

Mia B70/57.

51

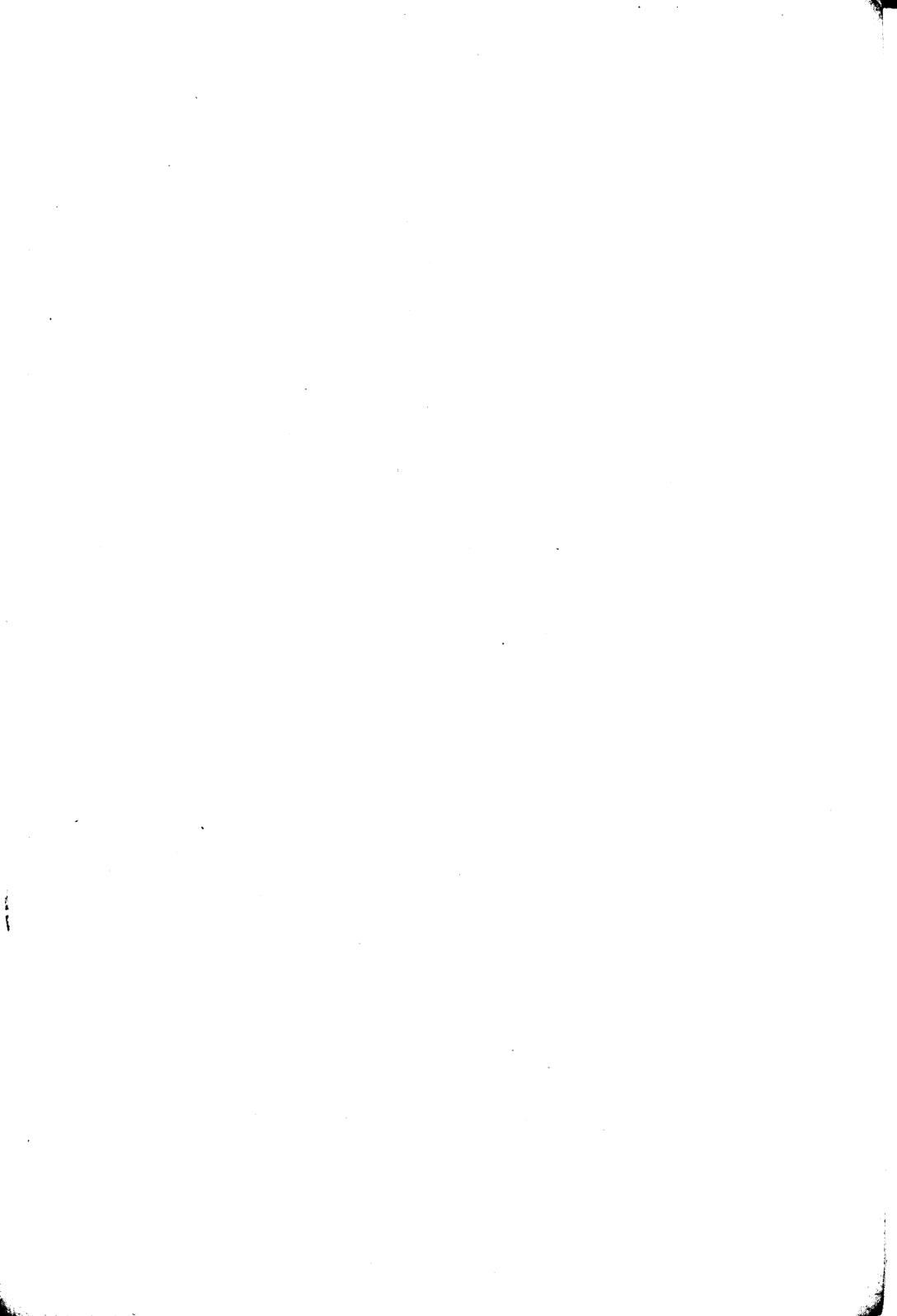
Prof. ANTONIO GASBARRINI e Prof. ENRICO JASONNI

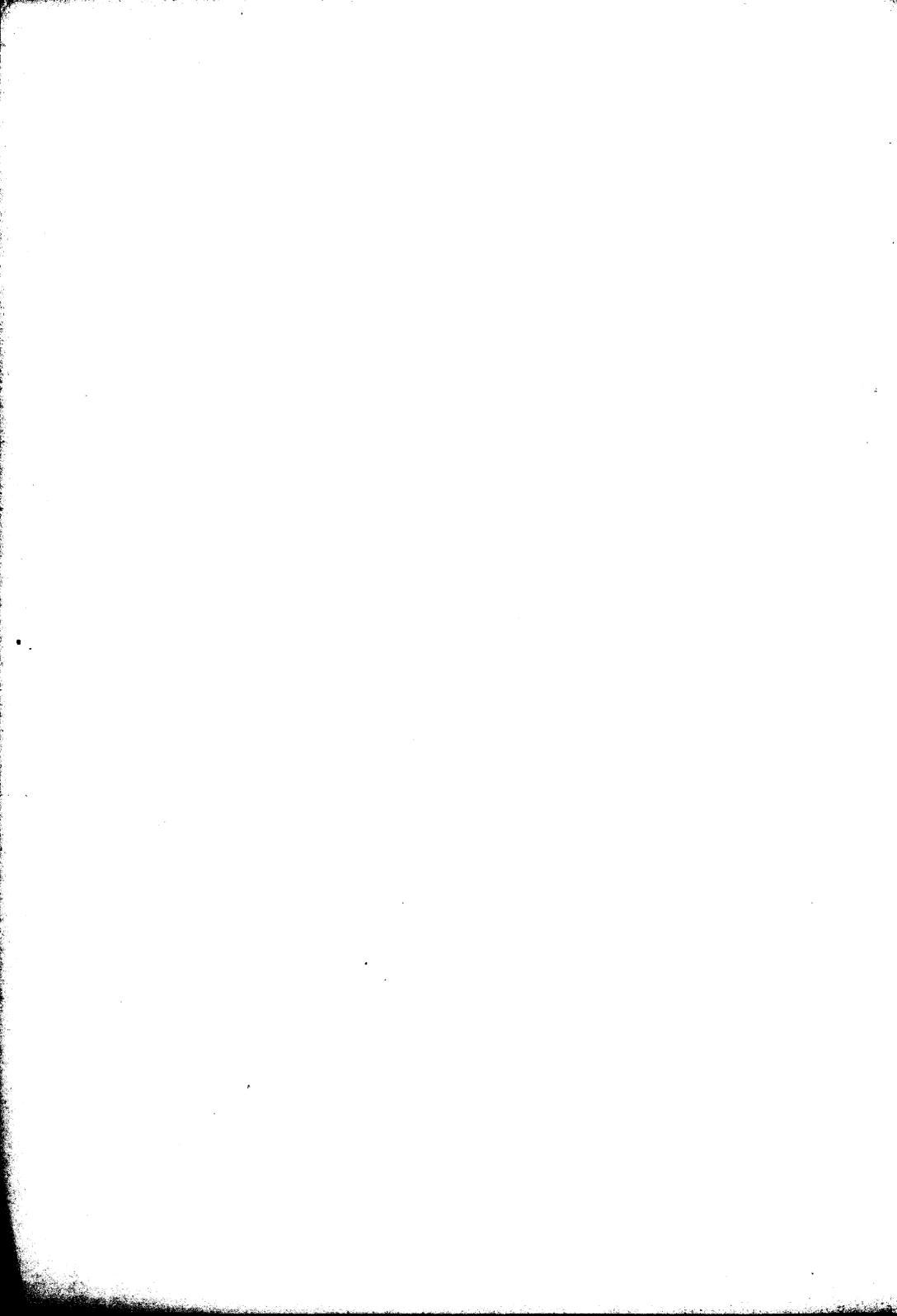


LA TERAPIA SULFAMIDICA
DELLE FLOGOSI POLMONARI
ACUTE

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. VI, 1943

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.





