

40. AZIONE DI ALCUNI PREPARATI SOLFORATI BENZENICI SULLA PRESSIONE DEL SANGUE E SUL RITMO RESPIRATORIO.

Nel 1935 venne messo a disposizione dei medici un medicamento contro le sepsi streptococciche: un composto azoico contenente gruppi sulfamidici (sulfamido-crisoidina o Prontosil ⁽¹⁾).

A questa scoperta cui, secondo Invernizzi ⁽²⁾ « si può attribuire lo stesso valore che nella storia della medicina ha avuto, ad es., la guarigione della sifilide sperimentale del coniglio con l'arsenobenzolo di Ehrlich e con il bismuto di Sazèrac e Levaditi » seguì una larga sperimentazione nei laboratori e nelle cliniche. A questo prodotto presto si aggiunsero altri preparati consimili, derivati dall'osservazione che l'attività antistreptococcica non sarebbe legata alla funzione azoica, dotata di proprietà colorante, ma al nucleo benzenico supporto della funzione sulfonamide.

Secondo Tréfouel, Nitti e Bovet ⁽³⁾, la sulfamido-crisoidina si scinderebbe nell'organismo, al livello del doppio legame, per liberare da una parte la paramidofenilsulfamide, anello interessantissimo per la sua attività antibatterica, e dall'altra la triamina 1.2.4-benzene. Quest'ultimo anello, secondo Nitti e Bovet ⁽⁴⁾, chemioterapicamente inattivo, è capace di produrre fenomeni allergici nella cavia.

Questi sono i preparati tra i più usati nella terapia delle svariate affezioni da streptococco, ed attualmente impiegati anche per altre affezioni: da pneumococco, meningococco, colibacillo, gonococco.

Attorno ad essi è sorta una vastissima letteratura chimica, clinica, biologica data la grande importanza assunta da questi medicinali ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾.

La letteratura riporta però casi molto gravi di intolleranza ed intossicazione fino all'esito letale. Quale parte spetti negli incidenti al medicamento e quale alla ipersensibilità individuale, non è ancora chiarito. D'altra parte i rapporti intercorrenti tra questi prodotti ed il sistema vasale non mi sono sembrati illustrati con quella ampiezza che meritano

prodotti da usarsi in pazienti in cui, con ogni verosomiglianza, una labilità delle capsule surrenali e di tutto l'apparato circolatorio è da attendersi e da temere.

Ho voluto sperimentare quindi l'azione di questi chemioterapici sulla pressione e sul respiro di cani e di conigli normali ed infettati con *streptococcus pyogenes*, allo scopo di osservare se le dosi terapeutiche normalmente impiegate esplichino una qualche azione.

I prodotti da me usati sono stati: la 4-sulfonamide-2',4'-diaminoazobenzolo (Prontosil rosso in compresse da gr. 0,30), una soluzione al 2,5 % del sale bisodico dell'acido 4'-sulfonamide-fenilazo-7-acetil-ammino-1-ossinaftalin-3,6-disulfonico (Prontosil solubile in fiale di 5 cc. per uso endomuscolare) ed una soluzione all'1 % di paraminofenilsolfamide (Streptosil De Angeli in fiale da 5 cc.).

Le esperienze venivano così condotte: l'animale si narcotizzava con cloralosio o con etere-cloroformio, ed allo scopo di diminuire la coagulabilità sanguigna, per poter seguire più a lungo la esperienza, veniva iniettato cc. 1 di Eparina (principio anticoagulante del fegato). Questo prodotto risulta, da nostre osservazioni, completamente inattivo, alle dosi da noi usate, sulla pressione del sangue.

Posta a nudo la carotide, rispettando i nervi che ad essa si accompagnano, veniva nel lume del vaso fissata una cannula collegata ad un manometro di François Franck per mezzo di un tubo di gomma pieno di una soluzione anticoagulante (cloruro di magnesio al 14 %).

