

BIBLIOGRAFIA

1. Cardi E.: *L'alimentazione del neonato*, in *Trattato Italiano di Ginecologia*, Pem Ed., Roma 1968.
2. Vaglio N.: *Patologia della mammella*, in *Trattato Italiano di Ginecologia*, Pem Ed., Roma 1968.
3. Lupo G., Boggio Robutti G.: *Chirurgia plastica del seno e della regione mammaria*, Minerva Medica Ed., 1970.
4. Kehrer F.A.: Citato da Müller P. in *Handbuch der Geburtshilfe*, F. Enke Ed., Stuttgart 1888.
5. Basch K.: *Arch. F. Gynaek.*, 44, 15, 1893.
6. Sellheim H.: *Gynaec.*, 41, 305, 1917.
7. Dieffenbach: Citato da 3.
8. Skoog T.: *J. Plast. Surg.*, 5, 65, 1952.
9. Marino H.: *Bol. Y. Trab. Acad. Argent. Cir.*, 34, 636, 1950.
10. Sandon R.P.S.: *Plastic surgery of the breast*, in *Clinical Surgery: plastic surgery*, Butterworth Ed., London 1965.
11. Julliard A.: *Annales Chir. Plast.*, 12, 251, 1967.
12. Ramsbotham F.H.: *Obstetric medicine and surgery*, A. Churchill Ed., London 1844.

La benzidamina in campo ginecologico: ulteriori esperienze cliniche

M. MEGA, G. TESSARI, D. MARCOLIN

La capacità di autodepurazione della vagina è strettamente correlata all'euritmico combinarsi di più fattori.

La struttura anatomica della parete vaginale, lo stato fisico-chimico dell'ambiente e i diversi atteggiamenti endocrino-funzionali influiscono sensibilmente sul quadro della microflora locale, sia in condizioni normali che patologiche^(11,15).

È noto come l'epitelio vaginale sia sprovvisto di ghiandole: in assenza di trauma, ciò lo rende più resistente all'instaurarsi di una flogosi⁽²²⁾.

La glicogenogenesi epiteliale è in stretta dipendenza della funzione endocrina dell'ovaio: sotto l'influenza degli estrogeni l'epitelio prolifera, le cellule superficiali si desquamano e il glicogeno è convertito dai bacilli di Döderlein in acido lattico, che condiziona il « pH » vaginale, barriera naturale nei confronti della flora patogena^(4,13).

In più circostanze si possono alterare questi meccanismi di difesa biologica, predisponendo al successivo impianto di germi. Menzioniamo a questo riguardo, le condizioni di ipoestrogenismo, le malattie debilitanti, l'uso indiscriminato di antibiotici e cortisonici, alcune endocrinopatie, lo stato di gravidanza, disordini psicosomatici, stimoli meccanici e chimici (pessari, contraccettivi meccanici, corpi estranei, sostanze spermicide, fenomeni di ipersensibilità da biancheria intima ecc.)^(10,18,20,25). Accanto ai diversi aspetti patogenetici, non sono da trascurare i problemi clinici connessi allo stato di flogosi, specie quando la sintomatologia soggettiva è molto accentuata e ribelle a più trattamenti.

L'esame clinico della paziente affetta da vulvo-vaginite, deve essere condotto in maniera rigorosa e sistematica in modo da escludere che la patologia vaginale sia legata ad una patologia cervicale, dell'apparato urinario o delle ghiandole di Skene e di Bartolini^(7,16).

