

37. Elvio CECCHI — Ricerche sperimentali sul potere antiallergico dell'antipirina e del salicilato di sodio — Nota preliminare.

I medicinali antipiretici vengono così denominati in base a quello che è il loro effetto terapeutico più manifesto nella corrente applicazione clinica alla cura delle affezioni febbrili. E' probabile però che il loro meccanismo di azione sia sostanzialmente più complesso e all'analisi di detto meccanismo sono state da tempo dedicate numerose ricerche, le quali hanno permesso di formulare ipotesi spesso ricche di notevole interesse.

Si è parlato di un'azione antinfettiva specifica. Questa è, ad esempio, l'opinione di SCHOTTMUELLER e di KREHL per il piramidone nella cura del tifo e della malattia reumatica. Analogamente una terapia specifica della brucellosi va probabilmente considerata quella del CAUSYTH secondo HADORN (1), quella della maretina secondo MELLI (2). Concetti simili sono stati prospettati per la terapia salicilica nella malattia reumatica (SWIFT - 3) e per quella chininica nella polmonite crupale.

Giacchè la concentrazione che detti medicinali raggiungono nell'organismo è minima, risulta poco verosimile attribuire il loro effetto terapeutico a un'influenza esercitata direttamente sui germi, mentre è più probabile che detta influenza si svolga nei riguardi dell'organismo infetto. Così STARKENSTEIN parla, in maniera del resto del tutto imprecisa, di un aumento della resistenza. EPPINGER e coll. (4) attribuiscono ai pirazolici il potere di modificare la permeabilità della parete dei capillari, il che varrebbe a ostacolare il passaggio di sieroalbumina nei tessuti, ossia ad inibire od attenuare il fenomeno della flogosi. Egualmente BERGMANN (5) sostiene e sviluppa ampiamente il concetto che il piramidone sia capace di esercitare una tipica azione antiessudativa.

Il problema viene affrontato da un punto di vista nuovo allorchè si prende in considerazione la possibilità che hanno gli antipiretici di funzionare da antigeni. Ciò è già implicitamente ammissibile in base all'osservazione clinica dei fenomeni di idiosincrasia (MEYER - 6), ed ha avuto una chiara dimostrazione sperimentale per opera di SAMSON e GOETZ (7) i quali, mediante iniezioni di una mescolanza di piramidone e sangue omologo, hanno otte-

nuto nelle cavie una sensibilizzazione rivelabile a mezzo di scatenamento con piramidone iniettato endovena; il che provoca l'insorgenza di un shock generalizzato del tutto sovrapponibile a quello classico di SMITH, in quanto è caratterizzato dal reperto di un edema del polmone con iperemia degli organi addominali.

E' noto che allorchè due antigeni diversi agiscono contemporaneamente sullo stesso organismo essi possono interferire tra di loro, nel senso che il secondo antigene può essere capace di ostacolare la formazione di anticorpi diretti contro il primo antigene. Questa così detta « concorrenza degli antigeni » (SACHS - 8) è stata invocata nel caso che il primo antigene sia di natura microbica e la funzione di secondo antigene venga attribuita all'antipiretico somministrato (MEYER).

Esistono dimostrazioni sperimentali della capacità propria agli antipiretici di modificare la risposta dell'organismo verso la azione di agenti irritativi o flogistici. Le ricerche della WINTERNITZ-KORANYI (9) sul liquido di bolla da cerotto cantaridato hanno messo in evidenza che in rapporto alla somministrazione di piramidone o di chinino si osservano delle caratteristiche e costanti variazioni citologiche sia in senso quantitativo (diminuzione numerica) che qualitativo (aumento percentuale degli elementi linfoistocitari).

Sempre in questo campo GUDZENT (10) è riuscito a inibire la comparsa di manifestazioni allergiche a carico della cute a mezzo del salicilato e del piramidone; e risultati simili ha ottenuto KEIFFENHEIM (11) adoperando il dimetilaminopirazolone.

