



OSPEDALE POLICLINICO « UMBERTO I » - V PADIGLIONE - ROMA

Prof. TOMMASO LUCHERINI

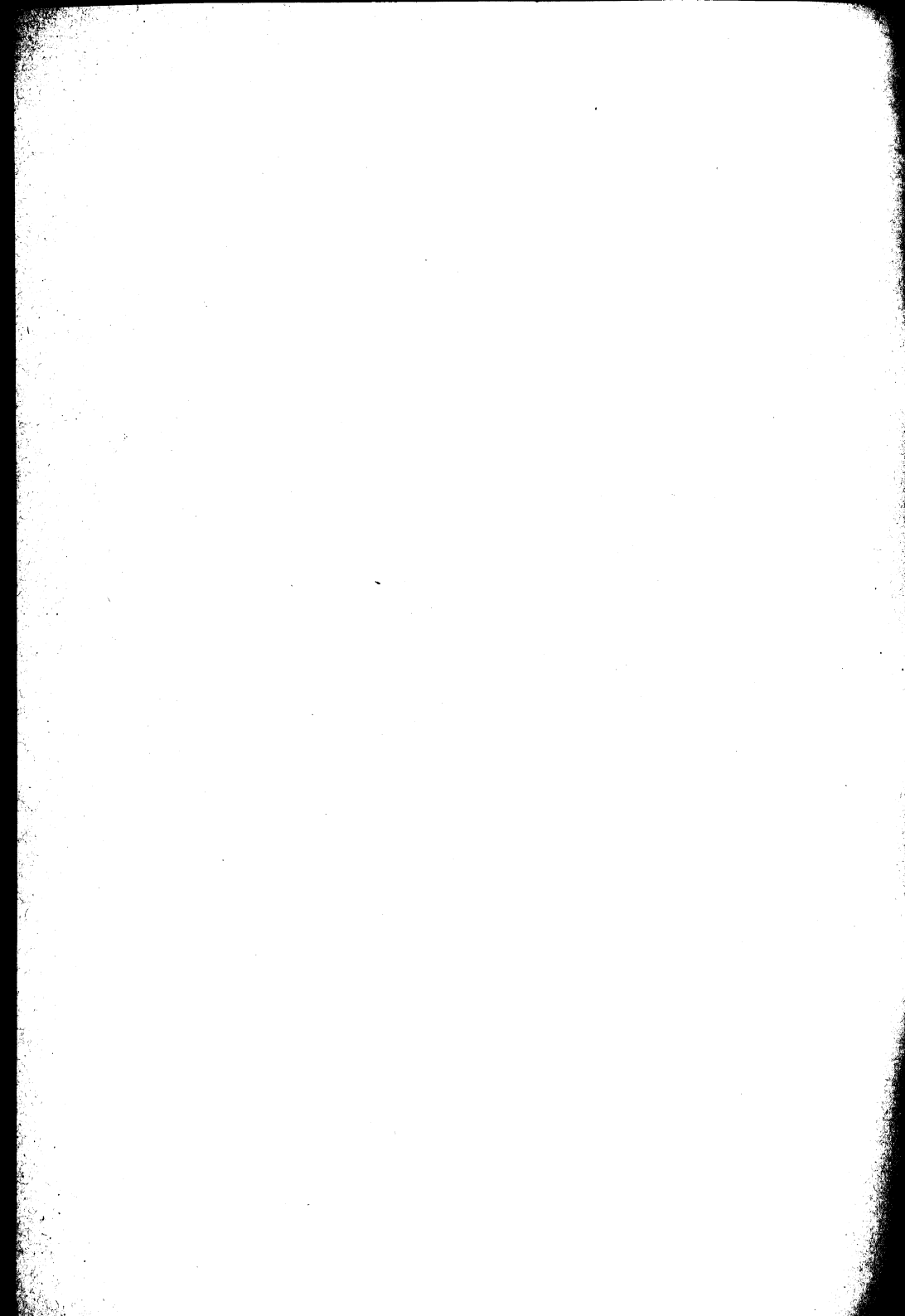
Primario medico e docente

Il trattamento del dolore nelle artropatie acute e croniche mediante l'impiego endovenoso dell'antipirina

**RIFERIMENTI E RIFLESSIONI SULL' USO MASSIVO DEL
SALICILATO DI SODIO NEL REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO**