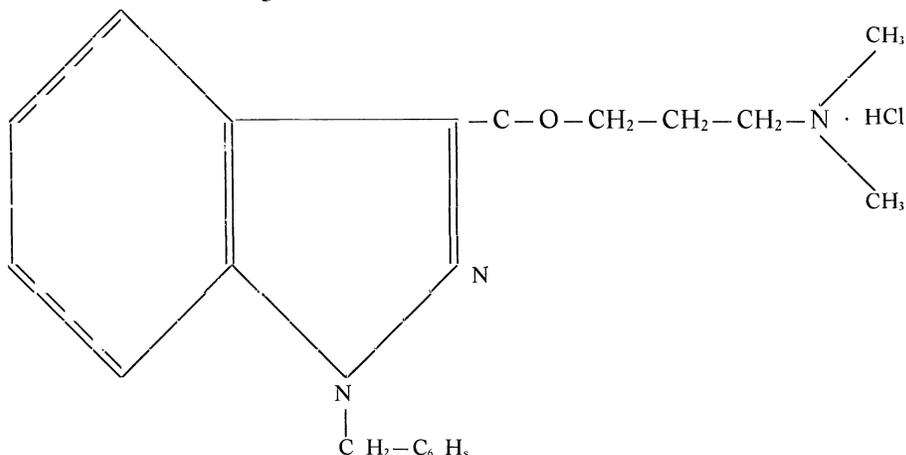
Prima di intraprendere un indirizzo terapeutico, è essenziale procedere all'identificazione dell'agente eziologico; in caso di insuccesso, è auspicabile eseguire esame colturale e antibiogramma per non creare resistenze batteriche e/o ulteriori alterazioni dell'eco-sistema vaginale.

* Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore: Prof. A. Onnis).

Ci è sembrato non privo di interesse pratico saggiare l'applicazione terapeutica della « benzidamina » nelle flogosi medio-intense, in associazione al trattamento mirato, per valutarne un eventuale potenziamento d'azione.

La « benzidamina » o 1-benzil-3-(3-dimetilaminopropossi)1H-indazolo cloridrato, ampiamente studiata sotto il profilo farmacologico e tossicologico, risulta dotata di attività anti-infiammatoria, antalgica e istoprotettiva (3,27,28).

È caratterizzata dalla seguente formula di struttura:



Per la sua capacità di agire preferenzialmente nelle cosiddette infiammazioni primarie o normoreattive, essa è stata anche definita « anti-infiammatorio primario ».

Le ricerche biochimiche non consentono ancora di fornire una spiegazione soddisfacente del suo intimo meccanismo d'azione; comunque i dati sinora disponibili riconducono l'effetto antinfiammatorio all'azione vasculo-protettiva, stabilizzante sulla membrana cellulare e inibente selettivamente alcuni sistemi di prostaglandine (2,17,21,26).

Di qui deriva l'azione di controllo sulla componente passiva e negativa del processo infiammatorio, cioè sullo stato di sofferenza tissutale, senza che la componente positiva di questo processo venga compromessa.

Le ricerche cliniche sinora condotte, riguardano soprattutto i suoi impieghi per via sistemica e come collutorio nella patologia oro-faringea (8,19,24,31).

Ben nota è la sua efficacia nelle forme post-chirurgiche e post-traumatiche, nelle flogosi delle vie respiratorie e urogenitali, e nelle venopatie (5,6,12,23,30,32,33,34).

L'impiego topico appare giustificato dalla sua capacità di penetrare attraverso gli epitelii di rivestimento, di accumularsi elettivamente nei tessuti infiammati e di esplicare proprietà anestetiche e antimicrobiche (1,9,14).

Queste ultime sono state rilevate durante lo studio della benzidamina come disinfettante (28).

Alla luce di queste considerazioni, abbiamo cercato di valutare i suoi effetti nella patologia infiammatoria vulvo-vaginale e particolari indicazioni sul piano igienoprofilattico.

MATERIALE E METODI

La casistica si avvale di 120 pazienti che in base al reperto colpocitologico-batteriologicalo, sono state suddivise in due gruppi:

A) 60 pazienti affette da flogosi vaginale mite aspecifica, trattate con il solo prodotto in esame (1 irrigazione alla benzidamina pro die per 10 gg.)

B) 60 pazienti affette da flogosi vaginale di media e intensa entità, da flora batterica mista, da miceti, da *Trichomonas vaginalis*, sottoposte a terapia specifica e all'uso della lavanda in studio (una pro die per 10 gg.).

Il medicamento veniva preparato diluendo un flaconcino alla « benzidamina » in 500 ml d'acqua sterile e prescritto in forma di irrigazione vaginale ogni mattina per dieci giorni consecutivi. Per la somministrazione del farmaco è stato utilizzato un sistema « random » a doppio cieco: metà dei flaconcini utilizzati contenevano solo eccipiente, l'altra metà la soluzione alla « benzidamina ».