Il torace dell'animale veniva avvolto da un manicotto di gomma, modicamente pieno di aria collegato con una leva scrivente, per poter registrare il ritmo respiratorio.

I risultati sono stati i seguenti:

Prove su conigli sani. — L'iniezione endovenosa o endomuscolare di cc. 0,50 - 1 - 1,50 di « Prontosil solubile » pro Kg. è inattiva. Da cc. 3 a 5 pro Kg. si nota (vedi fig. 1) un aumento di pressione modico e di breve durata. Poichè poteva sorgere il dubbio che questo aumento di pressione fosse dovuto alla massa del liquido iniettato (10 cc.) massa cospicua per un coniglio di soli 2 Kg. di peso, abbiamo inoculato allo stesso coniglio dopo 30' circa, cc. 10 di soluzione fisiologica. Ad essa (come dimostra la fig. 2) non è seguito nessun aumento di pressione ed il respiro non si è modificato nel suo ritmo.

Il « Prontosil rosso » (comprese da gr. 0,30) somministrato per sonda alla dose di gr. 0,50 pro Kg. non ha dimostrato nessuna azione apprezzabile sulla pressione e sul ritmo respiratorio. Non si crede perciò interessante riportarne i tracciati.

Lo Streptosil alle stesse dosi ha mostrato di avere un effetto ancora meno intenso e sempre fugace sia sulla pressione che sul respiro (v. fig. 3).

Prove su cani normali. — Il Prontosil solubile alla dose di cc. 3 pro Kg., iniettato endovena, dà un modico aumento della pressione e dell'ampiezza respiratoria; nessuna variazione di tono dei muscoli respiratori. La stessa dose per via endomuscolare dà gli stessi effetti lievemente attenuati e dopo qualche secondo (v. fig. 4).

Lo Streptosil alle stesse dosi mostra un'azione ancor meno evidente (fig. 5); dosi minori non influenzano affatto nè pressione nè ritmo respiratorio.

Prove su conigli infettati. — Allo scopo di sperimentare su animali in condizioni patologiche, per avvicinarmi di più a quanto avviene praticamente quando la sulfamide viene somministrata, ho provveduto ad infettare, con inoculazioni sottocutanee di una cultura di streptocchi piogeni, alcuni conigli.

Procedevo alle esperienze dopo di averne notato l'attecchimento che localmente manifestavasi con un grosso ascesso dei margini fortemente infiltrati, e con condizioni generali assai scadute (mancanza di vivacità e di appetito, discesa del peso, diarrea ecc.).

L'osservazione veniva poi corroborata dal reperto autoptico il quale, eseguito subito dopo le prove, mi mostrava macroscopicamente gli abituali segni della infezione streptococcica.

Lo Streptosil alle dosi di cc. 5 pro Kg. ci ha dato un modico aumento di pressione e lievi variazioni nel ritmo respiratorio (fig. 6).

Bisogna però notare, che la dose iniettata — veramente forte — non è davvero in relazione con le dosi abituali terapeutiche per l'uomo.

Il Prontosil solubile alle dosi di cc. 3,50 endovena pro Kg. ha dimostrato un'azione lievemente ipertensiva e un lieve disturbo del ritmo respiratorio (fig. 7). La stessa dose per via endomuscolare non influenza il ritmo respiratorio (fig. 8).

CONCLUSIONI.

I tracciati dimostrano che dosi leggere non influenzano nè ritmo respiratorio nè pressione. Dosi molto forti, superiori alle abituali terapeutiche, le influenzano assai modicamente. Questo fatto è interessante poichè dal determinismo degli incidenti, a volta letali, avutisi nella somministrazione di questi derivati solforati, io penso che si potrebbero escludere, almeno in linea sperimentale, azioni dannose sulla pressione.