Prof. ANTONIO GASBARRINI e Prof. ENRICO JASONNI

LA TERAPIA SULFAMIDICA
DELLE FLOGOSI POLMONARI
ACUTE

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. VI, 1943

ANTONIO GASBARRINI - ENRICO JASONNI

LA TERAPIA SULFAMIDICA
DELLE FLOGOSI POLMONARI ACUTE

UNO dei campi di applicazione della chemioterapia sulfamidica - di certo la più importante novità terapeutica di questi ultimi anni - che ha destato maggiore interesse ed ha avuto più vasta eco nel mondo medico scientifico e pratico, è quello delle flogosi acute polmonari, intendendosi per queste ultime le polmoniti lobari e le broncopolmoniti. Ed in verità, risolvendo un problema terapeutico incerto ed insoluto, almeno nel nostro paese, ove la sieroterapia antipneumococcica ha trovato scarso impiego, il trattamento sulfamidico delle affezioni acute del polmone rappresenta una preziosa, grande conquista della medicina moderna, capace di modificare sostanzialmente il decorso di tali malattie, rendendolo più benigno e più breve, e di diminuirne la elevata letalità (secondo le numerose e concordi statistiche dal 25-30 al 5-15 %).

I primi tentativi segnalati dalla letteratura di trattare con sulfamidici le polmoniti, risalgono al 1937, quando cioè da circa due anni, con la geniale scoperta del « Prontosil » da parte del Domagk e dei suoi collaboratori Meitzschel e Klarer, la chemioterapia antinfettiva, entrata in una nuova interessantissima era, aveva portato a brillanti risultati in molte altre affezioni batteriche, ma non aveva segnato un sensibile progresso in quelle pneumococciche. Che il Prontosil, infatti, attivissimo contro gli streptococchi, possedesse qualche azione solo sui pneumococchi di tipo III e fosse completamente inattivo contro quelli di tipo I

e II, già risultava dai primi studi sperimentali del Domagk stesso. Più efficace, almeno verso alcuni ceppi di pneumococchi, sempre nel campo sperimentale, *in vitro* ed anche *in vivo* negli animali, si dimostrò la sulfanilamide. Britton, Nitti, e Depierre attribuirono al medicamento un effetto inibitorio sulla crescita culturale dei pneumococchi ed anche un incostante effetto batteriostatico e battericida su alcuni tipi; Buttle e coll., Rosenthal, Cooper e coll., Kreidler, Schmidt ed altri ricercatori confermarono anche *in vivo* tale attività della sulfanilamide, segnalando una certa efficacia terapeutica del preparato nell'infezione pneumococcica sperimentale degli animali.

Basandosi appunto su tali incoraggianti risultati sperimentali, Heintzelmann, Hadley e Mellon dapprima (1937), e molti altri AA. poi (Reddik, Cellina, Price e Myers, Chiucini e Senesi, ecc.), saggiarono l'influenza di questa terapia nella polmonite dell'uomo, osservando benèfici, seppure incostanti, effetti della droga specie nelle forme pneumococciche di tipo II e III.

La sulfanilamide, comunque, pur avendo dimostrato nelle prove sperimentali, *in vitro* ed *in vivo*, una reale azione nociva sui pneumococchi, specie di alcuni tipi, ed anche una certa efficacia curativa nel trattamento delle polmoniti, era ben lungi dal manifestare nelle flogosi polmonari acute pneumococciche quella costante e sorprendente attività che essa esercitava per unanime constatazione in altre infezioni da cocchi.

Ulteriori tentativi intanto venivano compiuti dai chimici e biologi, rivolti ad ottenere preparati di più alta e più estesa attività terapeutica. Vari altri derivati sulfamidici meno noti vennero così in seguito prodotti, alcuni dei quali, pur mostrando di possedere in campo sperimentale un aumentato potere antibatterico, non furono praticamente adottati per l'elevata tossicità verso l'organismo umano. Un decisivo passo in avanti, particolarmente nella chemioterapia delle affezioni pneumococciche, venne compiuto nel 1938 con l'introduzione di un nuovo composto sulfamidico denominato inizialmente M. B. 693, ottenuto dai chimici Ewins e Philips mediante la sintesi della para-amino-benzensulfamide con la piridina, sostanza quest'ultima che già nel 1919 era stata usata e preconizzata dallo Janson nella terapia della polmonite. Tale medicamento, che

fin dalle prime esperienze, pur mantenendo un alto grado di attività antibatterica polivalente, mostrò una peculiare efficacia antipneumococcica, ed inoltre un'ottima tollerabilità ed una scarsa tossicità a dosi terapeutiche, fu sperimentato ed accuratamente studiato dapprima sugli animali e poi sull'uomo dal Whitby (maggio 1938).

A breve distanza dalle conclusioni sperimentali di questo A., comparivano le prime conferme cliniche: Telling ed Oliver riferivano di avere usato con successo la sulfamido-piridina in un grave caso di polmonite di tipo III, molto interessante soprattutto per le complete ricerche batteriologiche eseguite prima e dopo il trattamento, ed Ewans e Gaisford (luglio 1938) pubblicavano un'ampia casistica di 200 polmonitici, in prevalenza di tipo I, 100 dei quali, curati col 693, avevano tratto immediato e talora sorprendente beneficio dal medicamento; la letalità fu dell'8 % nei trattati e del 27 % nel gruppo controllo.

In seguito a queste prime segnalazioni, la letteratura sulla attività terapeutica della sulfamido-piridina nelle polmoniti è andata rapidamente moltiplicandosi in ogni paese, divenendo in breve così copiosa da poter essere seguita ed ordinata con estrema difficoltà. Una sua esposizione, sia pur sintetica, ci porterebbe troppo lontano, e sarebbe, del resto, inutile, data l'indole di questo articolo; basterà ricordare che i risultati pienamente concordi di tutte le casistiche riferite, fra le quali singolarmente molto ampie quelle di Flippin, Lockwood, Pepper e Schwartz e di Agranat, Dreosti e Ordman, portano ad ammettere una sicura e talora prontissima efficacia del trattamento, attestata dalla netta diminuzione della letalità, molto evidente nelle casistiche comparative con casi controllo, e dalla precocità delle guarigioni cliniche.

Un cenno particolare meritano i numerosi contributi casistici italiani e le ampie ed accurate ricerche in argomento riferite dalla nostra letteratura. La prima segnalazione (aprile 1939), fatta dal Fornara, riguarda 18 casi di polmonite e broncopolmonite infantili, nei quali si ottenne costantemente la caduta della febbre per crisi entro le 24 ore dall'inizio della cura. Poco dopo (giugno 1939), il Campanacci confermava nell'adulto tali risultati, trattando con sulfamido-piridina 16 casi di flogosi polmonari acute ed otte-

nendo in tutti i malati la crisi termica nello spazio di 24-48 ore e la guarigione pronta e definitiva.