Sono stati considerati come parametri di controllo, i dati soggettivi e obiettivi delle pazienti, prima e dopo il trattamento. In riferimento al grupo affetto da flogosi vaginale mite aspecifica (60 casi), si sono valutati globalmente i dati soggettivi e obiettivi, non essendo questi ultimi rilevanti, e ad ogni sintomo è stato dato un punteggio da 0 a 2, a seconda della sua entità.

Le pazienti con flogosi vaginale media o intensa, sono state suddivise in 3 gruppi, a seconda che l'agente etiologico fosse rappresentato da flora batterica mista (40 casi), da miceti (10 casi) o da *Trichomonas vaginalis* (10 casi); nella maggior parte dei soggetti esaminati, era associata una flogosi cervicale.

I dati obiettivi venivano ricavati dai reperti colposcopici, colpocitologico-flogistici e dall'esame ginecologico diretto, eseguiti prima e dopo trascorsa una settimana dalla fine del trattamento.

Per i tre gruppi si sono distinti i risultati ottenuti dopo la terapia specifica associata alla lavanda alla « benzidamina » (categoria B) o al solo eccipiente (categoria C).

Come sintomatologia soggettiva, si sono presi in considerazione i disturbi più frequentemente lamentati dalle pazienti: leucorrea, prurito, bruciore, dispareunia, disuria.

Ad ogni sintomo è stato dato un punteggio da 0 a 3, in base alla sua entità.

RISULTATI

Tab. 1. *Reperti colpocitologico-flogistici nelle flogosi vaginali medie e intense in pre-trattamento (A), in post-trattamento con Tp. spec.+benzidamina (B), e in post-trattamento con Tp. spec.+eccipiente (C).*

0: nessuna flogosi; 1: flogosi mite; 2: flogosi media; 3: flogosi intensa

		I GRUPPO: flora batt. mista			II GRUPPO: miceti			III GRUPPO: Trich. vag.		
		A: 40	B: 20	C: 20	A: 10	B: 5	C: 5	A: 10	B: 4	C: 6
Flogosi vaginale	0	—	13	8	—	5	5	—	4	5
	1	—	4	7	—	—	—	—	—	—
	2	22	2	5	4	—	—	2	—	—
	3	18	1	—	6	—	—	8	—	1
Flogosi cervicale	0	8	14	12	3	5	5	2	4	5
	1	—	3	4	—	—	—	—	—	—
	2	18	2	4	2	—	—	2	—	—
	3	14	1	—	5	—	—	6	—	1

Nel primo gruppo della Tab. 1, l'esame colpocitologico-flogistico dei casi appartenenti alla categoria B, denota in quasi tutte le pazienti una remissione o guarigione della flogosi vaginale e cervicale.

Nella categoria C., si osserva presenza di vaginite pari a circa il doppio, anche se di entità minore rispetto al pre-trattamento. Tutte le pazienti del 2° gruppo sono state trattate con terapia antimicotica per via orale e topica.

Il controllo colpocitologico, rivela la completa guarigione in entrambe le categorie considerate.

Nel 3° gruppo, al termine del trattamento, in tutti i casi della categoria B. sono scomparsi la flogosi vaginale da *Trichomonas vaginalis* e il dismicrobismo associato.

Nella categoria C., in un solo caso è ancora evidenziabile il protozoo, ma sembra più significativo il persistere di una flogosi vaginale aspecifica in due pazienti.

Tab. 2. *Reperti colposcopici nella flogosi vaginali medie e intense in pre-trattamento (A), in post-trattamento con Tp spec.+benzidamina (B) e in post-trattamento con Tp. spec.+eccipiente (C).*

	I GRUPPO: flora batt. mista			II GRUPPO: miceti			III GRUPPO: Trich. vag.		
	A: 40	B: 20	C: 20	A: 10	B: 5	C: 5	A: 10	B: 4	C: 6
Colpite	25	3	5	10	—	—	10	—	1
Erosione	3	1	—	1	—	—	3	—	1
Portio sanguinante	7	1	1	1	—	—	4	—	1

La Tab. 2, riassume i reperti colposcopici nelle flogosi vaginali medie e intense.