Assai dimostrative sono le ricerche del SWIFT (4) intese a determinare l'influenza dei salicilici sullo sviluppo delle reazioni immunitarie. Egli ha osservato che un gruppo di conigli sottoposti alla azione di un antigene e ai quali si somministra contemporaneamente del salicilato di sodio, fabbrica anticorpi, agglutinine e emolisine in quantità minore nei confronti di un gruppo di conigli controllo nei quali venga praticata la medesima sensibilizzazione senza somministrazione di salicilato. Detta depressione nella produzione di anticorpi può secondo detto autore venire attribuita ad un'azione diretta del salicilato sull'antigene, giacchè si osserva principalmente allorchè la sensibilizzazione si pratica a mezzo di batteri o emazie mantenuti in precedenza in vitro a contatto col salicilato stesso; mentre la depressione è relativamente meno evidente allor-

chè si somministrino contemporaneamente il salicilato per bocca e l'antigene endovena.

La spiegazione di un simile fenomeno viene da SWIFT prospettata per mezzo di una duplice ipotesi. Il trattamento salicilico può essere causa di un diminuito assorbimento di antigene, nel qual caso possono invocarsi i concetti emersi dalle ricerche di MARJORIE COOK, la quale ha dimostrato che il tasso di formazione degli anticorpi è in ragione diretta del grado di assorbimento dell'antigene da parte dell'organismo. Oppure potrebbe ammettersi che il salicilato inibisca il potere antigene dei proteidi batterici.

A MEYER e MEZEY (12) si devono interessanti ricerche sull'influenza ostacolante che gli antipiretici esercitano sui fenomeni allergici sperimentali. Adoperando come test la prova di SCHULTZ-DALE essi hanno dimostrato che le contrazioni del corno uterino della cavia sensibilizzata vengono inibite in misura irrilevante se si aggiunge del piramidone al siero applicato all'atto dello scatenamento; si ottiene invece una inibizione intensa se la sensibilizzazione viene praticata con un miscuglio di siero e piramidone. Risultati analoghi gli stessi autori hanno ottenuto con l'atophan. Essi spiegano detti risultati a mezzo della già ricordata concorrenza degli antigeni, e ammettono che l'azione terapeutica degli antipiretici debba essere riportata in prevalenza al meccanismo suddetto; pensano pertanto che a detti medicamenti possa senz'altro venire attribuito un potere antianafilattico. Inoltre, procedendo nel tentativo di interpretarne il meccanismo di azione, emettono l'ipotesi che il piramidone abbia la capacità di opporsi all'insorgenza della ritenzione idrica, che è caratteristica tanto dei processi allergici spontanei quali l'orticaria e la malattia da siero, quanto con ogni verosimiglianza delle infezioni acute generalizzate, ad es. il tifo, la malattia reumatica, la polmonite (PAUL - 13).

Ancora altri dati si desumono dalla letteratura relativi alla capacità che hanno i preparati salicilici di esercitare un'azione inibitrice nei riguardi dello svolgimento dei fenomeni allergici.

DERICK e coll. (14) spiegano l'utilità della somministrazione del salicilato nella malattia da siero supponendo che venga ostacolata la produzione degli anticorpi.

COBURN e KAPP (15) osservano che a mezzo del salicilato può ottenersi inibizione della precipitazione in un sistema ovoalbumina-antiovoalbumina.

SALAZAR e DEL REFUGIO (16), riprendendo le ricerche suddette, ne ottengono la conferma e istituiscono un parallelo dottrinale coi risultati di GUERRA e ROBLES GIL, ai quali si deve la dimostrazione che il salicilato agisce antagonisticamente al fattore di diffusione, inibendo il passaggio del bleu di EVANS attraverso i tessuti superficiali, e con quelli di HOMBURGER relativi all'utilità dell'impiego del salicilato nella prevenzione dei processi sperimentali di isoimmunizzazione. I due autori messicani ora nominati hanno osservato inoltre che col salicilato è possibile inibire la precipitazione in un sistema streptolisina-antistreptolisina, il che è spiegabile ammettendo un bloccaggio degli anticorpi provocato verosimilmente dalla combinazione di questi ultimi col salicilato stesso; ipotesi la quale appare raffrontabile con quanto è ammesso in via teorica da DERICK e da PERRY (17) a proposito del meccanismo curativo del salicilato contro le manifestazioni della malattia da siero.

Infine DANIELOPOLU e coll. (18) raccomandano l'impiego del piramidone nella prevenzione degli accidenti anafilattici, in quanto il piramidone, inibendo l'azione dell'istamina e dell'acetilcolina, diminuisce il tono del parasimpatico.

Le ricerche che costituiscono l'oggetto della presente nota sono state intraprese allo scopo di contribuire alla chiarificazione dei quesiti che scaturiscono da quanto abbiamo sopra riferito. Ci siamo ossia proposti di indagare quale effetto possa sortire la somministrazione di alcuni medicamenti antipiretici e, precisamente, dall'antipirina e del salicilato di sodio, sull'insorgenza dello shock serico nella cavia.