RIASSUNTO

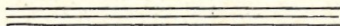
L'autore ha voluto osservare in conigli e cani, normali e infettati con *streptococcus pyogenes*, l'azione di alcuni derivati solforati benzenici, somministrati per os, per via endomuscolare, per via endovenosa, sulla pressione del sangue e sul ritmo respiratorio per accertare eventuali azioni nocive che possano spiegare i casi di intolleranza e di esiti letali dell'uomo.

Solo a dosi molto forti — di gran lunga maggiori delle dosi terapeutiche abituali — si è ottenuta una ipertensione passeggera e lievi disturbi del ritmo respiratorio.

Roma. — Istituto di Sanità Pubblica - Lab. di Biologia. Dicembre 1938-XVII.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) G. DOMAGK - « Dtsch. med. Wschr. », 61, 250 (1935). - « Klin. Wochschr. », 16, 1412 (1937).
- (²) INVERNIZZI G. - « Osp. Maggiore di Bergamo », V, fasc. V (1937).
- (³) TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET - « C. R. Soc. Biol. », 120, 756 (1935).
- (⁴) F. NITTI et D. BOVET - « Revue d'Immun. », 460 (Sept. 1936).
- (⁵) A. BUTTLE, W. GRAY et D. STEPHENSON - « The Lancet », 230, 1286 (1936).
- (⁶) P. LONG et L. BLISS - « J. A. M. A. », 108, 32 (1937).
- (⁷) J. W. SUPNIEWSKI und J. HANO - « Bull. de l'Acad. Polonaise des Sciences et Lett. (1936) e (1938).



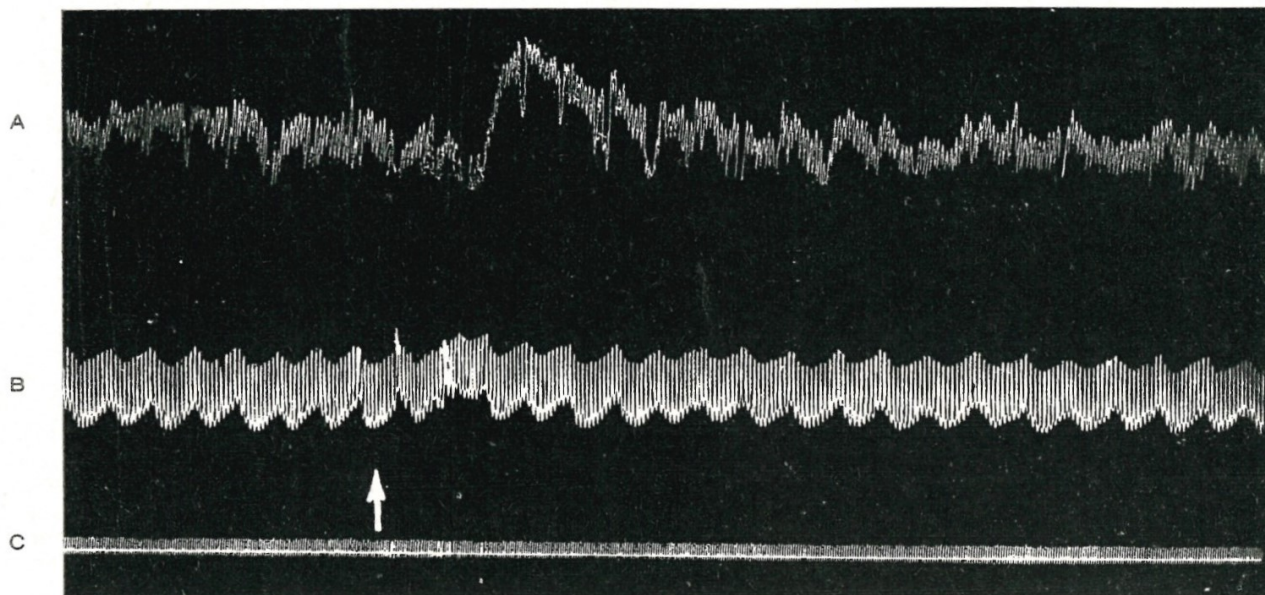


Fig. 1 - Coniglio sano - Kg. 2 - Narcosi cloralosica -

A.) Pressione alla carotide

B.) ritmo respiratorio

C.) tempo segnato ogni secondo.

