

# La chemioterapia antinfettiva respiratoria.

## Un po' di storia

di Carlo Grassi

**L**a chemioterapia antinfettiva respiratoria inizia la sua storia con l'impiego in chimica dei sulfamidici di Domagk a metà degli anni '30 e avvia il suo grande sviluppo una decina d'anni dopo con la scoperta della penicillina ad opera di Fleming, Chain e Florey. Oggi sono utilizzati in pratica alcune decine di chemioterapici e di antibiotici facilmente disponibili, ad un prezzo equo, soprattutto se si considerano le difficoltà iniziali, per ottenere tali prodotti.

**26** Per questo, anche se gli episodi personali che ricordo hanno scarso valore storico, credo che ai più giovani servano per capire le vicende vissute per superare alcuni ostacoli che si incontravano per curare i primi gravi malati di infezioni respiratorie, accanto all'entusiasmo che avevamo per meglio studiare anche in campo sperimentale questi medicinali realmente innovativi. *Penicillina.* Nel 1948, subito dopo l'esame di Farmacologia, entrai come studente interno all'Istituto diretto da Emilio Trabucchi, affascinato dal suo corso di lezioni, forse troppo difficile per noi studenti, ma certamente diverso e più moderno di quelli tradizionali che avevo seguito sino allora. Eravamo un piccolo gruppo di milanesi (Paolo Mantegazza, Giuliana Gialdroni ed io) accanto al nutrito manipolo di modenesi che avevano seguito il Maestro dalla sede emiliana. Il Professor Trabucchi amava responsabilizzare i giovani, stimolarne l'entusiasmo per la ricerca, metterli alla prova per iniziative personali. Giuliana ed io avevamo letto su "Minerva Medica" un lavoro che riguardava l'azione antiallergica (o antianafilattica?) della penicillina e l'argo-

mento ci interessò molto, perché iniziavamo le prime ricerche sulla cavia in tale campo. Ricevuto dall'Inghilterra qualche flacone dell'antibiotico (flaconi da 100.000 unità, con un liquido marroncino ottenuto dopo soluzione della polvere!), verificammo i dati della ricerca che furono completamente negativi. Forse era stato usato dagli altri AA. un prodotto più ricco di impurità del nostro e questo poteva spiegare il risultato che oggi, alla luce di quanto si è visto in clinica, avrebbe dimostrato esattamente il contrario di quanto accade con la penicillina, notoriamente responsabile di reazioni allergiche anche gravi.

*Isoniazide.* Agli inizi del 1952 arriva dai quotidiani la notizia della scoperta dell'idrazide dell'acido isonicotico (o isoniazide) ad opera di Robitek e Selikoff negli Stati Uniti. La formula del chemioterapico è abbastanza facilmente identificabile dalle informazioni della stampa laica, notizie in campo chimico sulla sintesi di questa classe di idracidi sono già note in letteratura da qualche decennio. Il Professor Trabucchi, con l'entusiasmo e l'intuito che lo caratterizzavano, chiama il suo amico Cavallini (direttore della ricerca di un'importante azienda farmaceutica italiana), il quale, in collaborazione con Elena Mallarani, sintetizza in poco più di un giorno (!) l'isoniazide e porta il primo campione della sostanza all'Istituto di Farmacologia. Mobilitazione generale, come faceva il nostro Maestro per argomenti di grande attualità, e tutti al lavoro per studiare attività antimicobatterica e comportamento farmacologico del chemioterapico. A Giuliana e a me era stato affidato il compito di andare a Novara all'Istituto Donegani per esaminare al microscopio elettronico le alterazioni dei micobatteri a contatto con l'isoniazide. L'episodio sembra banale,

ma va ricordato che queste erano le prime ricerche ultramicroscopiche sui micobatteri, che in Italia esisteva, oltre a quello di Novara, un solo microscopio elettronico (all'Istituto Superiore di Sanità), che altri stavano arrivando nel nostro Paese (a Milano era in arrivo al Politecnico) e che io avevo avuto la fortuna di condurre all'estero, nel '51, una serie di ricerche sul danno alla cellula batterica da parte di diversi agenti lesivi. Alla fine di aprile del '52, il Professor Trabucchi organizzava un simposio sull'isoniazide alla Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche (oggi Accademia Medica Lombarda), con importanti contributi sperimentali e chimici, soprattutto in collaborazione con il Villaggio Sanatoriale di Sondalo. La rapidità degli eventi non ha nulla da invidiare a quanto è stato fatto oggi con la SARS, avendo a disposizione tecnologie e mezzi di comunicazione da fantascienza rispetto ai sistemi artigianali di allora...

*Streptomycin.* Alla fine del 1952, passai in Clinica, sotto la direzione di Giuseppe Daddi, chiamato a Milano dalla Facoltà Medica, per dirigere il giovane Istituto di Tisiologia, succedendo a Umberto Carpi e Arrigo Perise. Tale Istituto era nel Padiglione Litta del Policlinico, era composto da quattro grandi sale di degenza (da 16 letti ciascuna) e accoglieva malati, in gran parte trattati con pneumotorace terapeutico. Il Professor Daddi proveniva dal Forlani di Roma, era uno dei più noti studiosi della tubercolosi, era stato tra i primi a riconoscere il valore innovativo della chemioterapia, anche sulla base di importanti ricerche personali. Il suo arrivo a Milano coincise con la diffusione dell'impiego dell'isoniazide che, accanto alla streptomycin, all'acido para-amino-salicilico (PAS) e al tiacetosone (TBeta1), aveva sostanzialmente migliorato le possibilità di cura della tubercolosi e il superamento delle prime resistenze micobatteriche agli altri farmaci. Tutti i medicamenti erano facilmente ottenibili, fatta eccezione per la streptomycin che, donata dagli Stati Uniti,

veniva distribuita (e centellinata!) dalle Prefetture ai diversi Enti Ospedalieri. Il Professor Daddi si mise subito in pista con il Progetto e il Medico Provinciale ottenne la promessa di un contingente fisso (ma non definito!) mensile dell'antibiotico. Io avevo avuto l'incarico di tallonare un simpatico e giovane Medico Provinciale aggiunto, dal quale riuscivo a ottenere qualche chilogrammo di streptomycin per il trattamento regolare di alcuni malati tra i più gravi. Anche questo oggi può sembrare incredibile, avendo a disposizione l'antibiotico per poche vecchie lire! Ho voluto raccontare questi episodi che, seppur datati di solo mezzo secolo e comunque vissuti personalmente, sembrano lontana storia della medicina, perché i più giovani conoscano anche le piccole difficoltà vissute in passato per preparare quelli che sono stati i grandi successi della chemioterapia antibatterica e, soprattutto, il controllo della tubercolosi.