Estratto da "Le Forze Sanitarie", - Anno VIII, n. 5, del 15 marzo 1939-XVII





Prof. TOMMASO LUCHERINI

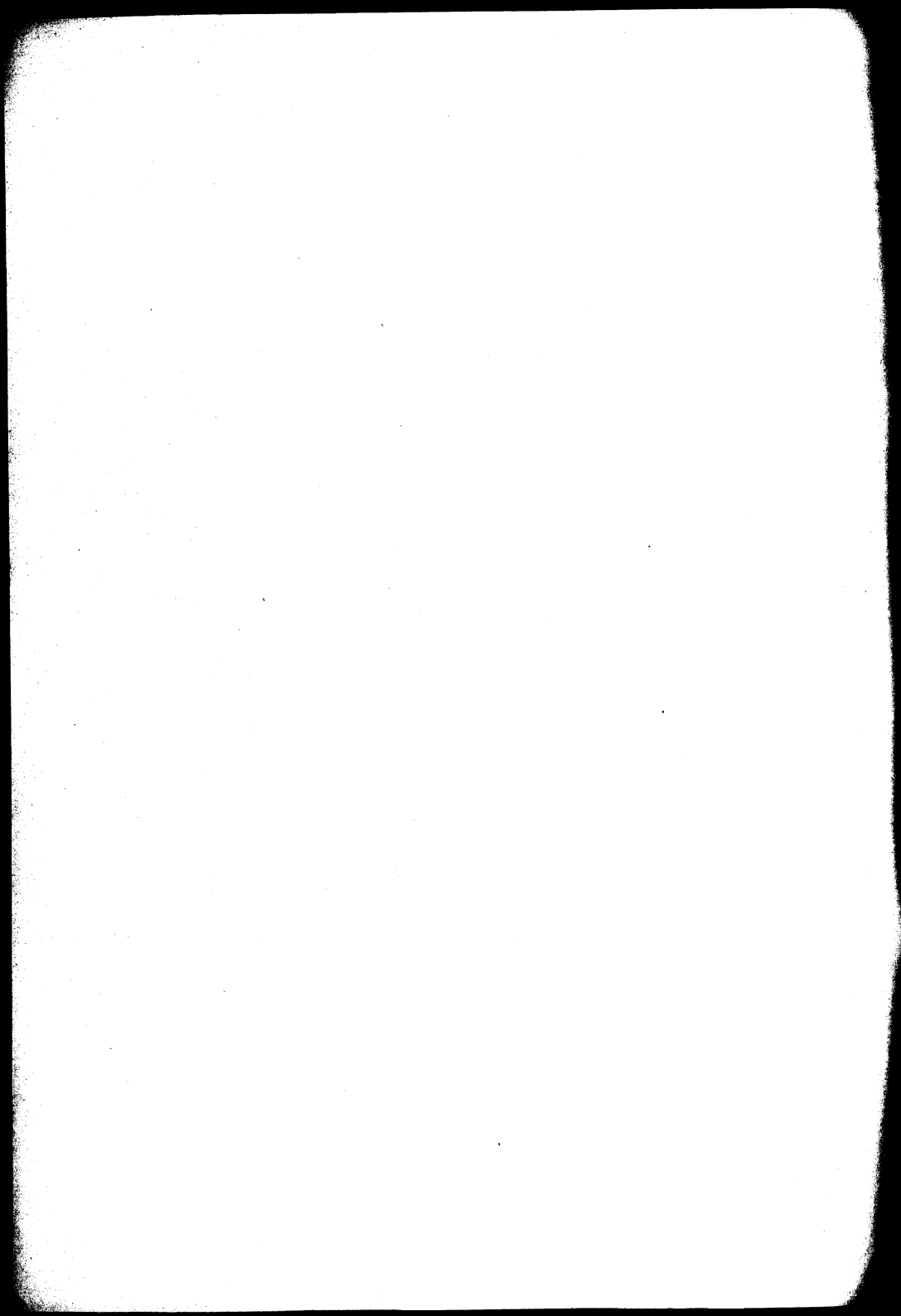
Primario medico e docente

Il trattamento del dolore nelle artropatie acute e croniche mediante l'impiego endovenoso dell'antipirina

RIFERIMENTI E RIFLESSIONI SULL'USO MASSIVO DEL
SALICILATO DI SODIO NEL REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO

Estratto da "Le Forze Sanitarie", - Anno VIII, n. 5, del 15 marzo 1939-XVII





Il titolo dice chiaramente quale sia la finalità del lavoro. L'occasione avuta in questi ultimi anni di studiare e trattare un notevole numero di artropazienti acuti e cronici, mi ha indotto, in mezzo alla oscurità della tanto invocata terapia causale, a studiare il problema del trattamento sintomatico delle manifestazioni dolorose dell'artropatico sia acuto che cronico. Purtroppo chi ha confidenza con gli artropazienti sa che il dolore è il sintomo più penoso ed inabilitante di questi malati; ragione questa che viene a giustificare lo stimolo di tentare l'uso di medicamenti antialgici efficaci oltre che ben tollerati ed innocui.

Il fugace e non costante potere antidolorifico del glicerofosfato di sodio ad alte dosi, a parte la sua azione biologica e tonico-ricostituente nelle forme croniche, mi ha spinto a cercare, in mezzo a tanti farmaci a potere antialgico, quel medicamento che con particolari modalità d'uso potesse offrirmi nessun inconveniente e molto vantaggio sul sintomo dolore, non solo nelle forme croniche di artropatie, ma anche nelle acute. Ed il medicamento l'ho trovato in quel vecchio e un po' dimenticato rimedio che è l'antipirina (fenil-dimetil-isopirazolone), nella forma e nella via d'introduzione che poi dirò.

In verità le varie terapie analgesiche proposte da tempo nella cura dei reumatismi acuti e cronici sono fondate più o meno sull'uso in genere dei derivati salicilici (salicilato di sodio, aspirina) e dei derivati del pirazolone (antipirina e piramidone). Intorno all'impiego ed alla utilità del salicilato di sodio mi soffermerò particolarmente nell'ultima parte di questo lavoro. Quan-

to all'uso del piramidone per via orale nella poliartrite primaria acuta, dirò che sin dal 1927 SCHOTTMÜLLER lo ha consigliato, mentre H. EPINGER nel 1934 ne ha vantato i benefici somministrandone da gr. 1,5 a 3 al giorno («Klin. Woch.», 1934, n. 32). Recentemente GOSIO e RICCI (*Il piramidone per via venosa nella cura della malattia reumatica*, «Atti R. Acc. Medica di Roma», fasc. II, 1937) hanno comunicato di aver ottenuto buoni risultati nella malattia reumatica, usando il piramidone in piccole dosi (10-30 centigr. nella soluzione al 2 %) per via venosa. Tali AA., riconoscendo la immediata azione analgesica del piramidone per via venosa nella malattia reumatica, considerano questa terapia assai attiva e potenziatrice l'azione di quella salicilica specie nel reumatismo evolutivo subacuto e viscerale e nei casi di difficile, protratta somministrazione dei farmaci antireumatici per via orale. Anche SCHNECMANN («Fortsch. d. Ther.», 1938, fasc. 4) ha usato con successo nella poliartrite acuta il piramidone specie nelle forme con localizzazioni cardiache.