La freccia indica l'inoculazione endovenosa di 10 cc. di Prontosil solubile.

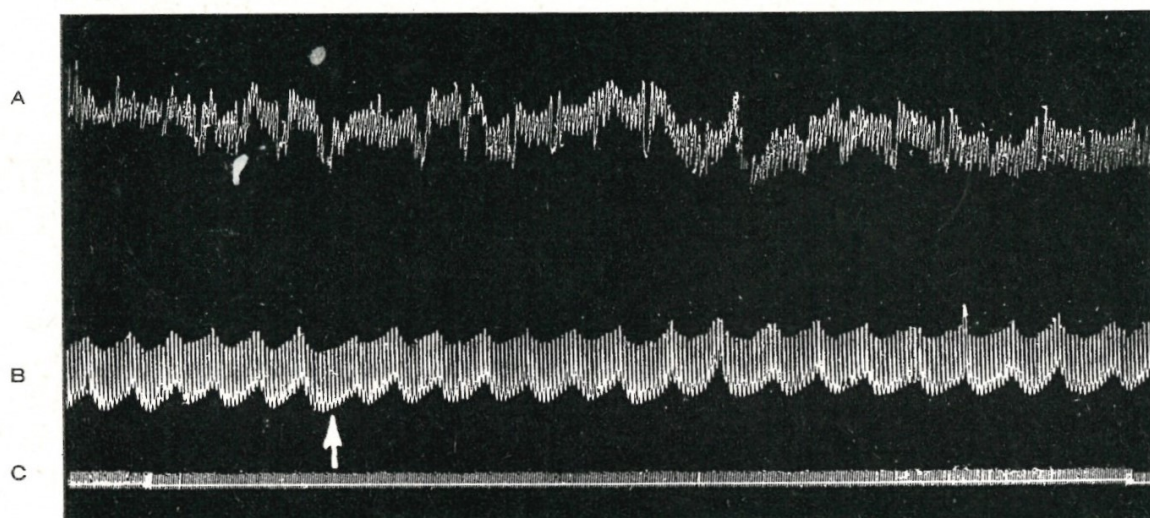


Fig. II - Stesso coniglio della fig. 1.

La freccia indica l'inoculazione endovenosa di 10 cc. di soluzione fisiologica a 37°.