Lo studio è basato su tre immagini peculiari: colpiti, erosione, portio sanguinante. Delle 40 pazienti con flogosi vaginale sostenuta da flora batterica mista, 25 presentano evidenti segni di colpiti, 3 di erosione, 7 una portio sanguinante per fenomeni congestizi. Alla fine del trattamento i quadri colposcopici sono modificati nella quasi totalità dei casi analizzati e non si evidenzia una differenza significativa in quelli trattati con terapia specifica e « benzidamina » e i controlli con eccipiente.

Nel 2° gruppo, tutti i casi presentano segni di colpiti; uno solo è il reperto di erosione e portio sanguinante.

I quadri colposcopici ritornano nella norma sia nella categoria B. che nella categoria C.

Nel 3° gruppo, i quadri di colpiti focale e di erosione prima del trattamento sono rilevanti.

Si ha ancora persistenza di questi dati nella paziente che presenta dopo il trattamento specifico associato ad eccipiente (categoria C.), un reperto colpocitologico-flogistico ancora positivo per il protozoo.

Tab. 3. *Segni obiettivi all'esame ginecologico nelle flogosi vaginali medie e intense in pre-trattamento (A), in post-trattamento con Tp. spec.+benzidamina (B) e in post-trattamento con Tp. spec.+eccipiente (C).*

	I GRUPPO: flora batt. mista			II GRUPPO: miceti			III GRUPPO: Trich. vag.		
	A: 40	B: 20	C: 20	A: 10	B: 5	C: 5	A: 10	B: 4	C: 6
Arrossamento e/o edema vulvo-vag.	18	3	5	8	—	2	8	1	3
Leucorrea	40	3	6	10	—	2	8	1	3
Arrossamento meato-uretra	12	1	2	3	—	—	8	—	1
Dolore speculum	18	2	4	5	—	—	8	1	1

Per la Tab. 3, quali dati comparativi si sono scelti: arrossamento e/o edema vulvo-vaginale, leucorrea, arrossamento del meato uretrale, dolore all'introduzione dello speculum.

Tutte le pazienti del 1° gruppo presentano in pre-terapia abbondante leucorrea; nella metà dei casi si riscontra arrossamento e/o edema vulvo-vaginale associato ad intenso dolore all'introduzione dello speculum, in 1/3 dei casi arrossamento del meato uretrale. Dopo terapia specifica e irrigazione alla « benzidamina », la sintomatologia obiettiva scompare quasi completamente; permane in 1/4 circa dei casi in cui si faceva uso dell'eccipiente.

Nel 2° gruppo i sintomi obiettivi sono rilevanti in tutti i casi; si ha remissione completa dopo il trattamento nella categoria B., persistono anche se diminuiti, arrossamento vaginale e leucorrea in due casi della categoria C.

Nel 3° gruppo arrossamento vaginale e dolore all'introduzione dello speculum si rilevano in un solo caso della categoria B.

Nella categoria C. i parametri sono invariati in una paziente, in altre due permangono arrossamento e leucorrea.

Dopo la disamina dei dati obiettivi, è stata analizzata la sintomatologia soggettiva prendendo quali indici di riferimento la leucorrea, il prurito, il bruciore, la dispareunia e la disuria. I sintomi sono stati quantizzati nella loro intensità prima del trattamento (Tab. 4), quindi valutati di giorno in giorno in corso di terapia.

I dati definitivi sono stati raccolti in due Tavole separate, in base all'impiego della benzidamina (Tab. 5) o del solo eccipiente (Tab. 6).

Tab. 4. *Sintomatologia soggettiva in pre-trattamento nelle flogosi vaginali medie e intense.*
0: sint. assente; 1: sint. lieve; 2: sint. media; 3: sint. intensa.

		Flogosi media flora batt. mista: 22	Flogosi int. flora batt. mista: 18	Trich. vag.: 10	Mi- ceti: 70
	0	—	—	—	—
Leucorrea	1	2	2	1	2
	2	17	10	4	4
	3	3	6	5	4
	0	8	5	—	4
Prurito	1	7	5	—	2
	2	7	4	4	4
	3	—	4	6	—
	0	9	4	3	—
Bruciore	1	10	8	1	4
	2	3	4	4	4
	3	—	2	2	2
	0	16	9	6	—
Dispareunia	1	2	4	2	—
	2	4	4	2	6
	3	—	1	—	4
	0	17	14	6	4
Disuria	1	4	2	2	2
	2	1	2	1	3
	3	—	—	1	1

Nella Tab. 4, le pazienti con flogosi vaginale da flora batterica mista sono state distinte a seconda dell'entità della flogosi, media e intensa.