L'antipirina, preconizzata già da T. GUALDI molti anni fa, è stata da BOUCHUT e LEVRAT (*L'Antipyrine dans le traitement du rhumat. articulaire aigu*, «La Presse Méd.», n. 84, 1937) tolta dall'ombra e consigliata nelle forme acute in tutti quei casi in cui il salicilato di sodio, medicamento di elezione, non viene tollerato. Tali AA. consigliano la somministrazione di antipirina per «os» in *cachets* o meglio in soluzione alla dose di gr. 6-8 al giorno per la durata di vari giorni prolungando per qualche settimana la dose di 4 gr. Ultimamente ancora

R. LUTEMBACHER (*La polmonite reumatica*, «Le monde médical», 1938) in casi di localizzazione polmonare nella malattia di Bouillaud (cosiddetta «polmonite reumatica»), ha adoperato con successo le iniezioni endovenose di antipirina in sol. ad 1/20 in siero fisiologico, a dosi progressive di gr. 0,50-1 gr. ad iniezione, da farsi due volte al giorno, aggiungendo 2-3 gr. per via orale e continuando la cura per molte settimane.

Io allo scopo di attenuare o di sopire la manifestazione dolorosa nell'artropatico acuto e cronico, da qualche anno e particolarmente nell'epoca ed in occasione dei miei studi sull'attività terapeutica del glicerofosfato di sodio, avendo avuto a mia disposizione in ospedale numerosissimi artropazienti, ho deliberatamente affrontato tale lato sintomatico del problema curativo. Ho atteso molto a pubblicare questa nota appunto per rendermi ampiamente e coscienziosamente conto dei risultati del metodo di cura di cui ora parlerò.

Ho dapprima saggiato con programma di indagine comparativa una larga serie di medicamenti ad azione antialgica (salicilato di sodio, piramidone, aspirina), tentati con le più varie modalità d'introduzione (orale, parenterale), di dose e di titolo. Ebbene, senza riportare la storia analitica degli esperimenti, dirò subito (ed è ciò quel che interessa) che il medicamento che più e meglio ha risposto fra tutti allo scopo, sia nei riguardi della prontezza che dell'intensità del beneficio, è stata l'antipirina usata per via endovenosa. Inizialmente, dopo vari tentativi per lo studio del titolo della soluzione, dopo aver prima provate le dosi di tolleranza sperimentalmente nei conigli, stabilii di usare nell'uomo la soluzione di antipirina al 25 % in fiale da 2 cc. (0,50 di antipirina in ogni fiala), fiale che sono state preparate dalla farmacia centrale degli Ospedali Riuniti di Roma. Dopo qualche mese di impiego di tale soluzione di antipirina, avendo notato che le iniezioni endovenose a causa del titolo troppo alto della soluzione (25 %) avevano azione flebosclerotizzante, stabilii di ridurre il titolo della soluzione stessa di antipirina al 10%. Però per non rinunciare all'*optimum* della dose del medicamento da introdurre endovena, elevai il quantitativo

di ogni fiala da 2 cc. a 5 cc., così da avere ancora per ogni fiala gr. 0,50 di antipirina. Tale è il titolo della soluzione che è rimasta invariata e definitiva e che ho riconosciuta assolutamente indenne da ogni rischio ed inconveniente. In genere ho praticato nei pazienti 2 fiale al giorno di soluzione di antipirina per via endovenosa colla tecnica consueta nelle vene del gomito (una fiala alla mattina ed una nel pomeriggio). Qualche volta però in casi gravi ho usato anche 3 e 4 fiale *pro die* (due insieme al mattino e due alla sera), sino a cessazione o diminuzione dei dolori, per poi continuare una o due fiale al giorno a seconda dei casi per periodi di tempo più o meno lunghi con brevi intervalli di sosta conformemente all'andamento delle manifestazioni dolorose. In 120 casi di artropatici acuti e cronici (70 cronici e 50 acuti) ho adoperato per lungo tempo tale metodo di cura e posso affermare con sicurezza che esso ha mostrato di avere un pronto ed efficace potere antialgico. Nei particolari il lavoro sarà poi prossimamente pubblicato dal mio assistente dott. M. FERRARA.

La soluzione di antipirina al titolo suddetto (10 % in fiale da 5 cc.) è stata da me anche adoperata per via intramuscolare nelle forme di artropatie acute e croniche. Usando tale via non ho notato fenomeni di intolleranza, all'infuori di un lieve senso di bruciore nel punto della iniezione e che facilmente scompare con un breve massaggio locale. Debbo però affermare che i risultati ottenuti colla via intramuscolare sono in genere meno pronti e meno salienti che con l'uso intravenoso.

In via riassuntiva e cominciando dalle *artropatie croniche* dirò che in queste, sia primarie (artriti anchilosanti ed osteoartrosi deformanti) sia secondarie, mediante l'uso di tale metodo di cura, ho con una costanza che direi quasi assoluta e molte volte con sorprendente rapidità ottenuto diminuzione più o meno spiccata del dolore articolare con conseguente miglioramento dei movimenti e della scioltezza delle articolazioni lese, naturalmente nei limiti consentiti dal loro grado di integrità anatomica. Nei casi con fenomeni di riacutizzazione del processo cronico sia mono, che oligo o poliarticolare ho ottenuto con la diminuzione del do-

lore anche l'attenuazione e spesso la rapida scomparsa del versamento articolare. La durata dell'effetto è in genere fugace andando a seconda dei casi da un minimo di sei ore ad un massimo di 12, 16, 20 ore. Naturalmente nelle forme di artropatie croniche ognuno si regolerà a fare una o due fiale al giorno (se si vuole, la fiala si può anche associare contemporaneamente ad una di glicerofosfato di sodio da 5 cc. al 25%) per la durata consentita dagli effetti ed a seconda della gravità della malattia, della tollerabilità, delle condizioni delle vene, ecc. In genere nelle forme croniche uso fare cicli di 25 giorni ininterrotti di cura ognuno, ripetuti due volte con intervalli di 10-15 giorni fra i due cicli stessi. In qualche caso ho potuto notare dopo un primo turno di cura persistere il miglioramento per un periodo anche di qualche settimana. Si intende che tale metodo di cura con l'antipirina, avendo essenzialmente una azione sintomatica sul dolore, viene a sostituire efficacemente i deprecati prodotti a potere narcotico e stupefacente.