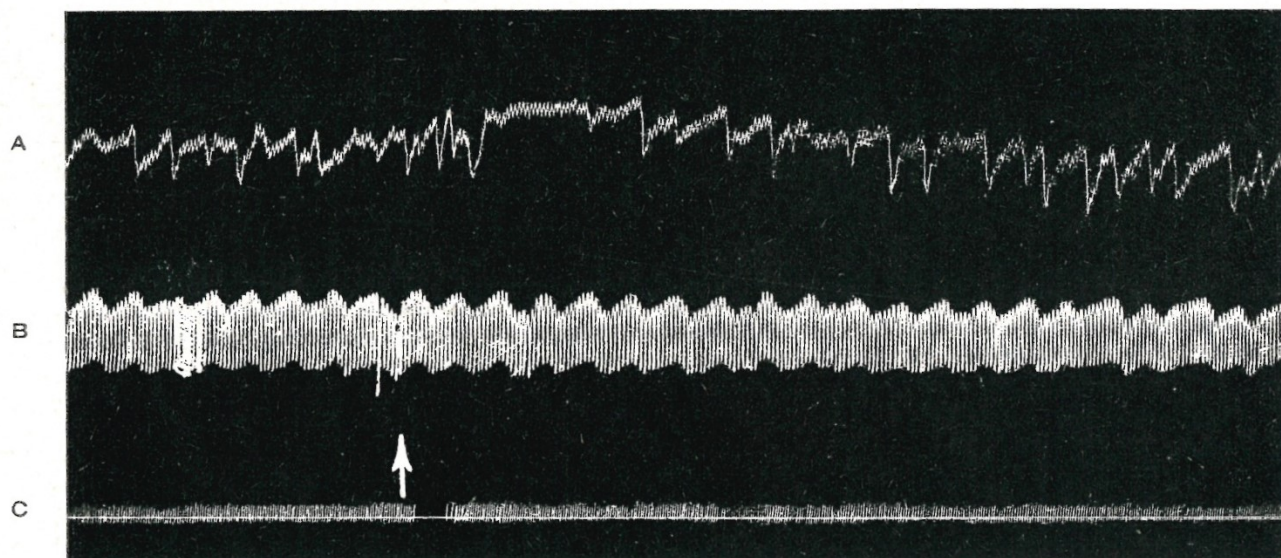


Fig. III - Coniglio sano - Kg. 3.500 - Narcosi cloralosica -
 in A) Pressione alla carotide
 in B) ritmo respiratorio
 in C) il tempo è segnato ogni secondo.
 La freccia indica la inoculazione endovenosa di cc. 12 di Streptosil.

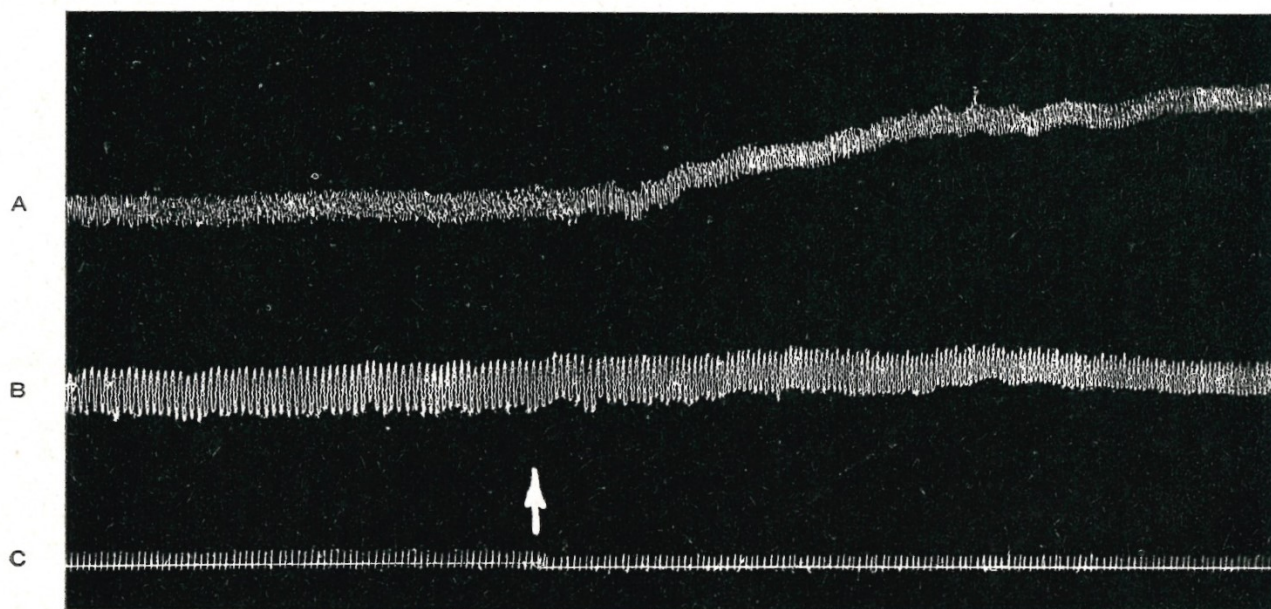


Fig. IV - Cane ⁺ sano - Kg. 6.500 - Narcosi cloralosica -
 in A) Pressione alla carotide - - -
 in B) ritmo respiratorio
 in C) il tempo segnato ogni secondo.
 La freccia indica la inoculazione endomuscolare di cc. 18 di Prontosil solubile.