I nostri esperimenti sono stati condotti presso l'Istituto Superiore di Sanità, dove il Direttore Prof. MAROTTA con sensibile liberalità e cortesia ha messo a nostra disposizione stabulario ed animali, del che vivamente lo ringraziamo.

PARTE SPERIMENTALE

In cavie del peso di circa 250 gr. si procede alla sensibilizzazione mediante inoculazione intraperitoneale di 0,20 cc. di siero normale di cavallo.

L'antipirina si inietta a partire dal 7° giorno per via intracardiaca, alla dose giornaliera di 50 ctgr. (2 cc. della soluzione al 25%, diluiti ulteriormente con 5 cc. di acqua distillata, onde aumentare la tolleranza da parte della cavia, che spesso decede dopo la somministrazione della soluzione più concentrata).

Il salicilato di sodio viene inoculato a partire dal 7° giorno per via intracardiaca alla dose giornaliera di 50 ctgr. (5 cc. della soluzione al 10%, diluiti con 5 cc. di una soluzione di glucosio al 10%, il che è utile secondo la nostra esperienza ad accrescerne la tollerabilità).

In altri casi si è proceduto alla somministrazione del salicilato per via intramuscolare, adottando sempre la dose suddetta.

L'iniezione scatenante viene praticata al 14°-15° giorno con l'introduzione di 2 cc. di siero normale di cavallo per via intracardiaca, e in alcuni casi è stata ripetuta al 18°-20°-26° giorno.

Lo shock, che nella cavia è tipicamente respiratorio, si manifesta entro 2-3 minuti primi dall'iniezione scatenante e conduce rapidamente a morte l'animale coi sintomi dell'asfissia acuta. Talora compare in forma attenuata, con notevole ritardo rispetto al tempo sopra riferito, e dopo un intervallo variabile termina con la ripresa completa dell'animale, più di rado con la morte.

ESPERIMENTI CONDOTTI CON L'ANTIPIRINA

- 1° gruppo — Cavia n. 6 (*a, b, c, d, e, f*), trattate ciascuna con una fiala di antipirina (2 cc. della soluzione al 25%), + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione delle cavia.
- 8° giorno — Cavia *a, e* una fiala di antipirina per via intracardiaca.
- 9° giorno — Cavia *b, f*, una fiala di antipirina come sopra.
- 10° giorno — Cavia *c* id.
- 11° giorno — Cavia *d* id.
- 14° giorno — Si pratica la scatenante in tutte le cavia.
Cavia *a, d, e* e cavia controllo, comparsa dello shock mortale.
Cavia *b, c, f*, non si manifesta alcun fenomeno di shock.

- 2° gruppo — Cavie n. 8 (*a, b, c, d, e, f, g, h*) trattate ciascuna con due fiale di antipirina (vedi sopra), + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione delle cavie.
- 8° giorno — Cavie *a, b, c, d*, una fiala di antipirina per via intracardiaca.
- 9° giorno — Cavie *e, f, g, h*, id.
- 10° giorno — Cavie *a, b, c, d*, id.
- 11° giorno — Cavie *e, f, g, h*, id.
- 15° giorno — Scatenante,
cavie *b, e*, e cavia controllo, comparsa dello shock mortale;
cavie *c, f*, comparsa di shock ritardato con successiva lenta, totale ripresa;
cavie *a, d, g, h*, lo shock non compare.
- 18° giorno — Cavie *a, c, d*, si pratica una seconda iniezione scatenante con la dose e la tecnica suddette, senza che si manifestino fenomeni di shock.
- 3° gruppo — Cavie n. 6 (*a, b, c, d, e, f*) trattate con tre fiale di antipirina ciascuna + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione delle cavie.
- 7° giorno — Cavie *a, b, c*, una fiala di antipirina per via intracardiaca.
- 8° giorno — Cavie *d, e, f*, id.
- 9° giorno — Cavie *a, b, c*, id.
- 10° giorno — Cavie *d, e, f*, id.
- 11° giorno — Cavie *a, b, c*, id.
- 12° giorno — Cavie *d, e, f*, id.
- 15° giorno — Scatenante,
cavia *c*, e cavia controllo comparsa di shock mortale.
cavie *b, d*, comparsa di shock attenuato con successiva ripresa.
cavie *a, e, f*, lo shock non compare.
- 4° gruppo — Cavie n. 8 (*a, b, c, d, e, f, g, h*) trattate ciascuna con quattro fiale di antipirina + una cavia controllo.