Nella poliartrite primaria acuta o reumatismo articolare acuto ho anche sperimentato tale metodo di cura usando sin dall'inizio della malattia due, tre ed anche qualche volta quattro fiale al giorno da 5 cc. ognuna, di soluzione di antipirina al 10% e continuando a lungo per varie settimane, magari con una sola iniezione al giorno. Naturalmente in tali casi non ho usato che la sola antipirina per via endovenosa e debbo affermare che gli effetti sono stati assolutamente non inferiori a quelli che abitualmente sogliono ottenersi colle dosi massive di salicilato di sodio per via orale. Infatti ho costantemente avuto sin dalle primissime iniezioni, pronta diminuzione o scomparsa dei penosi dolori articolari, sia spontanei che provocati con movimenti attivi e passivi, progressivo riassorbimento del versamento articolare, graduale caduta dell'ipertermia. I lievi ritorni articolari acuti, caratteristici nello svolgimento del reumatismo evolutivo, venivano, in caso di diminuzione del numero delle iniezioni, giustiziati con il riaumentare per qualche giorno la quantità delle fiale. Non ho mai visto (comprendo che il numero dei casi da me trattati non è enorme) alcun paziente di reumatismo artico-

lare acuto resistere a lungo alla terapia antipirina di attacco.

Sarà poi necessario riaprire e prospettarsi la questione della cura della poliartrite acuta primaria mediante l'uso dell'antipirina per via endovenosa comparativamente all'azione ed alla attività del salicilato di sodio.

Debbo ancora aggiungere che ho anche avuto occasione di studiare l'azione dell'antipirina nei processi articolari acuti non primari, ma secondari (artrite gonococcica, settica, melitococcica); ma in tali casi l'antipirina adoperata per via endovenosa con le stesse modalità d'uso, mi è risultata pressochè priva di ogni benefica attività nei riguardi del dolore.

Ho avuto inoltre campo di provare l'iniezione di antipirina per via endovenosa ed intramuscolare in altri processi morbosi non articolari, nel quadro sintomatologico dei quali primeggiava la manifestazione dolorosa (radicoliti, coliche renali, epatiche, ulcera gastro-duodenale, dermatopolimiosite, dolori pleuritici), ma non ho riscontrato in tali evenienze nel medicamento alcun particolare potere analgesico. Soltanto nelle lombalgie in genere ho avuto buoni risultati, specie quando queste erano legate a manifestazioni spondilo-artrosiche. Nelle nevralgie sciatiche, usata oltre che per via endovenosa anche e soprattutto con iniezioni ipodermiche locali lungo il decorso del nervo sciatico, la soluzione di antipirina ha provocato discreti benefici antialgici. E' bene però in casi di nevralgie e nevriti non arrivare con la soluzione a ridosso diretto del nervo, onde evitare che per l'azione leggermente caustica dell'antipirina non resti danneggiata e la funzione e la integrità anatomica del nervo stesso.

In considerazione della vantata azione antitermica dell'antipirina (dove la denominazione del prodotto) ho voluto anche sperimentare l'attività antifebbrile di tale soluzione in alcuni processi infettivi non articolari nei quali l'ipertermia costituisce come è noto un sintomo costante e penoso (particolarmente nella tubercolosi polmonare, nel tifo, melitense, sepsi); ma con molta meraviglia non ho rilevato sensibili modificazioni della curva termica in tali processi a seguito delle iniezioni endovenose di antipirina, contrariamente invece a quanto suo-

le verificarsi con l'uso «orale» del piramidone, della maretina, dell'aspirina e della criogenina. Come si vede quindi l'antipirina almeno quando è usata per via endovenosa è solo nominalmente ed immeritatamente... antipiretica! Invece, come ho già detto, tale sostanza nel reumatismo articolare acuto, a differenza che nelle altre malattie infettive febbrili, adoperata per via venosa, all'azione analgesica unisce una spiccata azione antitermica. Ora può sorgere però spontanea la domanda: ma nei processi articolari nei quali l'antipirina trova l'indicazione sintomatica, perchè non si usa questo medicamento per via orale invece che ricorrere all'impiego endovenoso assai meno pratico e meno economico? A tale domanda che mi sono subito prospettato, rispondo affermando che l'esperimento da me fatto con modalità le più svariate mediante l'uso orale, di uno o due o anche di tre grammi al giorno di antipirina nel reumatismo articolare acuto e cronico (poco più della dose usata per via venosa), ha dato risultati di trascurabile importanza. Soltanto l'impiego di forti dosi di antipirina per via orale, secondo le recenti indicazioni di BOUCHUT e LEVRAT (6-8 grammi *pro die*), e da me anche controllato, è stato spiccatamente vantaggioso. Lo stesso posso dire nei confronti di altri prodotti usati per via orale in quantità scarse o medie (salicilato di sodio, piramidone, aspirina). E' evidente quindi che l'antipirina usata in dosi non eccessive, ma per via endovenosa, acquista una particolare attività antialgica e forse antiflogistica, potenziata dall'introduzione diretta.

Nel mio programma di lavoro non è mancata l'occasione di studiare comparativamente l'azione dell'antipirina per via endovenosa (10%) e quella del salicilato di sodio (sol. 10 % in fiale da 10 cc.); ma esperimenti fatti con dosi equivalenti dei prodotti su diversi malati di artropatie acute e croniche ed anche sullo stesso paziente in periodi differenti di evoluzione della malattia mi hanno senz'altro indotto a preferire l'uso dell'antipirina per la maggiore rapidità ed intensità di azione e la migliore tollerabilità.