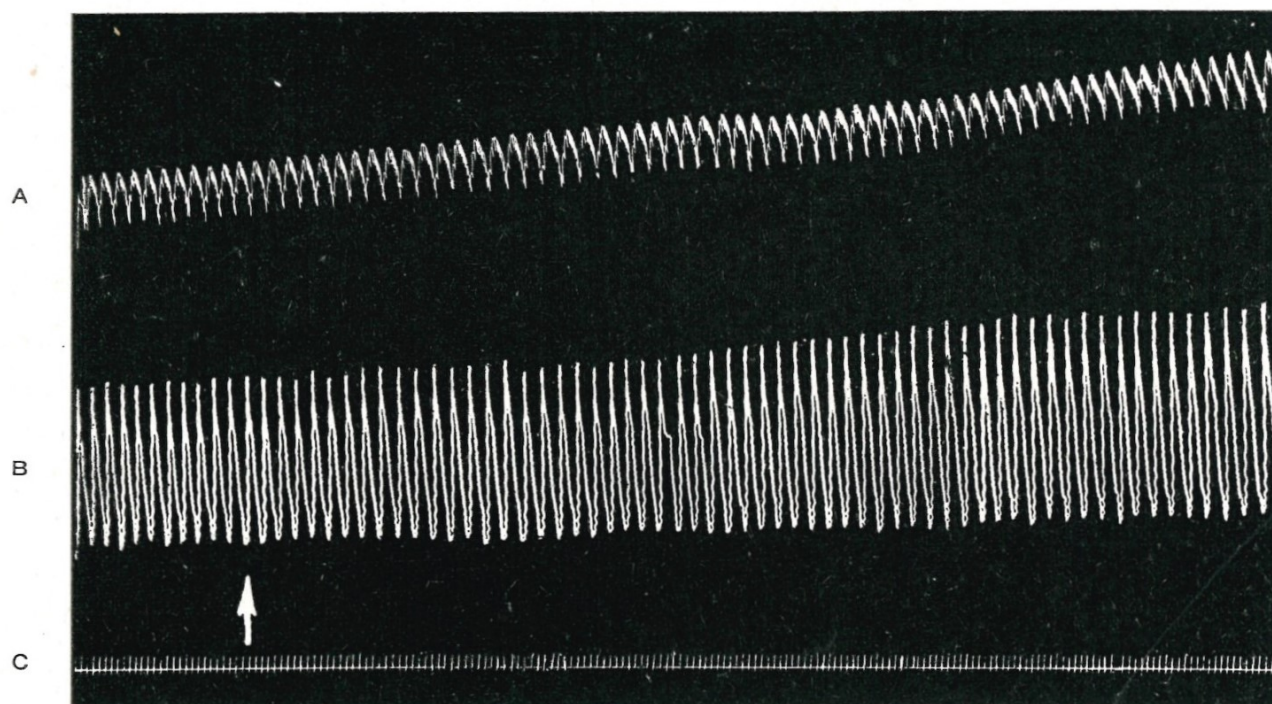


Fig. V - Cane ⁺ Sano - Kg. 6 - Narcosi eterea cloroformica -
 In A) Pressione alla carotide
 in B) ritmo respiratorio
 in C) tempo segnato ogni secondo
 La freccia indica la inoculazione endovenosa di cc. 18 di Streptosil.