- 1° giorno — Sensibilizzazione
- 8° giorno — Cavie *a, b, c, d, e, f, g, h*, una fiala di antipirina per via intracardiaca.
- 9° giorno — Cavie *a, b, c, d, e, f, g, h*, id.
- 10° giorno — id.
- 11° giorno — id.
- 14° giorno — Scatenante.
Cavia controllo, comparsa di shock mortale.
cavie *b, f*, compare uno shock attenuato con totale ripresa.
cavie *a, c, d, e, g, h*, lo shock non compare.
- 5° gruppo — Cavie n. 8 (*a, b, c, d, e, f, g, h*) trattate ciascuna con cinque fiale di antipirina + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione
- 8° giorno — Cavie *a, b, c, d, e, f, g, h*, una fiala di antipirina per via intracardiaca.
- 9° giorno — Cavie *a, b, c, d, e, f, g, h*, id.
- 10° giorno — id.
- 11° giorno — id.
- 12° giorno — id.
- 15° giorno — Scatenante,
cavia *a* e cavia controllo shock mortale
cavie *c, e*, shock attenuato con totale ripresa.
cavie *b, d, f, g, h*, lo shock non compare.
- 20° giorno — Cavie *b, c, d, e, g*, seconda iniezione scatenante senza comparsa di fenomeni di shock.

ESPERIMENTI CONDOTTI COL SALICILATO DI SODIO

- 1° gruppo — Cavie n. 4 (*a, b, c, d*) trattate ciascuna con una fiala di salicilato di sodio (5 cc. di soluzione al 10%) per via intracardiaca + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione
- 8° giorno — Cavia *a*, una fiala di salicilato.
- 9° giorno — Cavia *b*, id.
- 10° giorno — Cavia *c*, id.

11^o giorno — Cavia *d*, id.
14^o giorno — Scatenante,
cavie *a*, *b*, *c*, *d*, e cavia controllo comparsa in
tutte dello shock mortale.

2^o gruppo — Cavie n. 6 (*a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*) trattate ciascuna
con due fiale di salicilato per via intracar-
diaca + una cavia controllo.

1^o giorno — Sensibilizzazione.

8^o giorno — Cavie *a*, *b*, *c*, una fiala di salicilato.

9^o giorno — Cavie *d*, *e*, *f*, id.

10^o giorno — Cavie *a*, *b*, *c*, id.

11^o giorno — Cavie *d*, *e*, *f*, id.

15^o giorno — Scatenante,

Cavie *a*, *b*, *e*, e cavia controllo comparsa dello
shock mortale.

Cavia *c*, comparsa di shock attenuato con suc-
cessiva ripresa.

Cavie *d*, *f*, lo shock non compare.

20^o giorno — Cavie *c*, *d*, *f*, seconda iniezione scatenante.
Lo shock non compare.

3^o gruppo — Cavie n. 8 (*a*, *b*, *c*, *d*, *f*, *g*, *h*) trattate ciascuna
con quattro fiale di salicilato per via intra-
cardiaca + una cavia controllo.

1^o giorno — Sensibilizzazione

8^o giorno — Cavie *a*, *b*, *c*, *d*, *f*, *g*, *h*, una fiala di salicilato.

9^o giorno — id.

10^o giorno — id.

11^o giorno — id.

15^o giorno — Scatenante,

Cavie *c*, *d*, e cavia controllo comparsa di shock
mortale.

Cavie *b*, *e*, *g*, comparsa di shock attenuato
non mortale.

Cavie *a*, *f*, *h*, lo shock non compare.

4^o gruppo — Cavie n. 8 (*a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h*), trattate cia-
scuna con cinque fiale di salicilato per via
intracardiaca + una cavia controllo.