Di comparsa pressochè contemporanea (agosto 1939), concordi nel documentare la straordinaria efficacia e la buona tolleranza del medicamento, sono poi i lavori di Rubegni e di Cugnini, ed in campo pediatrico quelli di Spolverini, Zini e Arisi, Schiavini e Pacca-gnino. Nel primo, di particolare importanza per la completezza della documentazione clinica, radiologica e batteriologica, Rubegni riporta una casistica di 41 polmonitici, assai bene studiati e seguiti presso la Clinica Medica di Roma, passati tutti in guarigione con decorsi clinici soprendenti per benignità e per precocità di comparsa della crisi, mentre nel gruppo controllo, composto di 34 malati trattati soltanto con sintomatici, la letalità risulta di circa il 15 %. Nel secondo, Cugnini, in base allo studio di 27 casi di pneumopatie acute, ricoverati nell'Ospedale Maggiore di Bologna, di cui 13 a tipo di polmonite e 14 a tipo di broncopolmonite, conclude ugualmente che il trattamento provoca la caduta della febbre entro 24-72 ore dall'inizio della cura, abbrevia la degenza ospedaliera degli infermi e riduce notevolmente la letalità, che nei pazienti presi in esame è dell'11 % contro il 50 % dei casi controllo. Anche nella casistica di questo A. non si verificarono fenomeni d'intolleranza od inconvenienti tossici preoccupanti.

Successive statistiche, non molto numerose ma assai ben documentate, sono riferite da Storti e Cattaneo (25 casi di polmonite lobare tutti precocemente guariti), da Terzani (10 broncopolmonitici con 2 decessi, 12 polmonitici tutti rapidamente guariti), da Giugni, Peruzzi, Roella e Sonzini, Bettini, Salbiati, Dotti, Bruschini, Saini, ed in campo pediatrico, da Taccone, Ranieri, Clerici, dalla Meli, da Vasile, Paradiso, Botticelli, Marletta, Cotelessa ed altri ancora.

Particolare menzione merita, infine, la numerosa casistica fatta raccogliere dal Gamma nella Clinica Medica e nei Reparti medici degli Ospedali di Torino, riferita e discussa in due sedute della R. Accademia di Medicina di quella città (giugno-luglio 1940) dal Gamma stesso ed allievi, da Sisto, Quarelli, Mottura, Cionini, Allodi, Astrua Protto ed altri. I risultati clinici e le ricerche relative portano alla concorde conclusione che il trattamento sulfa-

mido-piridinico, innocuo a giuste dosi ed attentamente sorvegliato, è veramente il mezzo curativo di scelta della polmonite lobare, capace di dare risultati superiori a tutti gli altri mezzi di cura in precedenza sperimentati.

L'abbondanza, la mole dei lavori usciti in sì breve lasso di tempo, indicano l'enorme interesse destato in ogni paese dall'argomento: il numero delle osservazioni e la larga messe di successi ottenuti nelle più svariate condizioni di luogo e di tempo, cioè di genio epidemico, attestano inequivocabilmente la grande efficacia della sulfamido-piridina nelle flogosi polmonari acute, e particolarmente nelle polmoniti lobari, ed inoltre la sua innocuità se somministrata con giusto ed oculato dosaggio ed attentamente sorvegliata nei suoi possibili effetti tossici. Essa dunque deve considerarsi una vera grande conquista della chemioterapia antibatterica, particolarmente antipneumococcica, che associa alle sorprendenti proprietà terapeutiche un elevato grado di tollerabilità nell'uomo, pur non rappresentando ancora la « terapia ideale » vaticinata da Ehrlich, ad attività cioè elettiva sull'agente patogeno, scevra completamente di azione dannosa sull'organismo umano.

Sotto questo secondo punto di vista, la sulfamido-terapia ha compiuto un ulteriore progresso con l'introduzione ad opera di Fosbinder e Walter (agosto 1939) e di Lott e Bergeim (dicembre 1939) dei derivati tiazolici, ottenuti mediante la sostituzione del radicale acido della sulfanilamide con un nuovo nucleo eterociclico della serie tiazolica, semplice o metilato.

Questi nuovi derivati, affini alla sulfamido-piridina, sono stati molto studiati e saggiati sperimentalmente e clinicamente, sia all'estero che in Italia. Dal lato farmacologico, essi presentano sui piridinici il vantaggio di un più facile ed uniforme assorbimento da parte del tratto gastro-enterico, una minore coniugazione dopo l'assorbimento stesso, fenomeno questo che permette ad una maggiore porzione del medicamento di circolare terapeuticamente attiva nei liquidi organici, ed una più rapida eliminazione urinaria (Cooper e coll., Long, Haviland e Edwards, Meyer e coll., van Dike e coll., Gsell, Reinhold e Flippin, Frisk, Jasonni ed altri). Tali composti, inoltre, sembrano possedere anche il vantaggio di una migliore tollerabilità e di una minore tossicità soprattutto acuta,

dagli AA. (van Dike e coll., Long e Havilland, Cooper e coll., Spink e Hansen, Scolari) principalmente attribuita alla maggiore rapidità di escrezione.

Per quanto concerne le proprietà antibatteriche, ed in modo particolare quelle antipneumococciche, in campo sperimentale, *in vitro* ed *in vitro*, i tiazol-derivati, che per constatazione concorde hanno dimostrato una valenza nettamente superiore verso i germi patogeni, sono risultati a numerosi ricercatori (Mc. Kee e coll., Long e Bliss, Meyer e coll., Lawrence ed altri) per lo meno altrettanto attivi, come agenti batteriostatici e battericidi, della sulfamidopiridina, per quanto Cooper e coll. ammettano un effetto lievemente minore sui pneumococchi di tipo II.

Le prove cliniche nell'uomo hanno confermato, in complesso, questi dati sperimentali, sia per quanto riguarda la tollerabilità ed anche la tossicità, che per quanto riguarda la loro azione terapeutica. Nelle flogosi polmonari acute vasta è ormai l'esperienza fatta anche con i sulfamido-tiazolici, e la loro efficacia risulta già chiaramente comprovata.

Casistiche abbastanza numerose sono riferite da Spink e Hansen, da Gsell, da Bickel e Guye, da Molnar e Both; contributi ancora più ampi da Flippin, Schwartz e Rose, da Volini, Levitt e O'Neil, da Löffler ed Hegglin, da Nissen, Enghaek e Buch, con brillanti risultati pressochè sovrapponibili a quelli ottenuti con i derivati piridinici, ma col vantaggio di una migliore tolleranza ed una minore frequenza di manifestazioni tossiche.