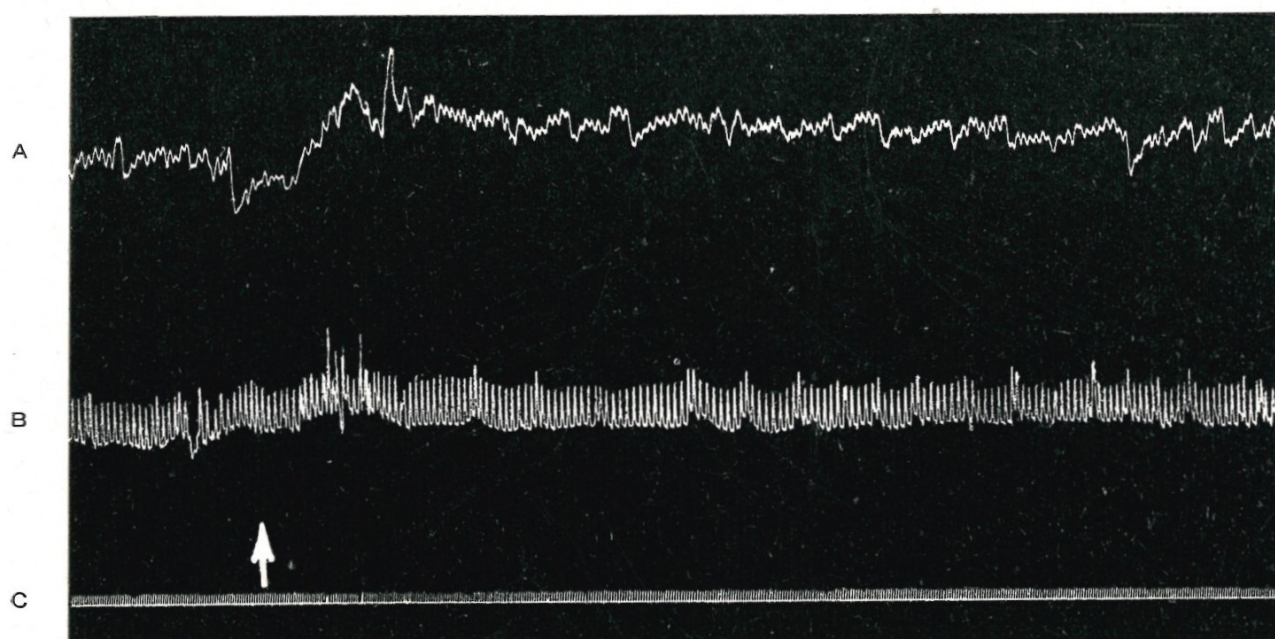


Fig. VI - Coniglio infettato - Kg. 3 - Narcosi cloralosica -
 In A) Pressione alla carotide
 in B) ritmo respiratorio
 in C) tempo segnato ogni secondo
 La freccia indica la inoculazione endovenosa di cc. 15 di Streptosil.