- 1° giorno — Sensibilizzazione.
- 8° giorno — Cavia *a, b, c, d, e, f, g, h*, una fiala di salicilato.
- 9° giorno — id.
- 10° giorno — id.
- 11° giorno — id.
- 12° giorno — id.
- 15° giorno — Scatenante.
Cavia *a* e cavia controllo comparsa di shock mortale.
Cavia *c, e, f*, comparsa di shock attenuato non mortale.
Cavia *b, d, g, h*, lo shock non compare.
- 20° giorno — Cavia *b, c, d, e, f, g, h*, seconda iniezione scatenante. Lo shock non compare.
- 26° giorno — Cavia *c, e, g*, terza iniezione scatenante. Lo shock non compare.
- 5° gruppo — Cavia n. 6 (*a, b, c, d, e, f*) trattate ciascuna con due fiale di salicilato *per via intramuscolare* + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione.
- 8° giorno — Cavia *a, b, c*, una fiala di salicilato
- 9° giorno — Cavia *d, e, f*, id.
- 10° giorno — Cavia *a, b, c*, id.
- 11° giorno — Cavia *d, e, f*, id.
- 15° giorno — Scatenante.
Cavia controllo, comparsa di shock mortale.
Cavia *c, d*, comparsa di shock attenuato non mortale.
Cavia *a, b, e, f*, lo shock non compare.
- 6° gruppo — Cavia n. 8 (*a, b, c, d, e, f, g, h*) trattate ciascuna con quattro fiale di salicilato *per via intramuscolare* + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione.

- 8° giorno — Cavie *a, b, c, d, e, f, g, h*, una fiala di salicilato.
- 9° giorno — id.
- 10° giorno — id.
- 11° giorno — id.
- 15° giorno — Scatenante.
Cavia *a* e cavia controllo comparsa di shock mortale.
Cavia *c*, comparsa di shock ritardato non mortale.
Cavie *b, d, e, f, g, h*, lo shock non compare.
- 26° giorno — Cavie *b, e, g*, seconda iniezione scatenante, lo shock non compare.
- 7° gruppo — Cavie n. 8 (*a, b, c, d, e, f, g, h*) trattate ciascuna con cinque fiale di salicilato per via intramuscolare + una cavia controllo.
- 1° giorno — Sensibilizzazione.
- 8° giorno — Cavie *a, b, c, d, e, f, g, h*, una fiala di salicilato.
- 9° giorno — id.
- 10° giorno — id.
- 11° giorno — id.
- 12° giorno — id.
- 15° giorno — Scatenante,
cavia controllo, compare lo shock mortale;
Cavia *c*, comparsa di shock ritardato non mortale.
Cavie *a, b, d, e, f, g, h*, lo shock non compare.

RIASSUNTO DEI RISULTATI SPERIMENTALI

Nelle cavie trattate con una fiala di antipirina (50 ctgr) per via intracardiaca si prevenne l'insorgenza dello shock anafilattico nel 50% dei casi mentre negli altri 50% insorse lo shock mortale. Con due fiale di antipirina, somministrate a giorni successivi, lo shock fu prevenuto nel 50% dei casi, mentre nel 25% insorse uno shock attenuato seguito da totale ripresa, e negli altri 25% insorse

lo shock mortale. Con tre fiale lo shock non insorse nel 50% dei casi, insorse attenuato nel 33%, insorse con esito mortale negli altri 17%. Con quattro fiale lo shock non fu osservato nel 75% dei casi, insorse attenuato e seguito da ripresa negli altri 25%. Con cinque fiale non si ebbe shock nel 62,5% dei casi, si ebbe uno shock attenuato nel 25%, si osservò shock mortale negli altri 12,5%.

Nelle cavie trattate con una fiala di salicilato (50 ctgr) per via intracardiaca si osservò in ogni caso insorgenza di uno shock anafilattico mortale. Con due fiale si osservò insorgenza di uno shock mortale nel 50% dei casi, di uno shock attenuato con ripresa nei 17%, mentre lo shock non si manifestò nel 33% dei casi. Con quattro fiale si ebbe shock mortale nel 25% dei cai, shock attenuato con ripresa nel 37,5%, nessuno shock nel 37,5%. Con cinque fiale si osservò shock mortale nel 12,5% dei casi, shock attenuato con ripresa nel 37,5%, non comparve shock nel 50%.

Iniettando il salicilato non per via intracardiaca ma per via intramuscolare i risultati furono i seguenti: con due fiale l'insorgenza dello shock fu prevenuta nel 67% dei casi, mentre nel 33% si osservò uno shock attenuato seguito da ripresa. Con quattro fiale lo shock non comparve nel 75% dei casi, comparve attenuato nel 12,5%, si manifestò mortale nel 12,5%. Con cinque fiale lo shock non comparve nell'83% dei casi, comparve attenuato e seguito da completa ripresa negli altri 17%.