E' necessario assicurare che attraverso il lungo ed esteso uso che ho fatto delle iniezioni endovenose di antipirina non ho mai avuto a lagarmi di alcun minimo fenomeno di intolleranza. A parte il lieve bruciore locale che si

determina mediante l'impiego sottocutaneo o intramuscolare, le iniezioni endovenose invece sono innocue, tolleratissime ed esenti da ogni inconveniente e da ogni pericolo.

Nei pazienti da me trattati ho esaminato prima, durante e dopo la cura le condizioni del sistema cardio-circolatorio anche a mezzo di sistematiche indagini elettrocardiografiche, le condizioni del quadro ematologico, della funzione epatica e renale (esame urine, comportamento della diuresi, azotemia).

Ma tali controlli non mi hanno fatto mai rilevare alcuna apprezzabile modificazione di reperto imputabile all'antipirina per via intravenosa. Tolleranza quindi completa; facile eliminabilità; assenza di effetti depressivi secondari, di reazioni, di assuefazione, e di inconvenienti non soltanto viscerali, ma anche cutanei (edemi, orticaria, esantemi), con l'uso anche prolungatissimo di tale metodo di cura. Il solito spauracchio dell'agranulocitosi, fra i cui momenti etiologici è collocata insieme anche a tanti altri prodotti l'antipirina, mi sembra assai poco giustificato. A parte l'oscurità del problema etiopatogenetico della agranulocitosi e senza negare che in via eccezionale possa pure aversi tale possibilità, io debbo dire intanto che dalla larga ed intensiva applicazione fatta della terapia antipirina non ho mai avuto a notare alcun fenomeno anche transitorio e parziale di blocco midollare osseo. D'altronde per convincersi dell'ingiustificato timore basta pensare che l'uso di molte delle terapie moderne più largamente accolte, non è esente, anche se in via eccezionale, dal denunciato pericolo dell'insorgere della agranulocitosi tossica. E per questo l'uso di tali terapie si dovrebbe forse ripudiare? Dovremmo forse rinunciare alla utilità universalmente oggi riconosciuta dell'uso della sulfanilamide e suoi derivati sol perchè qualche autore ha descritto casi di agranulocitosi e di anemia emolitica (KOHN, HARVEY, recentemente BRESGEN), di nevrite ottica (BUCY), di ittero epatotossico in seguito all'impiego di tale medicamento? E per continuare nell'esempio, dovremmo rinunciare oltre che ai vari preparati del gruppo dell'acido pirazolico e barbiturico, anche all'uso ormai tanto diffuso degli arsenobenzoli, del bismuto, del dinitrofenolo? Dovremmo privarci dell'autoterapia sol perchè qualche autore (BRILAU,

ACHARD, COSTE e COHEN, ecc.) ha affermato che l'agranulocitosi tossica secondaria può esser messa in rapporto etiologico anche con i sali d'oro?

Mettiamo da parte quindi la rovente questione dei pericoli che in minima percentuale sono stati sempre e sono legati all'impiego di qualsiasi terapia medicamentosa, pericoli che spesso nella loro ipotetica e non sempre documentata eccezionalità non debbono uccidere la speranza e la fiducia in un determinato farmaco. D'altronde torno a ripetere che io coll'intensivo e largo uso dell'antipirina non ho mai avuto a lagnarmi di alcun minimo inconveniente.

Nell'antipirina usata per via endovenosa e qualche volta per via muscolare ho trovato un mezzo pratico, tolleratissimo, per trattare efficacemente il dolore nelle varie forme di artropatie. Naturalmente però l'effetto utile della cura è transitorio ed è legato in genere al periodo di applicazione della cura stessa. Qualche volta il beneficio però nelle forme croniche dura, come ho detto, per un periodo più o meno lungo, dopo terminato uno e più cicli di cura.

L'uso della terapia antipirina endovenosa nel reumatismo articolare acuto non può far passare sotto silenzio il contrastato problema della elettiva virtù curativa del salicilato di sodio in tale malattia. E su tale problema intendo deliberatamente non solo esporre i miei convincimenti personali, frutto della mia lunga esperienza, ma giustificare anche, senza l'ombra di preconcetti e di assolutismi, l'elogio dell'antipirina. Ho già detto in principio che molti autorevoli autori da tempo hanno consigliato di sostituire nella cura della malattia di Bouillaud il salicilato di sodio con altri prodotti medicamentosi, fra i quali primeggia il piramidone (SCHOTTMÜLLER, H. EPPINGER, HENNES, GOSIO e RICCI, ecc.). Si sa che nella terapia di questa malattia ha tenuto e tiene ancora il campo con dominante larghezza ed autorità il salicilato di sodio usato massivamente per via orale. Però la schiera dei non adoratori di questo medicamento comincia a far sentire senza riserve la propria voce ed a dubitare delle virtù specifiche di esso. Senza citare quegli autori che con esa-

gerato pessimismo giudicano il salicilato responsabile addirittura di favorire la complicazione carditica, dirò che molti AA. ritengono che la cura salicilica ha solo azione sintomatica e non riesce ad influenzare i processi endo- e miocarditici (PRIAM, JABIC, EHRSTRÖM, ABRAMS, HUTCHINSON). MICHELI (*Lezioni di clinica medica*, ed. «Minerva Medica», 1927), scrive che spesso si assiste agli insuccessi delle cure saliciliche anche ad alte dosi in caso di endocarditi ricorrenti. Anche TH. LEWIS (*Le malattie del cuore*, ed. Pozzi, 1935) afferma che i salicilici sembra che non influenzino il corso della malattia reumatica, ma che diminuiscano sia la febbre che il dolore. Per citare poi qualcuno dei più recenti dirò che MAY («Med. Klin.», 21 ottobre 1938) afferma che tanto il salicilato che il piramidone hanno poca azione benefica sulle lesioni endocardiche del reumatismo. SIEGL. I. («Wien. Klin. Wschr.», 1938, n. 15) afferma che la terapia salicilica non deve essere considerata specifica del reumatismo acuto e qualche volta egli ha persino notato, nonostante il corretto e massivo uso di questo medicamento, l'insorgere o il peggiorare di un processo endocarditico. Anche NOBÉCOURT («Journ. des Pratic.», 1° gennaio 1938) in una recente rassegna sulla cura della malattia di Bouillaud nei bambini afferma che il salicilato non è specifico, non è cioè capace di influenzare il processo infettivo, nè di impedire lo sviluppo delle complicazioni cardiache.