Anche nella letteratura italiana l'attività terapeutica dei composti sulfamido-tiazolici nelle infezioni pneumococciche del polmone è confermata da un numero di pubblicazioni abbastanza considerevole. Fornara per primo (marzo 1940) ha riferito di 3, e poco dopo di 24 casi di flogosi polmonari acute infantili, alcuni dei quali con pneumococemia, tutti, eccetto uno gravissimo con glomerulonefrite, terminati in guarigione in seguito a trattamento sulfanimidometil-tiazolico, notando una perfetta tolleranza gastrica ed una precoce crisi termica, per quanto meno brusca che con la sulfapiridina. Sempre nell'infanzia, Taccone in una casistica di 43 piccoli infermi affetti da polmonite e broncopolmonite, curati con derivati metil-tiazolici, ha registrato un solo decesso in lattante

bronco-polmonitico, osservando ugualmente un effetto terapeutico analogo, sebbene meno pronto, di quello ottenibile coi piridinici. Risultati consimili sono riferiti nell'adulto. Quattrin, saggiando un derivato metil-tiazolico in 36 infermi di flogosi polmonari acute, in gran prevalenza affetti da broncopolmonite, tutti precocemente giunti a guarigione ad eccezione di un paziente senile deceduto per insufficienza cardiocircolatoria, conferma pienamente la grande efficacia del medicamento, ed inoltre la sua migliore tolleranza gastrica e la sua scarsa tossicità, anche a dosi generose. Cattaneo, in 20 malati di polmonite lobare accuratamente studiati dal punto di vista clinico e batteriologico nella Clinica Medica di Pavia, trattati con un prodotto metil-tiazolico, non ha osservato un solo caso di morte, sebbene tra essi vi siano stati due casi con batteriemia, uno dei quali gravissimo di tipo III. La crisi termica in tutti gli infermi è avvenuta precocemente, spesso nello spazio di 24-48 ore, per quanto le curve febbrili siano apparse un po' più prolungate di quelle ottenute in genere con la sulfamido-piridina. Merli riporta una casistica di 40 infermi, di cui 28 affetti da broncopolmonite e 12 da polmonite lobare, nella quale 4 casi (10%) ebbero decorso sfavorevole, mentre i rimanenti furono ottimamente influenzati dalla terapia sulfamido-metil-tiazolica, pur somministrata a dosi piuttosto basse, presentando 33 casi una più o meno precoce crisi termica e 3 uno sfebbramento per lisi. Con lo stesso medicamento e con dosaggio molto simile, Mojoli ha pure ottenuto favorevolissimi risultati in una quarantina di polmonitici e broncopolmonitici, osservando la caduta critica della temperatura per lo più in II-IV giornata di trattamento, accompagnata dal pronto miglioramento delle condizioni generali, dalla normalizzazione della iniziale leucocitosi ed in qualche caso dalla crisi poliurica.

Più ampia e più recente è la statistica comparativa pubblicata da Garin, nella quale in 105 casi di polmonite e broncopolmonite curati con sulfamido-piridina si ebbe una letalità del 16,19% ed in 125 casi curati con sulfamido-metil-tiazolo una letalità del 16%. Quasi tutti questi infermi, in discreta percentuale pazienti piuttosto avanti negli anni, hanno tratto immediato giovamento da entrambi i medicamenti, e particolarmente dal derivato tia-

zolico, il quale, se pure un po' meno energico alle stesse dosi, è sembrato meglio tollerato.

Particolare menzione, infine, meritano i contributi casistici di Sposito e di Ricciuti, non molto numerosi, ma di notevole interesse per i concordi risultati in essi ottenuti dallo studio della funzionalità epatica. Il primo A. riferisce di 16 casi di polmonite lobare, tutti precocemente sfebbrati e guariti senza complicanze in seguito al trattamento sulfamido-metil-tiazolico, nei quali alcune delle principali prove funzionali saggiate anche al termine della cura, hanno attestato la mancanza di alterazioni epatiche, malgrado la somministrazione generosa del medicamento (gr. 16-20 per ciclo); il secondo A. di 18 polmonitici curati con lo stesso farmaco a dosi pressochè uguali, terminati prontamente in guarigione, nei quali il comportamento di indagini affini alle precedenti ha portato ad identiche conclusioni. In tutti questi infermi il sulfamido-metil-tiazolo è stato ben tollerato e non ha dato alcuna manifestazione tossica secondaria.

Questi i principali dati dell'esperienza clinica acquisita nel nostro paese, ed alcuni dei principali dati della esperienza altrui, sulla chemioterapia sulfamidica delle flogosi polmonari acute. Un dato concorde, pure, con naturali e ben comprensibili differenze, è segnalato da tutte le casistiche; il netto abbassamento della *letalità*, la quale oscilla dal 5 al 15 %. Gamma, raccogliendo dalla letteratura mondiale un complesso di ben 3.118 casi trattati con sulfamido-piridina, ha trovato una mortalità media del solo 5,6 %. Tale fenomeno risulta assai evidente soprattutto nelle statistiche comparative fra casi trattati e contemporanei casi controllo curati in via sintomatica: con la sulfamido-piridina Evans e Gaisford danno percentuali di mortalità rispettivamente dell'8 e del 27 %, Anderson e Dowdeswel del 2 e del 16 %, Agranat e coll. del 7 e del 19 %, Djin-Tji-Tjin del 7 e del 30½ %, Rubegni del 0 e del 14 %, Cugini dell'11 e del 50 %. Astrua Protto, confrontando gli indici di letalità di un buon numero di pneumonici, ottenuti con diverse terapie negli anni 1937-40, ha una letalità del 35 % in 111 casi nei quali fu applicata una cura sintomatica e chininica, del 27 % in 117 casi sottoposti a vaccino-terapia, ed infine dell'8 % in 72 casi trattati con sulfamido-piridinici. Gra-

ham, Warner, Dauphine e Dickson riferiscono di avere avuto una percentuale di letalità del 23 % in casi curati sintomaticamente, del 12 % in quelli con siero e del 6 % in quelli con sulfamido-piridina; letalità pressochè uguali con siero e con sulfapiridina hanno invece avuto Loeffler, Heggin e Mayer.

Con i derivati tiazolici tali percentuali risultano pressochè uguali a quelle ottenute con i piridinici, come ben appare anche dalle varie casistiche direttamente comparative in questo senso (Flippin e coll., Volini e coll., Wagomer e coll., Garin, ecc.).

Ma oltre che sulla letalità, la quale, venendo così nettamente diminuita, rappresenta un indice numerico importantissimo della grande efficacia della terapia sulfamidica, gli effetti del trattamento si manifestano ancor più sorprendenti sul *decorso e sull'epoca di comparsa della crisi*. Nelle polmoniti lobari è, infatti, di concorde osservazione la caduta critica della temperatura spesso già dopo 12, in genere dopo 24, e quasi sempre dopo 48 ore dall'inizio della somministrazione del medicamento, accompagnata da una parallela modificazione del polso e dei respiri, da un rapido notevole miglioramento dello stato generale, sia soggettivo che obbiettivo, e dalla caduta a valori pressochè normali della leucocitosi.

Non è invece per lo più rilevabile una contemporanea sensibile trasformazione dei segni fisici del focolaio, quali sogliono accompagnare la classica crisi pneumonica, ma si assiste semeiologicamente e radiologicamente ad una lisi dell'epatizzazione polmonare, talora anche assai lenta. Secondo alcuni AA. (Rubegni, Storti e Cattaneo, Clerici, Terzani ed altri), comunque, nei casi trattati precocemente, anche l'evoluzione clinico-anatomica del focolaio, pur indipendente dalla crisi termica, è più rapida che di norma e la risoluzione completa della polmonite, anticipata. Non corrisponde del pari alla caduta della febbre ed al critico miglioramento generale, la crisi clorurica e poliurica, la quale si verifica in genere dalla VII alla XII giornata di malattia, molto spesso parallelamente alla risoluzione anatomica del focolaio pneumonico (Cotti e Baraldi); talora essa manca anche tardivamente (Rubegni).