Rispettivamente, la quasi totalità delle prime, riferisce leucorrea medio-intensa; bruciore e prurito sono lamentati in circa la metà dei casi.

La dispareunia e la disuria sono presenti solo saltuariamente. Nei confronti di queste, i casi con flogosi intensa sono caratterizzati da una accentuazione della sintomatologia in esame. Quando sono in causa i miceti, si rileva una notevole incidenza di leucorrea, prurito, bruciore, di elevata entità, mentre si ha dispareunia e disuria nella metà dei casi.

La sintomatologia legata alla presenza del *Trichomonas vaginalis* è sempre di grado elevato e riguarda tutti i parametri considerati.

Tab. 5. *Sintomatologia soggettiva post-trattamento con Tp. spec+benzidamina nelle flogosi vaginali medie e intense.*

0: sint. assente; 1: sint. lieve; 2: sint. media; 3: sint. intensa.

		Flogosi media flora batt. mista: 10	Flogosi intensa flora batt. mista: 10	Mi- ceti: 5	Trich. vag.: 4
Leucorrea	0	8	6	5	3
	1	2	3	—	1
	2	—	1	—	—
	3	—	—	—	—
Prurito	0	8	8	5	4
	1	2	2	—	—
	2	—	—	—	—
	3	—	—	—	—
Bruciore	0	9	7	5	3
	1	1	1	—	1
	2	—	2	—	—
	3	—	—	—	—
Dispareunia	0	8	8	5	4
	1	2	1	—	—
	2	—	1	—	—
	3	—	—	—	—
Disuria	0	10	9	5	4
	1	—	1	—	—
	2	—	—	—	—
	3	—	—	—	—

Nella Tab. 5, il numero totale dei casi trattati è di 29.

Le 10 pazienti con flogosi aspecifica media prima del trattamento, presentano una regressione quasi totale della sintomatologia; persistono in due casi leucorrea, prurito e dispareunia di lieve entità.

I dieci casi con flogosi aspecifica intensa denotano una notevole attenuazione della sintomatologia fin dai primi giorni di trattamento.

Solo in un caso, sono ancora presenti leucorrea, bruciore e dispareunia di grado medio.

Nelle 5 pazienti trattate con terapia anti-micotica e irrigazione alla « benzidamina », si ha una precoce remissione della sintomatologia soggettiva, fin dalle prime giornate di trattamento.

Nei 4 casi affetti da trichomoniasi vaginale, leucorrea, bruciore, disuria, scompaiono quasi completamente solo verso la fine della terapia.

Tab. 6. *Sintomatologia soggettiva post-trattamento con Tp. spec+eccipiente nelle flogosi vaginali medie e intense.*

0: sint. assente; 1: sint. lieve; 2: sint. media; 3: sint. intensa.

		Flogosi media flora batt. mista: 12	Flogosi intensa flora batt. mista: 8	Mi- ceti: 5	Trich. vag.: 6
Leucorrea	0	6	2	3	2
	1	5	5	2	3
	2	1	1	—	—
	3	—	—	—	1
Prurito	0	10	4	4	3
	1	2	3	1	2
	2	—	1	—	1
	3	—	—	—	—
Bruciore	0	9	5	4	3
	1	3	3	1	2
	2	—	—	—	—
	3	—	—	—	1
Dispareunia	0	10	6	5	4
	1	2	2	—	1
	2	—	—	—	1
	3	—	—	—	—
Disuria	0	10	7	5	4
	1	2	1	—	1
	2	—	—	—	1
	3	—	—	—	—

Nei confronti della Tab. 5, la Tab. 6 dimostra che un numero piú elevato di pazienti lamentano ancora disturbi, in particolar modo leucorrea. È inoltre da sottolineare che quando i sintomi si riducono o cessano, questo avviene con qualche giorno di ritardo rispetto al gruppo precedente.