Certamente l'ondata di entusiasmo della terapia salicilica, preconizzata da GERMAIN SÉE sin dal 1877, comincia ad attenuarsi e purtroppo oggi non possiamo dire di essere ancora in possesso di una terapia che possa svestirsi del tutto di criteri alquanto empirici e che specificamente agisca sul virus reumatico e sulle complicazioni endocarditiche. Ora si può dire che nel salicilato di sodio si siano proprio trovate tali reali ed incontestabili virtù? Oggi dopo le pressanti raccomandazioni ed i consigli di tanti Maestri italiani e stranieri intorno all'uso massivo del salicilato di sodio nel reumatismo acuto, possiamo in verità affermare che da tempo è ormai entrato nella comune pratica terapeutica di ogni medico l'uso delle dosi alte di salicilato di sodio (da 10 a 15 e più gr. *pro die*). Ma il quasi universale impiego di tale farmaco ad alte dosi

che dovrebbe avere, secondo la maggior parte degli AA., elettivi pregi di specificità sul virus reumatico e sulle lesioni carditiche, ha forse servito a diminuire la diffusione di questo flagello sociale? No, certo. Anzi sia in forza della esperienza nostra ed altrui, sia sulla scorta dei dati statistici di ogni Nazione, tale malattia, ma particolarmente le sue successioni o complicazioni cardiache (io direi con più realistico significato anatomo-clinico «compartecipazioni cardiache»), sono in continuo progressivo inesorabile aumento, malgrado l'uso massivo del salicilato seguito comunemente nella pratica. E a proposito di tale aumento non è il caso di invocare i migliorati mezzi di indagine diagnostica dei tempi odierni, chè la malattia di Bouillaud per la nettezza e tipicità del suo quadro clinico non ha mai avuto, nè ha bisogno, di particolari sussidi di riconoscimento diagnostico. Si sa invece che quando di una malattia infettiva sono stati trovati i suoi medicamenti ad azione specifica, essa è utilmente influenzata e tende in genere con ritmo lento ma progressivo se non ad estinguersi almeno a diradarsi. Non è forse così ad esempio per la malaria? La specificità di un farmaco è in funzione ed in rapporto con la diminuzione della diffusione di un determinato processo morboso e soprattutto delle sue complicazioni. Si può con sicurezza assoluta dir questo del salicilato di sodio e della sua azione nel reumatismo articolare acuto e nelle sue complicanze cardiache? Io dal mio canto ho avuto occasione di impiegare la terapia salicilica massiva da 12 a 15 gr. *pro die* sin dai primordi della mia vita ospedaliera; ma debbo confessare che pur avendo visto scomparire rapidamente le manifestazioni articolari, febbrili, nervose, sierositiche (queste possono sparire anche spontaneamente), non ho avuto, per quanto i pazienti riuscissero a consumare tanti grammi giornalieri di salicilato da me controllati e per molti giorni, alcuna fortuna nell'impedire l'insorgere delle complicazioni endocarditiche. Dico questo senza apriorismi e senza scetticismo inconsapevole, in quanto ho avuto la possibilità di controllare alcuni malati a molti mesi ed altri a molti anni di distanza dal primo attacco (quando cioè non esistevano ancora segni clinici di compartecipa-

zione endocarditica ed ai quali avevo somministrato salicilato a dosi massive) e di trovarli affetti da un vizio di cuore conclamato. Moltissimi di questi malati ospedalizzati e da me rintracciati dopo qualche anno dal primo attacco del male, hanno gentilmente obbedito al mio invito di venire a farsi controllare le reali condizioni del loro cuore. Molti forse si meravigliano di questi miei poco fortunati successi salicilici; e moltissimi potrebbero dal loro canto affermare che la terapia salicilica somministrata adeguatamente e tempestivamente è feconda di grande utilità e sicuramente preventiva di complicazioni cardiache. A tale proposito colgo l'occasione per dire che spesso si possono osservare casi di artropatie acute *apparentemente* primarie, nei quali, in seguito al massivo impiego di salicilato, non si sono avute le temibili localizzazioni endocardiche. Ma quanti di questi casi, pur sensibili più o meno all'azione antialgica ed antiflogistica del salicilato, passano per reumatismo articolare acuto e sono invece l'espressione sintomatica articolare di un processo infettivo acuto? Oppure quanti di tali casi possono rappresentare l'inizio acuto di un processo artrosico od artritico primario cronico, di cui più volte ho avuto anch'io occasione con controlli a distanza di tempo di rendermi conto? Ora quindi, pur con ogni riserva, i casi di reumatismo acuto denunciati guariti senza complicazioni cardiache apparenti col salicilato di sodio, apparterranno proprio con *documentata* sicurezza alla forma primaria acuta di Bouillaud? Ovvero non si potrebbe anche pensare che alcune volte, sedato l'episodio acuto, possa residuare la localizzazione cardiaca in forma occulta, senza cioè alcun segno almeno clinico oggettivo e soggettivo di patimento miocardico o valvolare, per poi esplodere a distanza più o meno lunga di tempo con sintomi manifesti? A tal proposito è opportuno dire che vari AA. hanno rilevato la persistenza di abnormi ed evolutive modificazioni elettrocardiografiche in pazienti che a seguito della cura salicilica apparivano clinicamente guariti (LUKOMSKY, ROTHSCHILD, LIBMAN e SACHS, SHAPIRO, ecc.). Come si vede l'ostacolo non è facilmente sormontabile per la difficoltà della documentazione della specificità del salicilato e per