Meno netta e costante, per quanto notevole e ben evidente, è l'azione terapeutica dei composti sulfamidici nelle broncopolmo-

niti; meno rapida è per lo più la caduta della temperatura, spesso seguita da qualche piccolo rialzo termico, meno precoci il miglioramento generale e la scomparsa dei sintomi tossici della malattia. Particolarmente resistenti sembrano le forme influenzali.

Quanto alle *complicanze*, è opinione della maggior parte degli AA. che scarsa sia l'efficacia preventiva e curativa della chemioterapia. Piuttosto numerose ed in varie casistiche più frequenti che nei controlli sono le reazioni pleuriche sierose (secondo Evans e Gaisford empiemi abortiti dal farmaco), spesso oltremodo benigne ed a rapida risoluzione, ma in qualche caso evolute in purulente, malgrado il trattamento (Rubegni, Fornara); più rari risultano gli empiemi e più ancora gli ascessi polmonari, entrambi refrattari all'azione del medicamento, salvo pochissime eccezioni (Flip-pin, Campanacci, Zini e Arisi, Ranieri, Garin). La comparsa di un nuovo focolaio risulta di osservazione quasi eccezionale ed è segnalata solamente da qualche A. (Meerseeman e coll., Anderson e Dowdeswell, Rubegni, Cugnini).

Circa la *modalità di somministrazione* di entrambi i derivati sulfamidici, completa è la concordanza di pareri nell'attribuire la piena preferenza alla via orale, e nel riserbare quella parenterale (intramuscolare o meglio endovenosa) soprattutto per le cure rapide di attacco, quando si voglia creare prontamente un certo livello ematico del rimedio (optimum terapeutico mgr. 4-8 %). In casi di impossibile o difficile somministrazione orale, si è pure dimostrata utile la somministrazione sulfamidica per ipodermoclisi (Toplin, Jacox e Howland), particolarmente per fleboclisi a goccia (Martinetti e Andreani) ed anche per clistere.

Gli schemi di dosaggio seguiti dai vari AA. sono un po' diversi, pur partendo da un principio comune, quello di raggiungere presto e mantenere poi l'efficace concentrazione del medicamento nel sangue, e conseguentemente di somministrare dosi iniziali piuttosto forti e continuative, seguite per brevissimo tempo da dosi minori di completamento. Con i composti piridinici, nell'adulto, gli AA. inglesi ed americani (Ewans e Gaisford, Whithy, ecc.) consigliano dosaggi molto elevati, di 5-8 gr. *pro die* e complessivamente di 25-30 gr.; quelli italiani (Campanacci, Rubegni, Gamma, ecc.) usano e propongono dosi nettamente minori, ma

pure egualmente efficaci ed assai meno tossiche, dapprima di 3-4 gr. frazionati nelle 24 h., indi abbassate con la crisi termica a 1-2 gr. e continuate per alcuni giorni, fino ad un totale medio di circa 15 grammi. Con i tiazolici, in ragione della loro migliore tollerabilità, più rapida eliminazione e minore tossicità acuta, le dosi comunemente somministrate sono un po' superiori, aggirandosi nelle nostre casistiche dai 3 ai 6 gr. al dì inizialmente, e dai 20 ai 30 gr. *in toto* per ciclo di cura.

In campo pediatrico, gli schemi di dosaggio sono del pari un po' discordanti, specie per quanto riguarda la prima infanzia. Fornara, Schiavini e Paccagnino, Clerici, Zini e Arisi, Taccone ed altri nostri AA. con i piridinici consigliano dosi quotidiane di gr. 0,50-0,90 nel primo semestre, di gr. 1-1,60 dai 6 mesi ad 1 anno e di gr. 2-2,40 da 1 a 2 anni; con i tiazolici sono usati dosaggi lievemente più elevati.

Anche per quanto riguarda gli *inconvenienti e gli effetti tossici* osservati nei pneumonici con l'uso della sulfamido-piridina e del sulfamido-tiazolo, certamente in conseguenza della surricordata diversità dei dosaggi seguiti, appare evidente una notevole discordanza fra le segnalazioni, talora allarmanti, che ci provengono dalla letteratura straniera, in particolare americana, e i dati della nostra diretta esperienza in Italia, oggi molto ampia ed accuratamente raccolta, povera di manifestazioni da intossicazione e priva di accidenti.

Particolarmente con l'uso dei derivati tiazolici, le reazioni tossiche secondarie risultano assai poco frequenti e di scarsa entità. I disturbi gastrici (nausea, vomito) che rappresentano gli inconvenienti più comuni, e che con i piridinici sono presenti anche in molte nostre casistiche, sono con i tiazolici notevolmente più rari e quasi mai di intensità tale da esigere l'interruzione del trattamento. Fornara ed altri hanno, del resto, osservato casi d'intolleranza gastrica assoluta sulfamido-piridinica, i quali al contrario hanno ben tollerato un composto tiazolico somministrato in un secondo tempo.

Anche le alterazioni del sangue, in verità già eccezionali con i piridinici somministrati a giuste dosi, sembrano ancora più rare con i tiazolici. Mentre, infatti, in seguito all'uso dei primi sono

segnalati casi di anemie emolitiche (Flippin, Lockwood, Pepper e Schwartz, Lohoman e Bogue, Rosenthal e Vogel), di agranulocitosi (Barnett e coll., Rosenthal e Vogel, Tzanch, Arnous e Paillas, Morgan e Detweiler, Pearson e Lewis, Moudon e André), di granulocitopenie (Anderson e Dowdeswell, Flippin e coll., Agranat e coll., Dolgopol e Hobart), con i secondi sono riferite solamente leucopenie di modesta entità (Flippin, Reinhold e Schwartz, Wagomer, Steward e Hunting). Long e Haviland hanno riscontrato granulocitopenie nell'1,6 % dei casi trattati, mentre non ebbero mai a notare quadri di agranulocitosi nè di anemia emolitica.

Conferma pure a questi dati apportano le indagini sperimentali di Moeschlin e Hurschler, comparative sull'azione nociva della sulfapiridina e del sulfametiltiazolo nei riguardi della serie rossa del sangue, le quali, infatti, hanno dimostrato che la tossicità del secondo è molto più lieve, conducendo gli AA. alla conclusione che per i composti tiazolici può essere esclusa la possibilità di gravi anemie emolitiche.

Le casistiche italiane, comunque, con entrambi i composti sulfamidici, sia nell'adulto che in campo pediatrico, non riportano casi di agranulocitosi, nè altre manifestazioni tossiche a carico della crasi sanguigna preoccupanti o comunque tali da consigliare la sospensione della cura, ma solamente qualche raro caso di caduta leucocitaria lievemente sottonormale.

Anche verso il fegato la tossicità dei derivati tiazolici sembra minore di quella dei piridinici. Mentre, infatti, con questi ultimi è segnalato qualche caso di epatite itterica, la letteratura non riferisce alterazioni epatiche in corso di terapia sulfamido-tiazolica; le accurate ricerche già citate di Sposito e Ricciuti, del resto, condotte in un buon numero di pneumonici durante il trattamento sulfamido-tiazolico, documentano l'innocuità del medicamento sulla funzionalità del fegato, non ostante le alte dosi somministrate. Più di sovente riscontrabili con i tiazol-derivati, sono invece per concorde osservazione le manifestazioni tossiche cutanee, sotto l'aspetto di eruzioni morbilliformi, scarlattiniformi, orticarioidi, nodulari (Gsell, Flippin, Schwartz e Rose, Bickel e Guye, Flippin, Reinhold e Schwartz, Volini, Levitt, O' Neil, Nissen, Enghaek

e Buch, Fornara, Quattrin, Merli, Garin), in qualche caso associate anche ad irritazioni congiuntivali (Gsell, Bickel e Guye, Nissen, Engbaek e Buck, Garin). Tali manifestazioni, spesso transitorie, non hanno rappresentato per lo più gravi complicazioni della terapia e, salvo qualche caso (Weinstein e Dorum), si sono risolte facilmente con la riduzione dei dosaggi o con la sospensione del trattamento.