I dati soggettivi e obiettivi delle 60 pazienti con flogosi vaginale mite da flora batterica mista, sono riuniti in un'unica tabella (Tab. 7), in cui sono valutati globalmente prima del trattamento (categoria A.), quindi separatamente nei 30 casi sottoposti ad irrigazione con « benzidamina » (categoria B.) e nei 30 giorni cui è stato somministrato il solo eccipiente (categoria C.). La voce « flogosi vaginale » si riferisce al reperto colpocitologico-flogistico, eseguito tre, quattro giorni dal termine delle irrigazioni.

La metà delle pazienti esaminate lamentavano leucorrea, prurito, bruciore; 8 accusavano dispareunia, 1/5 presentava arrossamento vulvo-vaginale.

Dopo il trattamento con benzidamina, l'esame colpocitologico-flogistico rimane positivo in 8 pazienti; leucorrea e prurito di lieve grado vengono ancora riferiti da 6.

Molto significativo appare il confronto con il gruppo di controllo in cui la flogosi mite resta nella totalità dei casi e la sintomatologia in oltre la metà.

Tab. 7. *Sintomatologia soggettiva e obiettiva nelle flogosi vaginali miti da flora batterica mista in pre-trattamento (A), in post-trattamento con benzidamina (B) e in post-trattamento con eccipiente (C).*

0: sint. assente; 1: sint. lieve; 2: sint. media.

		A: 60	B: 30	C: 30
Flogosi vaginale	0	—	22	3
	1	60	8	27
Arrossamento vulvo-vaginale	0	45	28	22
	1	14	2	7
	2	1	—	1
Leucorrea	0	24	24	16
	1	29	6	10
	2	8	—	4
Prurito	0	22	24	15
	1	34	6	13
	2	4	—	2
Bruciore	0	32	27	19
	1	25	2	10
	2	3	1	1
Dispareunia	0	52	28	26
	1	7	2	3

CONCLUSIONI

L'analisi complessiva dello studio condotto pone in risalto le proprietà farmacologiche della benzidamina, utilizzata in campo ginecologico nelle flogosi vulvo-vaginali.

Nelle forme medio-intense dove l'infiammazione è sostenuta da microorganismi specifici (flora batterica mista, miceti, *Trichomonas vaginalis*) l'irrigazione con benzidamina svolge un ruolo complementare al trattamento specifico locale e/o sistemico, potenziandone l'efficacia terapeutica e consentendo un miglior controllo della sintomatologia oggettiva e soggettiva delle pazienti.

Quando infatti si ricorre all'eccipiente, la regressione dei parametri esaminati nella sintomatologia obiettiva avviene in circa la metà dei casi, a differenza di quanto si osserva quando il trattamento è praticato con lavanda medicamentosa.

Ciò è tanto più evidente all'analisi dei reperti soggettivi: le pazienti che fanno uso di irrigazioni alla « benzidamina », riferiscono una più precoce attenuazione dei sintomi rispetto ai controlli.

Questo è rilevato soprattutto dalle pazienti con vaginite micotica e può essere un dato a conferma dell'attività anti-fungina già sottolineata nella letteratura, anche se il numero modesto dei casi esaminati non consente di trarre conclusioni definitive.

La significatività terapeutica della benzidamina è ancora più eclatante nelle flogosi miti aspecifiche, in cui il preparato in esame da solo riesce a modificare il dato colpocitologico-flogistico e i disturbi lamentati, nella quasi totalità dei casi. Ciò starebbe a dimostrare l'attività antimicrobica della benzidamina e la sua efficacia nell'attenuazione dell'iperemia e dell'edema intratissutale.

Un ipotetico effetto placebo viene confutato dal gruppo dei controlli in cui residuano lo stato infiammatorio in tutte le pazienti e la sintomatologia accusata in oltre la metà.

RIASSUNTO

Lo studio clinico valuta 120 pazienti che in base al reperto colpocitologico-flogistico sono state suddivise in due gruppi:

- 60 pazienti affette da flogosi vaginale mite, trattate con il solo prodotto in esame (1 irrigazione pro die per 10 gg.)
- 60 pazienti affette da flogosi vaginale medio-intensa; di tipo micotico, protozoiario e misto sottoposte a terapia specifica e all'uso di irrigazioni alla benzidamina (1 pro die per 10 gg.).