la incertezza dei suoi durevoli effetti terapeutici. Si potrà obiettare in genere che il salicilato di sodio quando non è dato tempestivamente non impedisce più l'insediarsi della lesione cardiaca. Tutto ciò può esser vero; è vero purtroppo che il reumatismo articolare acuto molte volte (specie nell'infanzia) si manifesta in forma occulta o si arresta alla sola flogosi faringo-tonsillare, che spesso passa inosservata, permettendo così al virus reumatico di compiere la sua rovina. Ma a parte questi, parlo naturalmente di quei casi che si presentano al medico con i chiari sintomi di un primo attacco conclamato ed indenni almeno clinicamente da valvoluti reumatiche. Ebbene è in tali casi che la specificità di un farmaco dovrebbe compiere il miracolo. Ora seppure a tale miracolo credono molti, il non esistente attuale accordo denuncia intanto una crepa nella saldezza curativa del salicilato.

Ed aggiungo ancora che se tale specificità esiste, perchè mai in quei casi con frequenti attacchi attivi recidivanti di reumatismo articolare già con conclamate discrete lesioni carditiche, il salicilato somministrato generosamente e per lungo periodo di tempo riesce poi soltanto a far sparire i fatti articolari acuti, ma influenza invece scarsamente la curva termica e non impedisce in genere le minacciose, progressive, aggravanti tappe evolutive delle lesioni ricorrenti pancarditiche? Vorrebbe forse anche in tali casi invocarsi la così detta comoda assuefazione al farmaco? E' vero che a tale proposito si potrebbe dire per analogia che anche i vari medicamenti antiluetici, che pur tanti miracoli compiono, non riescono ad impedire il fatale evolvere delle lesioni aortiche luetiche; ma il paragone non regge pensando alla gravità ed estensione, ed alla diversa topografia e qualità delle lesioni anatomo-patologiche della aortite luetica e delle sue complicità anatomicamente evolutive.

Il fondamento anatomico della malattia di Bouillaud è costituito, come è noto, dalla diffusione sistematica dei noduli specifici di Aschoff e Gräff nel tessuto connettivo dell'organismo e specie in quello del cuore, noduli che sono ritrovabili a distanza di anni. Ora tali noduli (anche se il loro significato è tuttora contrastato da svariate dottrine) sono suscettibili di regredire ovunque a seguito della cura salicilica? E' capace

questa di impedire al granuloma reumatico di riattivare a distanza di tempo la malattia? Abbiamo forse tale prova che sancirebbe la specificità del salicilato? Purtroppo, a parte l'oscurità etiologica del reumatismo e senza accogliere l'eccessivismo ipotetico pur da qualcuno ventilato, che cioè la «prima» localizzazione anatomo-clinica della poliartrite acuta primaria anche se non ancora obbiettivamente risiede nel cuore prima che nelle articolazioni e nella cute, tuttavia si può in verità giurare sulla elettività specifica del salicilato, sol perchè vediamo dileguarsi rapidamente la febbre, le manifestazioni articolari, quando esistono, e le complicazioni extra-cardiache? Purtroppo il reumatico *acuto* è affetto da una malattia ad evoluzione *cronica*, anche se a tappe ricorrenti più o meno distanziate; e non è facile impresa assicurare la guarigione oltre che clinica, anatomica della granulomatosi reumatica dopo che le prime manifestazioni acute sono placate a seguito della cura salicilica. Del resto i contrasti sulla specificità del salicilato di sodio non sono soltanto fondati sui rilievi clinici, ma persino su recenti dati elettrocardiografici. Ho già detto del riscontro da parte di qualche A. di persistenti anomalie evolutive nei tracciati ecg. di soggetti apparentemente guariti; ma dirò ancora che se il caratteristico allungamento del tempo di conduzione atrio-ventricolare così frequentemente rilevato nel periodo acuto della poliartrite reumatica, secondo qualche A. (WHITE, ecc.) si normalizza a seguito della cura salicilica, secondo altri (DE LA CHAPELLE, ecc.) esso non risente invece alcuna favorevole modificazione da tale cura.

Con ciò non intendo negare al salicilato, oltre le virtù analgesiche ed antitermiche, anche una azione se non specifica almeno, senza esagerate illusioni, risolutiva in senso clinico dell'episodio acuto. Ma mi domando: sono proprio indispensabili le altissime dosi? Perchè è necessario ricorrere a quantità tanto generose, al cui impulso si è giunti forse per vedere scomparire colla maggiore rapidità le manifestazioni articolari e febbrili, nella fiducia che la rapidità della guarigione articolare fosse in funzione ed in rapporto diretto con la prevenzione della localizzazione cardiaca?

Ragionamento esatto se i fatti ed i documenti anatomo-clinici non smorzassero gli en-

tusiasmi. Ma nella incertezza della sua attività preventiva e curativa delle mio- ed endocarditi reumatiche io mi son fatto il convincimento che le altissime dosi (ossia quelle superiori ai 10 gr. *pro die*) siano soverchie ed inutili. Anzitutto perchè assolutamente intollerate dal paziente dopo tre-quattro giorni di cura per i notevoli disturbi gastrici che il salicilato provoca (vomito, nausea), dovuti all'azione irritante di esso sulla mucosa dello stomaco a causa della liberazione dell'acido salicilico da parte dell'acido cloridrico del succo gastrico, sino a provocare vere e proprie gastriti croniche, documentate anche da recenti indagini gastroscopiche. Ed i fenomeni di intossicazione salicilica non sono soltanto gastrici, ma anche intestinali, cutanei, nervosi, sensoriali, respiratori (diarrea, orticaria, stati deliranti, disturbi visivi, vertigini, ronzii auricolari, sordità, sudorazioni profuse, dispnea salicilica, acetonemia). A causa di tale intollerabilità si mette praticamente il paziente in condizioni di respingere con ripugnanza l'uso «orale» del salicilato o magari di limitarne spontaneamente (spesso il paziente è costretto a negare la verità della limitazione della dose al medico curante) l'uso, correndo il rischio di non trovare quel beneficio desiderato. Ed allora per imbibire l'organismo del rimedio, ecco ricorrere all'uso endovenoso, ma soprattutto alla via rettale tanto incomoda per quanto pure irritante e poco sicura al fine dell'utilizzazione dell'integrale quantitativo prescritto.