A carico dell'apparato urinario, attentamente sorvegliato da vari AA. non sono riferiti veri e propri danni, che anzi da tutti è ammessa una pronta azione risolutiva del trattamento sulle frequenti sofferenze renali legate al processo pneumonico. Di osservazione non rara risultano solamente piccole e transitorie ematurie, in verità non sempre in sicura relazione con la somministrazione sulfamidica, sia coi composti piridinici (Hansen, Schiavini e Pacagnino, Taccone, ecc.) che, e più frequentemente, con i tiazolici (Spink e Hansen, Flippin, Reinhold e Schwartz, Wagomer e coll., Nissen e coll., Garin, ecc.)

In nessuna casistica, infine, sono segnalate manifestazioni tossiche a carico del sistema nervoso, se si eccettuano lievi disturbi psichici (Smith, Barnett, Garin) osservate per lo più nell'infanzia dopo somministrazione sulfamido-piridinica.

Risulta evidente, pertanto, da questa breve rassegna bibliografica la piena concordanza dei brillanti risultati terapeutici ottenuti sia coi composti piridinici che con quelli tiazolici, ed inoltre la migliore tolleranza e fors'anche la minore tossicità dei derivati più recenti. Circa la frequenza e la gravità dei possibili fenomeni tossici secondari ad entrambi i medicamenti, appare, al contrario, assai palese, una certa discordanza fra quanto può desumersi dalle casistiche nostre e da quelle raccolte in altri paesi, e particolarmente oltre oceano, e ciò, come è stato già detto, in relazione ai dosaggi più razionali, perchè più prudenti ma egualmente efficaci, usati dagli AA. italiani.

* * *

La nostra personale esperienza, in parte già riferita (Jasonni), si basa sull'osservazione complessiva di 142 casi di flogosi pol-

monari acute, pazienti di sesso per lo più maschile e di età oscillante dai 15 ai 70 anni, ricoverati in Clinica in questi ultimi anni e sottoposti a trattamento sulfamidico. 87 di essi, di cui 48 affetti da polmonite lobare e 39 da broncopolmonite, sono stati curati con derivati piridinici, i rimanenti 55, di cui 30 infermi di polmonite lobare e 25 di broncopolmonite, con derivati tiazolici prevalentemente metilati, medicinali tutti di produzione nazionale. Le percentuali di letalità sono risultate complessivamente del 9,2 % nel primo gruppo e del 10,9 % nel secondo; separatamente, nelle polmoniti lobari, con i derivati piridinici (48 casi) dell'8,3 %, con i tiazolici (30 casi) del 10 %, e nelle broncopolmoniti, con i primi (39 casi) del 10,5 % e con i secondi (25 casi) del 12 %.

L'efficacia dell'intervento terapeutico sul decorso, e particolarmente sull'andamento della temperatura, specie nelle forme lobari, è apparsa quasi sempre evidentissima e molto spesso davvero sorprendente con entrambi i derivati, per quanto anche alla nostra osservazione l'attività dei piridinici sia sembrata in alcuni casi più pronta ed energica. Un certo numero d'infermi in cui la cura fu applicata precocemente, ebbe la crisi termica dopo solo 12 ore di trattamento, i più dopo 24-48 ore, seguita dappresso dalla guarigione clinica della malattia. Tre soli casi nel gruppo dei trattati con piridinici e due nel gruppo dei trattati con tiazolici, hanno mostrato una netta sulfamido-resistenza, risultando sotto ogni aspetto per nulla influenzati dalla chemioterapia, pur applicata con giusto ed elevato dosaggio.

Nelle broncopolmoniti, gli effetti terapeutici sono apparsi un po' meno costanti ed immediati, osservandosi con una certa frequenza sfebbramenti per lisi o febbricole successive alla caduta della temperatura. 10 casi fra i complessivi 64 e precisamente 5 trattati con sulfamido-piridina e 5 con sulfamido-metiltiazolo (7 dei quali affetti da forme influenzali hanno presentato una particolare resistenza al trattamento, dal quale non hanno tratto alcun evidente vantaggio.

Riguardo alla risoluzione dei focolai, seguita in molti dei nostri soggetti anche radiologicamente, in piena concordanza con quasi tutti gli AA., non abbiamo osservato per lo più variazioni importanti dalla norma, evolvendo il processo locale nel modo e nel

tempo abituali, indipendentemente dalla crisi termica precoce-mente provocata, dal miglioramento generale e dalla scomparsa dei sintomi morbosi soggettivi. Solamente in qualche caso, trattato nei primissimi giorni di malattia, anche il processo pneumonico è sembrato decorrere in tempo più breve del consueto e la sua risoluzione è apparsa anticipata.

Se i risultati, come è stato accennato, sono stati in genere assai brillanti, non è mancato qualche caso meno felice e qualche complicazione. In 4 casi di polmonite lobare, due dei quali trattati con piridinici e due con tiazolici, malgrado la sulfamido-terapia, abbiamo assistito alla comparsa clinica e radiologica di un nuovo focolaio, in un caso di broncopolmonite alla diffusione del processo. In 8 malati degli 87 sottoposti a trattamento sulfamido-piridinico ed in 6 dei 55 sottoposti a trattamento sulfamido-tiazolico, si è sviluppata una pleurite sierosa, per lo più facilmente e spontaneamente risolta, ma in qualche caso di entità tale da richiedere anche la toracentesi; in 4 infermi del primo gruppo ed in 2 del secondo si ebbe la complicità più grave di un'empitema, per il quale tutti questi pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. Un caso di ascesso polmonare è stato osservato fra i broncopolmonitici trattati con sulfamido-piridina ed un secondo fra quelli curati con derivati tiazolici.

Entrambi i composti sulfamidici sono stati da noi somministrati di preferenza per via orale. Per la sulfamido-piridina si sono usate dosi giornaliere iniziali di 3-4 gr., frazionate in compresse da gr. 0,50, una ogni 4 ore, seguite da dosi progressivamente minori, fino ad un totale di 15-25 gr.; per il sulfamidometiltiazolo sono state spesso raggiunte senza inconvenienti ed intolleranze, con grande vantaggio per gli infermi, dosi giornaliere iniziali di 5 gr. e dosi complessive di 30-35 gr.. Questa terapia in alcuni casi è stata completata da ipodermoclisi disintossicanti, somministrazione di vitamina C e di cardiotonici.

In nessuno dei nostri malati abbiamo avuto a lamentare fenomeni tossici veri e propri. In una piccola percentuale di pazienti (11 casi su 87), in seguito al trattamento sulfamido-piridinico, sono comparsi fenomeni d'intolleranza gastrica, per lo più facilmente dominati con i comuni espedienti segnalati dai vari AA.; in 4 casi

dello stesso gruppo abbiamo osservato una lieve e transitoria cianosi. Con i sulfamido-metil-tiazolici i disturbi a carico dell'apparato digerente si sono presentati con minore frequenza e minore intensità, solo 4 casi su 55 accusando una lieve nausea con tendenza al vomito, prontamente sedata da qualche semplice accorgimento nella somministrazione.