Per la somministrazione del farmaco, si è utilizzato un sistema « random » a doppio cieco, per valutare le proprietà terapeutiche della benzidamina nelle flogosi vulvo-vaginali.

Il controllo colpocitologico-flogistico, eseguito alcuni giorni dopo la fine del trattamento e la modificazione della sintomatologia soggettiva e obiettiva, confermano le azioni istoprotettiva e antiinfiammatoria della benzidamina anche nell'impiego topico ginecologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersson K.: *Arzneim. Forsch.*, 24, 1686-88, 1974. - 2. Antonioli Ch.: *Schweiz. Monatsschr. Zahnheilkd.*, 82, 473-99, 1970. - 3. Berti T.: Protective activity of some drugs in non-bacterial pneumonia in mice. In « Non-steroidal anti-inflammatory drugs ». An International Symposium, Milano, settembre 1964. International Congress Series n. 82. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam. - 4. Bourg R.: *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* 4/11, 699-727, 1964. - 5. Bourguet J.: *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofacial.*, 89, 269-74, 1972. - 6. Bracco U.: *Minerva Ginecologica*, 19, 330-35, 1967. - 7. Bret A. J., Durieux R.: *Rev. Franç. Gyn. Obst.*, 60/4, 271-79, 1965. - 8. Cadenat H.: *Rev. Odontostomat. Midi France*, 27, 197-205, 1969. - 9. Catanese, Grasso and Silvestrini: *Arzneim. Forsch.*, 16, 1354, 1966. - 10. De Louvois J.: *Postgrad. Med. J.*, 51/593, 156-60, 1975. - 11. Dukes G. D. and Gardner H. L.: *The C.V. Mosby c.o. St. Louis*, 168, 1968. - 12. Figge B.: *Z. Allgemeinmed.*, 46, 1722-25, 1970. - 13. Gardner H. L.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 102/8, 1102-05, 1968. - 14. Grabowicz W.: *Acta Pol. Pharm.*, 27, 29-32, 1970. - 15. Gray L. A.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 92/1, 125-136, 1965. - 16. Hofmann W. D.: *Geburtsh. Frauen.*, 29/3, 248-55, 1969. - 17. Lisciani R.: *European Journal of Pharmacology*, 3, 157-62, 1968. - 18. Louvois J.: *J. Clin. Path.*, 28/9, 731-35, 1975. - 19. Molinis G.: *Policlinico Prat.*, 76, 1594-600, 1969. - 20. Morin P.: *Rev. Prat.*, 15/27, 3591-600, 1965. - 21. Northover B. J.: *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 31, 483, 1967. - 22. Palmer A.: *The Practitioner*, 214, 666-72, 1975. - 23. Polito M., Lotti T.: *Chirurgia Urologica*, 9, 405-419, 1967. - 24. Ponte Pl.: *Minerva Ginecologica*, 21, 1329-32, 1969. - 25. Quinlivan L. G.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 92/2, 172-74, 1965. - 26. Schlag G.: *Arzneim. Forsch.*, 20, 1725-28, 1970. - 27. Silvestrini B.: General implications from a study on the anti-inflammatory activity of benzydamine. In « Non-steroidal anti-inflammatory drugs ». An International Symposium, Milano, settembre 1964. International Congress Series n. 82 pag. 180. - Excerpta Medica Foundation, Amsterdam. - 28. Silvestrini B.: *Arzneim. Forsch.*, 1, 59, 1966. - 29. Silvestrini B.: *Boll. Chim. Farm.*, 107, 353-61, 1968. - 30. Silvestrini B.: *Bruxelles Med.*, 50, 204-210, 1970. - 31. Spirito L.: *Minerva Pediat.*, 20, 960-65, 1968 - 32. Stucki D.: *Praxis*, 59, 212-14, 1970. - 33. Tinelli L.: *Minerva Ginec.*, 22, 677-80, 1970. - 34. Von Pein W.: *Gynaekol. Rundsch.*, 14/4, 327-28, 1974.