L'incertezza quindi della specificità del salicilato quale mezzo curativo del reumatismo acuto e preventivo della complicazione cardiaca e la cattiva tolleranza delle alte dosi di esso, mi ha indotto a saggiare ed infine ad usare dopo lunghi tentativi l'antipirina con le modalità già sopra descritte. Questo medicamento per via endovenosa, come ho già detto, è perfettamente tollerato dal paziente e riesce con prontezza e sicurezza a guarire le manifestazioni acute della malattia. Tale sostanza nei confronti del salicilato e del piramidone usati per via venosa mi ha dato i migliori risultati *sintomatici*, senza naturalmente avere alcuna minima influenza preventiva e curativa delle lesioni cardiache.

E' opportuno aggiungere ancora che la terapia antipirina non impedisce, se si vuole, la possibilità anche di usare in associazione il sali-

cilato di sodio per uso orale a quella dose che ognuno riterrà più opportuna e tollerabile. Vuol dire che in tal caso l'antipirina per via endovenosa potrà potenziare la rapidità della risoluzione delle manifestazioni episodiche acute. Viceversa non ritengo che l'uso dell'antipirina endovenosa, praticato dopo una terapia di attacco con solo salicilato (alla stessa guisa di quegli AA. che hanno sperimentato il piramidone per via venosa a dosi minime come terapia di potenziamento del salicilato), possa essere praticamente oltre che teoricamente del tutto giustificato. Comprendo l'associazione simultanea dei due prodotti sin dall'inizio, ma non saprei giustificare la rinuncia all'impiego pronto ed iniziale di un prodotto che come l'antipirina può o da sola o in compagnia del salicilato costituire una diretta ed attiva terapia «di attacco».

Pur riconoscendo quindi la possibilità dell'associazione terapeutica dei due prodotti, io però ritengo, sulla scorta delle mie numerose e controllate osservazioni, che coll'antipirina per via intravenosa si ottengono prontamente quegli stessi benefici effetti che in genere si hanno con i salicilici per via orale. Vuol dire che questi ultimi hanno però, come si è detto, lo svantaggio di essere poco tollerabili, senza offrire alcuna documentata e documentabile certezza della loro vantata specificità. Per tale ragione sono stato indotto a proporre la terapia antipirina nella poliartrite primaria acuta, scegliendo la via endovenosa, più diretta, più pronta, più sicura, ed usando la soluzione al 10 % ed in quantità media (5 cc.), onde sfruttarne l'*optimum* di attività senza l'insufficienza farmaco-dinamica delle piccole dosi e senza neppure il superfluo e danneggiante carico delle altissime dosi.

Confesso che a grande fatica e dopo lunghe osservazioni ed indagini comparative mi sono distaccato dall'uso del salicilato; ma oggi il mio convincimento, pur non vestito di presunzione, ma di coscienziosa consapevolezza, mi ha indotto a rompere le righe e ad agitare, in concordanza con autorevoli studiosi, l'appassionante problema della terapia del reumatismo articolare acuto evolutivo. Nell'oscurità della terapia causale di questa malattia ritengo sia lecito porsi dei quesiti e sottoporre a revisione la «sovranità» della terapia salicilica. La cura antipirina nella sua semplice azione *sintomatica* po-

trebbe costituire lo spunto per accendere una proficua e feconda discussione nelle pagine di questo giornale, sol che essa venga permessa ed animata dal nostro grande Maestro e direttore sen. prof. R. BASTIANELLI.

La discussione una volta tanto pur fatta sui fogli di una rivista e al di fuori di riunioni e congressi, potrà in fondo costituire una specie di *referendum* sulla opportunità e utilità della terapia salicilica nel reumatismo articolare acuto. Ed a tale *referendum* saremmo lieti che partecipassero liberamente con il patrimonio della loro ampia esperienza non soltanto i Maestri illustri della medicina italiana, ma anche ogni medico pratico. Sarà sommamente utile, preziosa e proficua la conoscenza delle loro tendenze e delle loro opinioni intorno al tormentato «clima» della terapia del reumatismo acuto evolutivo. In tal modo avremo contribuito ad attrarre l'attenzione dei medici sopra un problema tanto formidabile, che purtroppo è ancora

dibattuto ed intorno a cui gravita una dei maggiori e foschi pericoli sociali, quello cioè delle malattie di cuore.

RIASSUNTO

L'A. propone l'uso dell'antipirina per via endovenosa nella soluzione al 10 % (fiale da 5 cc. ognuna) sia nelle artropatie primarie acute che nelle croniche. Il medicamento è stato nei numerosi malati trattati a lungo perfettamente tollerato ed indenne da ogni inconveniente. L'A. afferma che l'antipirina usata per via venosa ha pronta azione benefica sul dolore, sulle tumefazioni articolari e sulla febbre sia nelle forme acute, che croniche di artropatie. L'antipirina, pur non avendo alcun carattere di specificità, è utile nelle artropatie croniche specie quando il dolore limita l'attività funzionale delle articolazioni e nelle artropatie acute nelle quali può sostituire per il suo potere anti-algico il salicilato di sodio, assai poco tollerato.

Inoltre fa delle riflessioni sull'impiego e sulla utilità del salicilato per uso orale a dosi massive, al quale non può riconoscere la specificità ed il potere di prevenire e di curare le complicazioni cardiache del reumatismo articolare acuto.

57748



330002