La seguente tabella riporta le percentuali sopra riferite.

Le nostre ricerche dimostrano che mediante somministrazione di antipirina o di salicilato di sodio è possibile prevenire l'insorgenza dello shock serico nella cavia.

Nello schema che abbiamo adottato e sopra riferito la somministrazione viene iniziata dopo il settimo giorno dalla sensibilizzazione; e ciò in base ai risultati di ricerche le quali hanno accertato che i tentativi di prevenire l'insorgenza dello shock anafilattico nella cavia falliscono se s'interviene prima dell'epoca suddetta, la quale coincide con la comparsa degli anticorpi specifici (19).

I nostri risultati parlano di una prevenzione oppure di una attenuazione dello shock, ottenute in percentuali variabili, ma dipendenti con discreta regolarità dalla dose del medicamento somministrato. Anche la scelta della via di introduzione appare importante, giacchè il salicilato somministrato per via intramuscolare

è risultato più efficace che non per via endovenosa. L'antipirina ed il salicilato nei casi favorevoli prevengono lo shock in maniera definitiva, ossia sembrano realizzare una desensibilizzazione completa nell'animale da esperimento; infatti la ripetizione di iniezioni

ANTIPIRINA per via intracardiaca	shock mortale	shock attenuato	nessuno shock
1 fiala	50	—	50
2 fiale	25	25	50
3 fiale	17	33	50
4 fiale	—	25	75
5 fiale	12,5	25	62,5
 SALICILATO per via intracardiaca			
1 fiala	100	—	—
2 fiale	50	17	33
4 fiale	25	37,5	37,5
5 fiale	12,5	37,5	50
 SALICILATO per via intramuscolare			
2 fiale	—	33	67
4 fiale	12,5	12,5	75
5 fiale	—	17	83

a scopo scatenante non ci ha mai fatto osservare la comparsa di fenomeni di shock.

L'inibizione dello shock serico è risultata tutt'altro che costante, ma le percentuali favorevoli sono apparse, specie con le dosi alte, così notevoli, da sembrarci del tutto convincente il concetto già espresso nella letteratura medica di un potere antianafilattico posseduto dai medicinali antipiretici. I risultati da noi ottenuti sembrano pertanto pienamente accordarsi con quanto è stato osservato negli esperimenti già riferiti di SWIFT e di MEYER e MEZEY.

Nondimeno la tecnica e lo schema seguiti nelle nostre ricerche risultano al vaglio di una critica oculata eccessivamente ristretti per potere attribuire ai nostri risultati un valore definitivo nella risoluzione dei problemi che il soggetto concerne. Pensiamo pertanto che solo da ricerche ulteriori, impostate con una metodica più dettagliata, potranno scaturire risultati che permettano conclusioni meno eccepibili. A parte l'interesse che presenterà l'estensione delle indagini anche agli effetti del piramidone, soggetto questo che ci proponiamo fra gli altri di affrontare, occorrerà un esame più particolareggiato nello studio della distribuzione del medicamento nei riguardi sia del tempo, che della dose. L'averne infatti iniziato la somministrazione partendo dal 7° giorno dalla sensibilizzazione, il che abbiamo eseguito riferendoci a un concetto già svolto in precedenza, ma al quale non è da attribuire alcun valore pregiudiziale, non autorizza a concludere sui possibili effetti di una somministrazione più precoce, ossia nei giorni immediatamente successivi, od anche precedenti o contemporanei all'iniezione sensibilizzante. E analogamente vanno indagati gli effetti di una somministrazione eseguita esclusivamente in coincidenza con l'iniezione scatenante. E' inoltre da accertare se, similmente a quanto accade nell'esperimento di SWIFT, si ottengano effetti favorevoli impiegando per la sensibilizzazione un siero che sia stato mantenuto in precedenza a contatto in vitro col medicamento adottato.

Se ci proponiamo di interpretare il meccanismo dei fenomeni da noi osservati possiamo con ogni verosimiglianza adottare i concetti formulati da MEYER e MEZEY, i quali appaiono applicabili ai risultati delle nostre osservazioni.

Ammettendo infatti che agli antipiretici possa attribuirsi il significato di antigeni, ci appare pienamente giustificato l'invo-care una concorrenza di antigeni per spiegare il mancato insorgere o l'attenuarsi dello shock allorchè in precedenza dello scatenamento vengano somministrati gli antipiretici, che tanto più risultano efficaci, quanto più notevole è la dose inoculata.