La funzionalità epatica e renale, attentamente sorvegliate, non hanno subito modificazioni per effetto della chemioterapia; segni di sofferenza epatica e renale tossica (lievi urobilururie, albuminurie, iperazotemie) non hanno controindicato la cura, che è stata ben tollerata ed ha contribuito alla loro pronta risoluzione. In qualche caso, soprattutto nel gruppo dei trattati con tiazolici, è stata constatata al termine del trattamento una transitoria ematuria microscopica, non attribuibile però sicuramente all'azione dannosa del farmaco.

Le condizioni cardiovascolari non ci sono sembrate sfavorevolmente influenzate.

Dal punto di vista ematologico, oggetto di particolare studio, non abbiamo avuto a lamentare incidenti di sorta: non anemie di nessun genere, e tanto meno di tipo emolitico, non notevoli e preoccupanti granulocitopenie. Nei pochi casi con leucopenia iniziale più o meno cospicua, la cura sulfamidica, giornalmente controllata, non ha ulteriormente abbassato il numero dei globuli bianchi. I leucociti, seguiti in molti casi durante il decorso delle polmoniti, al momento della crisi termica sono scesi in genere a livelli normali o lievemente subnormali, senza particolari alterazioni della formula; solo gli eosinofili con una certa frequenza hanno subito un aumento, raggiungendo talora percentuali del 5-6%. Nei pazienti in cui, malgrado il trattamento, si è sviluppata una ripresa del male od una sua complicazione, il comportamento della crasi bianca, in occasione della pseudo-crisi o del falso accenno alla caduta della temperatura, non è stato per lo più il sudescritto, mantenendosi elevato od ulteriormente salendo il tasso leucocitario. Nei primi casi, pertanto, il decorso della curva dei globuli bianchi è stato identico a quello tipico e spontaneo della polmonite, con leucocitosi neutrofila iniziale discesa a valori normali al momento della crisi termica, mentre nei secondi esso non si

è mostrato parallelo all'andamento della temperatura, attestando la non completa risoluzione del processo morboso e conseguentemente anche la opportunità di un ulteriore proseguimento della cura intensiva (Jassoni).

Nessun disturbo, infine, è stato constatato anche da noi, a carico del sistema nervoso.

*
* *

Queste le principali notizie bibliografiche riguardanti la chemioterapia sulfamidica delle flogosi polmonari acute, questi i risultati clinici sinteticamente esposti della nostra diretta esperienza, dati tutti oltremodo eloquenti e non abbisognevole di inutili commenti, del resto più volte ripetuti nelle varie concordi pubblicazioni in argomento. L'influenza benefica, decisiva del trattamento, da ogni medico ormai constatata, la netta riduzione della letalità, per il passato tanto elevata in seguito a tali affezioni in Italia ed altrove, fanno senz'altro classificare questo campo di applicazione terapeutica dei sulfamidici fra i più fortunati ed i più importanti, anche dal punto di vista sociale.

Ed infatti, i sulfamido-piridinici ed ancor più i sulfamido-tiazolici costituiscono nell'ora attuale i rimedi di elezione, sicuri se pur non infallibili, nella cura della polmonite lobare e della broncopolmonite, potenti ed in complesso innocue armi nelle mani del medico pratico. Anche sulla sieroterapia specifica antipneumococcica, scarsamente applicata in Italia, ma che in America ha raccolto una larga messe di successi, la chemioterapia sulfamidica presenta molti ed indiscutibili vantaggi pratici, che possono riassumersi nel suo più facile e rapido uso, alla portata di ogni medico, e nel suo minore costo.

Fra i due composti, i tiazolici sembrano meritare in genere la preferenza, in ragione della loro migliore tollerabilità e minore tossicità; i piridinici, pur tuttavia, che per concorde sperimentazione clinica possiedono un'attività antipneumococcica più pronta ed energica, risultano ancor oggi particolarmente indicati nelle forme più resistenti, nelle quali talora possono trovare vantaggiosa applicazione anche in associazione con i più recenti derivati.

Non è impossibile che in un prossimo domani siano preparati nuovi composti, ancora più attivi dei piridinici e meno tossici dei tiazolici; tale quale è attualmente, comunque, la chemioterapia sulfamidica delle flogosi polmonari acute rappresenta uno dei più brillanti successi della medicina moderna.

BIBLIOGRAFIA

- AGRANAT, DREOSTI e ORDMAN, « Lancet », 1, 309 (1939).
ALLODI, « R. Accad. di Med. di Torino », 31 maggio 1940.
ANDERSON e DOWDESWELL, « Lancet », 1, 252 (1939).
ARNETT, « J. A. M. A. », 115, 362 (1940).
ASTRUA PROTTO, « Rassegna Medica », 2, 55 (1940).
BARNETT, « Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hop. de Paris », 54, 1473 (1938).
BICKEL e GUYE, « Revue Médicale de la Section Romande », 5 (1940).
BOSELLI, « R. Accad. di Med. di Torino », 31 maggio 1940.
BOSELLI, « Minerva Medica », 43, 405 (1940).
BOTTICELLI, « Il Lattante », 8 (1940).
BRITTON, « Brit. Journ. Exper. Path. », 19, 140 (1938).
BRUSCHINI, « Giorn. di Clinica Medica », 10, 881 (1940).
BUTTLE, « Proc. R. Soc. Med. », 154, 154 (1937).
BUTTLE, GRAY e STEPHENSON, « Lancet », 1, 1286 (1936).
CAMPANACCI, « Giorn. di Clin. Med. », 10, 971 (1939).
CATTANEO, « Gazz. degli Osp. e delle Cliniche », 17, 315 (1941).
CHIUCINI e SENESI, « Le Forze Sanitarie », 22 (1939).
CIONINI R., « R. Accad. di Med. di Torino », 31, maggio (1940).
CIONINI R., « Minerva Medica », 43, 401 (1940).
CLERICI, « Minerva Medica », 51, 544 (1939).
COOPER e GROSS, « Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. », 36, 77 (1937).
COOPER, GROSS e MELLON, « Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. », 36, 343 (1938).
COOPER, GROSS e LEWIS, « Am. J. Med. Sc. », 196, 343 (1938).
COTELESSA, « Riv. di Clin. Ped. », 11 (1940).
COTTI e BARALDI, « Riforma Medica », 48, 1401 (1942).
CUGNINI, « Bull. delle Scienze Med. », 5, 387 (1939).
DAVIS, « Lancet », 1042 (1939).
DJIN-TJI-TJIN, « Zeit. Klin. Med. », 4, 543 (1939).
DOLGOPOL e HOBART, « J. A. M. A. », 9 (1939).
DOMACK, « Dtsch. med. Wschr. », 61, 829 (1935).
DOMACK, « Klin. Wschr. », 15, 1585 (1936).
DOTI, « Riv. ital. di Terapia », 2, 45 (1940).
DOWLING e ABERNETHY, « Am. J. Med. Sc. », 199, 55 (1940).
DOWLING, ABERNETHY e HARTMAN, « J. A. M. A. », dicembre 1940.
EVANS e GAISFORD, « Lancet », 2, 14 (1938).