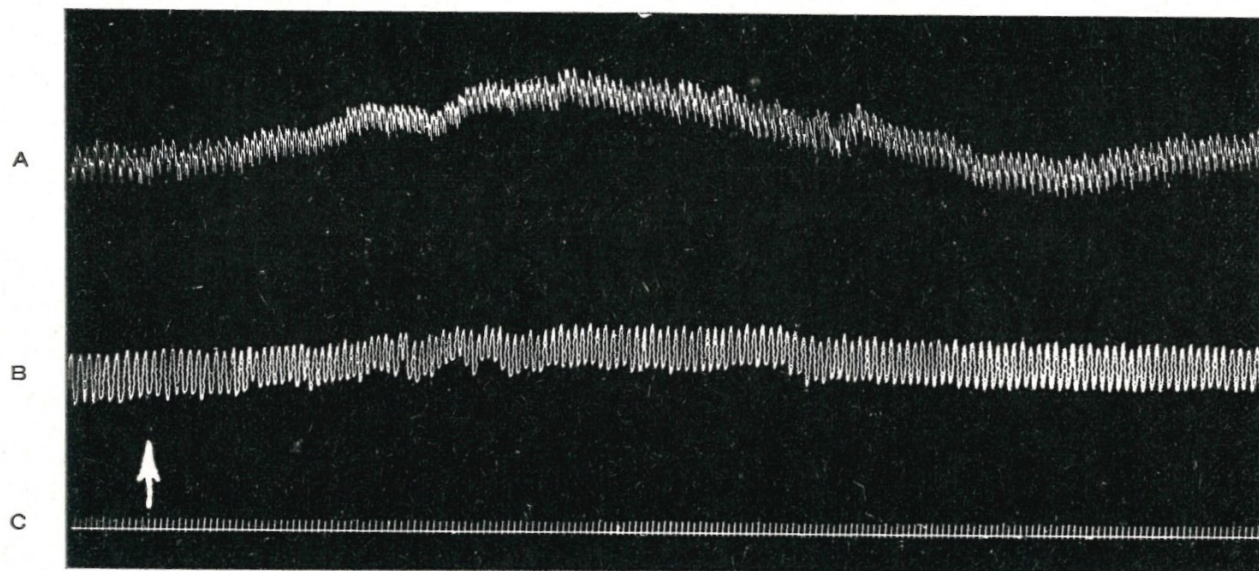


Fig. VII - Coniglio infettato - Kg. 4 - Narcosi cloralosica -

in A) Pressione alla carotide

in B) ritmo respiratorio

in C) tempo segnato ogni secondo

La freccia indica la inoculazione endovenosa di cc. 14 di Prontosil solubile.

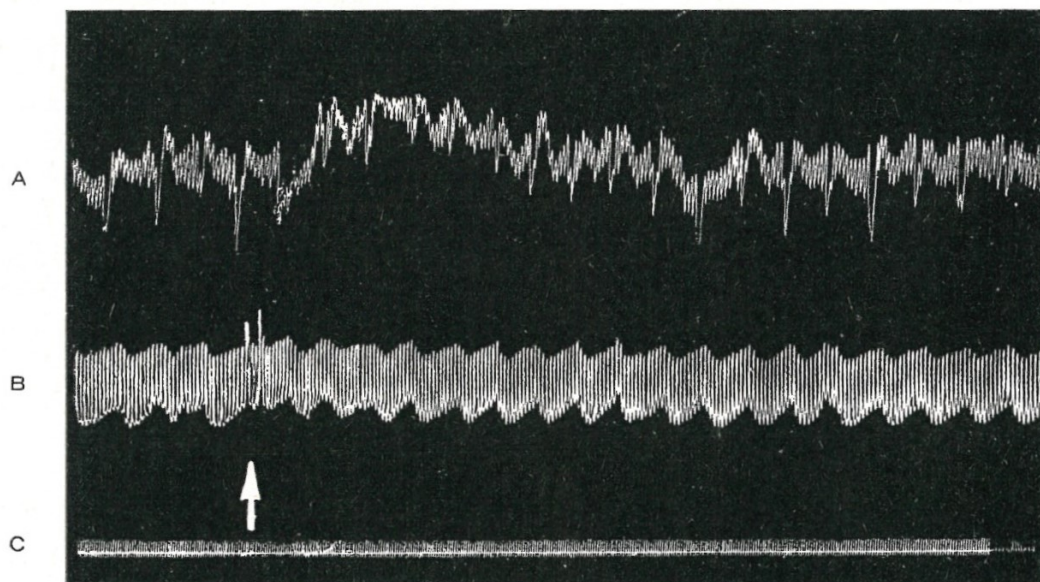


Fig. VIII - Coniglio Kg. 3 - Infettato - Narcosi cloralosica -

in A) Pressione alla carotide

in B) ritmo respiratorio

in C) tempo segnato ogni secondo

La freccia indica la inoculazione endomuscolare di cc. 11 di Prontosil solubile.