Meno documentate per poter essere direttamente chiamate in causa nel nostro caso, ma degne di grande interesse, sono le proprietà che la scuola di EPPINGER riconosce ai pirazolici come modificatori della permeabilità di membrana; in effetti crediamo che una tale ipotesi risulterebbe del tutto convincente a spiegare la pre-

venzione dello shock anafilattico, la cui caratteristica peculiare è appunto costituita dall'improvvisa comparsa di un'abnorme permeabilità dei capillari (BERGMANN).

Non crediamo invece opportuno applicare all'interpretazione dei nostri casi il meccanismo che presiede all'instaurarsi della tachifilassi, ossia a quello stato di rapida protezione che alcune sostanze (solfato di bario, iposolfito di sodio, glicerina, ecc.), hanno la capacità di conferire all'organismo contro l'insorgenza di uno shock anafilattico; e questo principalmente perchè le dosi di medicamento da noi adoperate sono massive e quindi non paragonabili a quelle che trovano impiego nella metodica della tachifilassi stessa (19).

L'attribuire agli antipiretici, e più precisamente ai salicilici e ai pirazolici, un potere antiallergico, ciò che le ricerche nostre e di chi ci ha preceduto sembrano autorizzare a prospettare con grande verosimiglianza, trova un utile riscontro nella clinica della malattia reumatica. Per tale affezione infatti lunga e tuttora aperta è la controversia sull'efficacia e sul significato della terapia salicilica o pirazolica; se debba trattarsi di terapia specifica o solo sintomatica, su quali fenomeni morbosi essa sembri esercitare un'azione curativa e perchè. E' tuttavia pacifico che detta terapia risulta elettiva nei riguardi precisamente di quelle manifestazioni morbose che presentano un carattere flussionario, ossia a insorgenza rapida e a decorso fugace, del tipo della flogosi iperergica, in altre parole, delle manifestazioni articolari (LUCHERINI 20).

Se in tal modo l'efficacia dei detti medicinali può essere identificata con il loro potere antiallergico, ciò viene a concordare coi risultati dell'esperienza clinica e coi concetti della moderna patologia, la quale riconosce nelle manifestazioni articolari della malattia reumatica l'espressione di una genuina flogosi allergica.

Una ricerca che varrebbe a suffragare quanto si è esposto è quella che si proponesse di accertare se esiste coincidenza o per lo meno parallelismo fra le dosi che in clinica sono ritenute efficaci per la cura delle manifestazioni articolari della malattia reumatica e quelle che sperimentalmente si dimostrano capaci di prevenire l'insorgenza dello shock serico. Secondo COBURN (21) infatti la concentrazione ottimale di salicilato nella malattia reumatica deve essere di 350 gamma per cc. di plasma. Una determinazione ana-

loga sia in senso quantitativo che in quello della durata nel tempo, eseguita in quegli animali nei quali si intenda inibire lo shock a mezzo del salicilato, verrebbe a costituire un dato altamente interessante e fornirebbe il criterio più razionale per la scelta della dose di medicamento rispetto al peso dell'animale stesso e ai fini della durata della somministrazione.

Idee che collimano con quelle da noi prospettate sono state espresse da KONCIALOVSKI e HOFF (22), i quali, in base a illazioni di ordine clinico, considerano il salicilato come un medicamento desensibilizzatore.

Può pertanto concludersi che attualmente esistono basi sperimentali in favore dell'ipotesi che il meccanismo di azione della terapia pirazolica e di quella salicilica possa ricondursi a quello di una terapia antiallergica; occorrono però indagini ulteriori e più particolareggiate perchè possano venire formulate conclusioni definitive.

Roma, Istituto di semeiotica medica dell'Università e Istituto Superiore di Sanità, 29-10-1946.

RIASSUNTO

Dopo una breve rassegna della letteratura sul meccanismo di azione dei medicinali così detti antipiretici, vengono riferiti i risultati di esperimenti condotti allo scopo di studiare l'effetto che l'antipirina e il salicilato di sodio svolgono nei riguardi dello shock serico nella cavia.

Detto shock è stato prevenuto o attenuato in maniera non costante ma con una frequenza sufficiente a fare apparire verosimile il concetto che a detti medicinali debba venir attribuito un potere antiallergico.

Il fenomeno è spiegabile con considerazioni di ordine immunobiologico e si presta ad utili raffronti con quanto già è acquisito dalla clinica della malattia reumatica.