- FLIPPIN, LOCK OOD, PEPPER e SCHWARTZ, « J. A. M. A. », 112, 529 (1939).
 FLIPPIN, SCHWARTZ e LE ROSE, « Ann. of Intern. Medicine », 13, 2038 (1940).
 FLIPPIN, REINHOLD e SCHWARTZ, « J. A. M. A. », 116 685 (1941).
 FORNARA, « Soc. Ital. di Pediatria - Sez. Piemontese », 23, 4 (1939).
 FORNARA, « Soc. Ital. di Pediatria - Sez. Piemontese », 31 marzo e 6 giugno 1940.
 FORNARA, « Gazz. Med. Ital. », 12, 376 (1940).
 FOSBINDER e WALTER, « A. J. Chem. Soc. », 61, 2032 (1939).
 FRISK, « Acta Med. Scand. », CVI, 369 (1941).
 GAMNA, « Minerva Medica », 3, 45 (1940).
 GARIN, « Omnia Medica », 5-8, 169 (1942).
 GRAHAN, WARNER, DAUPHINE e DICKSON, « Canad. M. A. Y. », 40, 52 (1939).
 GSELL, « Schweiz. Med. Wochs. », 16, 342 (1940).
 HANSSSEN, « Lancet », 1, 61 (1939).
 HEINTZELMAN, HADLEY e MELLON, « Am. J. of Med. Sc. », 193, 759 (1937).
 JASONNI, « Policlinico », Sez. Pratica, 9, 385 (1941).
 JASONNI, « Policlinico », Sez. Medica, 12, 421 (1941).
 KREIDLER, « Proc. Soc. Exper. Biol. e Med. », 37, 146 (1937).
 LOEFFLER e HEGGLIN, « Schweiz. Med. Wochs. », 1, 7 (1939).
 LOHMANN e BOGUE, « The Brooklin Hosp. J. », 1, 122 (1939).
 LONG e BLISS, « Proc. Soc. Expert. Biol. e Med. », 43, 324 (1940).
 LONG e HAVILLAND, « Proc. Soc. Expert. Biol. e Med. », 42, 328 (1940).
 LONG, HAVILLAND, EDWARDS e BLISS, « J. A. M. A. », 115, 364 (1940).
 LOTT e BERGEIM, « J. Am. Chem. Soc. », 61, 3593 (1939).
 MARLETTA, « Il Lattante », 10, 530 (1940).
 MARTINETTI e ANDREANI, « Policlinico, Sez. Prat. », 47, 1979 (1940).
 MC KEE, RAKE, GREEN e VAN DYKE, « Proc. Soc. Exper. Biol. e Med. », 42, 417 (1939).
 MEERSSEMAN, DIRVAL, GREGOIRE e COLLOMBEL, « La Presse Méd. », 1, 713 (1939).
 MELI, « Medicina Italiana », 3, 89 (1940).
 MERLI, « Policlinico », Sez. Prat., 21, 958 (1941).
 MEYER e ALLMAND, « Schweiz. Med. Wochs. », 16, 338 (1940).
 MEYER, ALLEMAND e MERZ, « Schweiz. Med. Wochs. », 70, 338 (1940).
 MILLET, « N. Y. St. J. Med. », 37, 1743 (1937).
 MOESCHLIN e HURSCHLER, « Schweiz. Med. Wochs. », 70, 972 (1941).
 MOJOLI, « Minerva Medica », 22, 535 (1941).
 MOLNAR e BOTH, « Orvosi Hetilap. », Budapest, 12 (1940).
 MORGAN e DETWEILER, « J. Labor. a. Clin. Med. », 25, 275 (1939).
 MOTTURA, « R. Accad. di Med. di Torino », 31 maggio 1940.
 MURSSMANN, COMELIN e DICHARRY, « Presse Méd. », 713 (1939).
 NISSEN, EUGBAECK e BUCH, « Acta Med. Scand. », 1, 1 (1942).
 NITTI, BOVET e DEPIERRE, « C. R. Soc. Biol. Paris », 124, 16 (1937).
 PARADISO, « Boll. Soc. Med. Chir. Catania », 11 aprile (1940).
 PEARSON e LEWIS, « Lancet », 2, 779 (1940).
 PEARUZZI, « Gazz. Sanitaria », 10 (1940).
 PRICE e MYERS, « J. A. M. A. », 112, 1021 (1939).

- QUARELLI, « R. Acc. di Med. di Torino », 31 maggio 1940.
QUATRIN, « Arch. per le Scienze Mediche », 5, 409 (1941).
RANIERI, « La Clin. Pediatrica », 715-735 (1939).
RANIERI, « La Pediatria del Medico Pratico », 10, 796 (1939).
RICCIUTI, « Gazz. degli Osped. e delle Clin. », 39, 611 (1942).
ROELLA e SONZINI, « Gazzetta Sanitaria », 1 (1940).
ROSENTHAL e VOGEL, « J. A. M. A. », 7, 113 (1939).
RUBEGNI, « Policlinico », Sez. Prat., 35, 1531 (1939).
SCHIAVINI e PACCAGNINO, « La Clin. Pediatrica », 8, 584 (1939).
SCHMIDT, « Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. », 37, 205 (1937).
SCOLARI, « Giorn. It. di Dermatol. e Sifil. », 81, 843 (1940).
SISTO, « R. Acad. di Med. di Torino », 31 maggio 1940.
SMITH, « Amer. J. Med. Sc. », 1939.
SMITH e NEMIR, « J. A. M. A. », 115, 840 (1940).
SPOLVERINI, « Le Forze Sanitarie », 16, 1119 (1939).
SPOSITO, « Minerva Medica », 16, 405 (1941).
STEWART, WAGOMER-WUILL e HUNTING, « J. A. M. A. », 116, 267 (1941).
STORTI e CATTANEO, « Gazz. degli Osp. e delle Cliniche », 52, 115 (1939).
TACCONE, « Gazz. Med. Ital. », 52, 398 (1940).
TOPLIN, JACOBS e HOWLAND, « J. A. M. A. », 114, 1733 (1940).
TELLIN : e OLIVER, « Lancet », 1, 1391 (1938).
TERZANI, « Therapeutikon », 3-4, 3 (1940).
TERZANI, « Gazz. Med. Ital. », 11, 346 (1940).
TORRICELLI, « Il Lattante », 8 (1940).
TZANCH, ARNOUS e PAILLAS, « Bull. et Mém. Soc. Med. des Hop. de Paris », 55, 576 (1939).
VAN DYKE, GREEN, RAKE e MC KEE, « Proc. Soc. Exper. Biol. e Med. », 42, 410 (1939).
VASILE, « Medicina Infantile », 12, 356 (1939).
VOLINI, LEVITT ed O' NELL, « Amer. J. Med. Sc. », 200, 778 (1940).
WHITBY, « Lancet », 1, 1210 (1938).
WHITBY, « Lancet », 8, 1095 (1938).
ZINI e ARISI, « La Pediatria », 8, 696 (1938).

RIASSUNTO

Dopo una sintetica rassegna della vasta letteratura sulla chemioterapia sulfamidica delle flogosi acute del polmone, vengono molto brevemente esposti i dati dell'esperienza acquisita in questi ultimi anni nella Clinica Medica di Bologna.

La larga messe dei contributi e la piena concordanza dei brillanti risultati ottenuti, attestano inequivocabilmente la grande efficacia del trattamento.

97971

