenza di grado elevato pone seri problemi nel trattamento della malaria grave. Pertanto dopo 40 anni dall'introduzione in terapia della cloroquina si è ritornati all'uso della chinina. Nella nostra casistica la percentuale di pazienti per i quali è stato necessario il ricorso alla terapia con chinina è andata crescendo dal 13-40% dei primi 5 anni di osservazione all'83% del 1989. Il trattamento con chinina si è rivelato efficace in oltre il 90% dei casi, mentre i motivi dell'insuccesso terapeutico sono stati legati non alla resistenza del parassita, ma alla notevole gravità della sintomatologia e al ritardo nell'ospedalizzazione dei pazienti [9]. Gli effetti collaterali o tossici del farmaco in genere non sono stati né frequenti, né di particolare rilievo, meno che in un caso, in cui si è verificato un fenomeno di grave cardiotossicità. Questa osservazione ripropone il problema del basso indice terapeutico della chinina, che non permette di ipotizzare eventuali aumenti di dosaggio in presenza di ceppi con resistenza anche parziale al farmaco, già segnalati nel Sud-est asiatico e nell'Africa orientale. E' quindi auspicabile per il futuro l'impiego di farmaci ugualmente efficaci, ma più maneggevoli. Per quanto riguarda i casi più gravi, si dovranno sperimentare su più larga scala delle tecniche di exsanguinotrasfusione che affianchino la terapia eziologica con chinina [10, 11, 12].

BIBLIOGRAFIA

- [1] GOODMAN GELMAN A., GOODMAN L.S. e GELMAN A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Macmillan, 1980.
- [2] MEYERS F.H., JAWETZ E. e GOLDFIEN A., *Farmacologia Medica*. Piccin editore, 1975.
- [3] BRUCH-CHWATY L.J., BLACK R.H., CANFIELD C.J., PETERS W. e WEINSDORFER W.H., *Quinine in: Chemotherapy of malaria* (revised second edition), W.H.O., pp. 56-60, 1986.
- [4] W.H.O. *Malaria Action Programme. Severe and complicated malaria*. «Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.», 80, Suppl., 3-50 (1986).
- [5] SARCHAREON A., CHONGSUPHAJAKSITHI T., SONGSIVANON V., CHANTHAVANICH P. e ATTANATH P., *In vivo and in vitro responses to quinine and quinidine of Plasmodium falciparum*. «Bull. W.H.O.», 66, 347-52 (1988).
- [6] LODARISUWAN S., WHITE N.J., SELAMUT K., PHILLIPS R.E. e WARRELL D.A., *Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy*. «Acta Leidensia», 55, 115-20 (1987).
- [7] OKYIOLONGA W., DELACOLLETTE C., MALENGREAU M. e HENQUIN J.C., *High incidence of hypoglycaemia in African patients treated with intravenous quinine for severe malaria*. «Brit. Med. J.», 293, 716-18 (1987).
- [8] TAYLOR T.E., MOLYNEAUX M.E., WIRIMA J.J., FLETCHER A. e MORRIS K., *Blood glucose levels in malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria*. «New Eng. J. Med.», 319, 1040-46 (1988).
- [9] ELLIS C.J., *Death despite malaria prophylaxis*. «Brit. Med. J.», 296, 952 (1988).
- [10] HALL A.P., *Exchange transfusion and quinine levels in falciparum malaria*. «Acta Leidensia», 55, 121-28 (1987).
- [11] MILLER K.D., GREENBERG A.E. e CAMPBELL C.C., *Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion*. «New Eng. J. Med.», 321, 65-70 (1989).
- [12] LELARGE Ph., HOEN B., JEANRAUX N., GERARD A., SCHOONEMAN F., KUREK L., CANTON Ph. e DUREUX J.B., *Une forme grave et atypique de paludisme à Plasmodium falciparum traitée par quinine intraveineuse et échange-transfusion*. «Presse Méd.», 18, 540 (1989).