RÉSUMÉ

Après avoir passé brièvement en revue la littérature touchant au mécanisme d'action des médicaments qu'on appelle antipyrétiques, on rapporte les résultats de quelques expériences effectuées

dans le but d'étudier l'effect que l'antipyrine et le salycilate de soude produisent à l'égard du choc sérique dans le cobaye.

Ce choc a été prévenu ou atténué d'une façon non constante, mais avec une fréquence suffisante pour rendre vraisemblable l'hypothèse que les médicaments susdits exercent une action antiallergique.

Ce phénomène peut être expliqué par des considérations d'immuno-biologie et se prête à ce que l'on fasse d'utiles comparaisons avec les résultats cliniques déjà constatés pour les manifestations rhumatismales.

SUMMARY

After briefly reviewing the literature relating to the mechanism of action of the drugs known under the name of antipyretics, the results are reported of experiments performed with a view to studying the effect produced by antipyrin and sodium salycilate with regard to the serum shock in guinea-pigs.

Said shock has been prevented or attenuated not constantly, but with such a frequency as to allow of a conception appearing quite admissible that an antiallergic power should be attributed to the above named drugs.

This phenomenon can be explained by various considerations of immuno-biology and may be profitably utilized for the purpose of comparaison with the clinical results ascertained for the manifestations of rheumatic fever.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Uebersicht der Literatur über die Wirkungsweise der sogenannten Antipyretika, werden die Ergebnisse der Untersuchungen wiedergegeben, welche gemacht wurden, um die Wirkung des Antipyrins und Salicylsäuren Natriums auf den serösen Schock des Meerschweinchens zu erforschen.

Genannter Schock wurde in nicht konstanter, aber immerhin genügender Frequenz vorgebeugt oder gemildert, um es wahrscheinlich erscheinen zu lassen, dass den genannten Medikamenten eine antiallergische Wirkung anerkannt werden Kann.

Die Erscheinung kann mit Erwägungen immunbiologischer Natur erklärt werden und ist geeignet, nützliche Vergleiche mit dem zu machen, was bereits der Klinik der rheumatischen Krankheit bekannt ist.

BIBLIOGRAFIA

- (1) HADORN H. - Praxis 737 (1936).
- (2) MELLI G. - Policlinico - Sez. Prat. 46, 2185 (1937).
- (3) SWIFT H. - J. A. M. A. 24, 1668 (1920).
- (4) EPPINGER, KAUNITZ, POPPER - Die seroese Entzündung - Springer, Verl. Wien (1935).
- (5) BERGMANN G. - Patologia funzionale - Ist. Sier. Mil. (1941).
- (6) MEYER A. - Klin. Wschr. 41, 73 (1935).
- (7) SAMSON e GOETZ - Zbt. exper. Med. - 52, 121 (1925).
- (8) SACHS - Handb. norm. u. path. Physiol. 13 (1935).
- (9) WINTERNITZ-KORANYI - Dtsch. med. Wschr. 42, 1779 (1930).
- (10) GUDZENT - Dtsch. med. Wschr. 901 (1935).
- (11) KEIFFENHEIM - Muench. med. Wschr. 1299 (1936).
- (12) MEYER A. e MEZEY K. - Klin. Wschr. 30, 1048 (1937).
- (13) PAUL - Klin. Wschr. 76 (1936).
- (14) DERICK C. L., HITCHCOCK C. H., SWIFT H. F., J. Clin. Invest. 5, 427 (1928).
- (15) COBURN A., KAPP E., J. Exp. Med. 77, 173 (1943).
- (16) SALAZAR MALLÉN, DEL REFUGIO BALCAZAR. Arch. d. Inst. d. Cardiologia de Mexico, XVI, 5, 432 (1946).
- (17) PERRY B. C., Arch. Dis. of Child., 14, 32 (1939).
- (18) DANIELOPOLU, POPESCO, CRIVATZ, Presse Méd., 35, 949 (1946).
- (19) LUCHERINI, CECCHI, ALBERINI - Il progresso Medico 5-6, 67 (1946).
- (20) LUCHERINI T. - Clinica e terapia delle Artropatie acute e croniche. « Universitas », Roma (1946).
- (21) COBURN A. S. - Bull. Johns Hopkins Hosp. 73, 43, (1943).
- (22) Cit. da LUCHERINI (v. n. 20).