

1. Prace naukowe i referaty zbiorowe

Zakład Mikrobiologii Wydziału Lekarsko - Wet. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej
Kierownik: Prof. Dr JÓZEF PARNAS.

JÓZEF PARNAS, ZBISLAW MĘCIŃSKI^{*)}, LEO ERENBERG, STEFAN STEPIŃSKI

Studia nad przeciwbakteryjnym działaniem niektórych sulfamidów i penicilliny

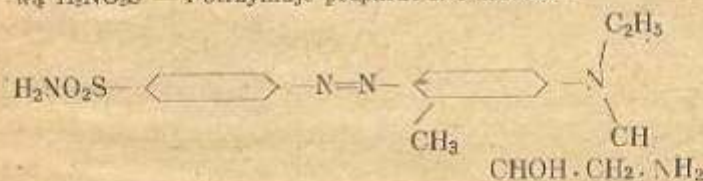
(Różycza — pasturella — brucella — wąglik — sześćstnica — pomór drobiu — paratyfus)

Etudes sur l'action antibactérienne de certains sulfamides et de la pénicilline.

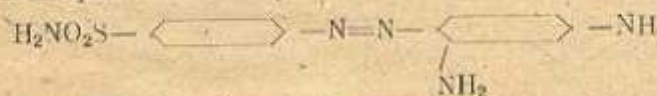
Praca subwencyjowana przez Ministerstwo Rolnictwa i Reform Rolnych

Ogólne uwagi o połączeniach sulfamidowych.

Do zorganizowania laboratorium naszego Zakładu, zaczęliśmy pracę naukową, biorąc na warsztat temat dający się realizować w obecnych niezwykle ciężkich warunkach technicznych. Uświadomiliśmy sobie, że nie wszystkie doświadczenia zostały wyczerpująco opracowane, nie winna leżeć po stronie ciągłego potykania się o braki w chemikaliach, książkach, czasopiśmie itd. Te braki muszą nas wyłomaczyć. Przebadaliśmy wpływ przeciwbakteryjny trzech sulfamidów: niemieckiego prontosilu, sowieckiej sulfidyny i streptocid w takiej postaci, w jakiej nam one były w tym czasie dostępne. Preparaty sulfamidowe należą do środków chemioterapeutycznych, które znalazły zastosowanie w leczeniu w zakresie dotąd nie spotykanym. Początek tych preparatów stanowi produkt rozszczepienia morfiny: reszta alkił-amino-alkilowa — $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{CH}_2$, wchodząca w skład połączeń: nowokainy, tutokainy, perkainy i pantokainy. W 1924 r. powstała z tej reszty plazmochina. W 1930 r. drogą połączenia reszty aminoalkilowej z aminoakrydynam powstaje nowy środek chemioterapeutyczny — atebryna. W 1929 r. tworzą syntetycy około 20 alkiłowanych nitroamino-azobenzoli, które już wykazały wybiórcze działanie przeciwpaciorkowcowe in vivo. Przez dodatek do tego połączenia Cl, Br, J, metylu, etylu, powstawały dalsze chemopreparaty, cechujące się działaniem przeciwbakteryjnym. Wreszcie w roku 1932, Domagk wprowadza do budowy grupę sulfonamidową $\text{H}_2\text{NO}_2\text{S}$ — i otrzymuje preparat I. o składzie:



Jego działanie przeciwpaciorkowcowe okazało się wyjątkowo silne, nawet in vitro. Domagk, tworzy potem preparat II: prontosil czerwony.

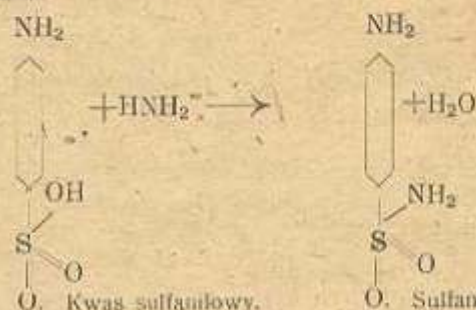


Dalsze zmiany polegały na wprowadzeniu do grupy sulfonamidowej grup: alkilowej, benzylowej, cykloheksylowej. Dziś cyfra tych kombinacji dochodzi do 500 połączeń azowych i 2.500 bezbarwnych sulfonamidowych preparatów.

Duża siła terapeutyczna nowo odkrytych związków i ich szerokie zastosowanie przy zwalczaniu zakażeń streptokokowych pobudziły badaczy do kontynuowania prac, prowadzonych dotąd z niezmierną energią przez Domagka. Dzisiejsza terapia rozporządza już wielką ilością tak barwnikowych preparatów o połączeniach azowych, jak również bezbarwnych związków sulfamidowych. W Anglii nad sulfamidami pracował głównie Buttle, we Francji małżonkowie Trefouel, Nitti i Bovel. Tym ostatnim udało się wykazać, że również inne preparaty organiczne siarki (np. francuski pre-

parat 1939 F. „Rodilone“ będący połączeniem dwóch reszt acetyloaminobenzenowych z grupą sulfonową), mogą mieć również zastosowanie przy zwalczaniu różnych zakażeń, wywołanych przez ziarniaki.

Sulfamidy są związkami pochodnymi kwasu sulfanilowego i amoniaku.



Otrzymany produkt jest prontosilina. Działając na kwas sulfanilowy kwasem azotowym (HNO_2) w obecności kwasu solnego (HCl) otrzymujemy połączenie azowe — $\text{N}=\text{N}$ — tworzące prontosil czerwony (francuski rubiazol, sowiecki streptocid czerwony).

Przez różne połączenia amidu kwasu paraaminobenzeno-sulfonowego z innymi związkami tworzą preparaty o coraz to rozleglejszym działaniu. W ten sposób otrzymano eubazynę (połączenie z pirydyną), wykazującą działanie tropowe na pneumokoki. Łącząc ten sulfamid z thiazolem stworzono cibazol-eleudron, intensywne środki w zakażeniach streptokokowych i meningokokowych, wykazujące jednocześnie skuteczne działanie przyranne. Miernikiem skuteczności terapeutycznej okazało się przy tym nie barwnikowe połączenie azowe ($\text{N}=\text{N}$), lecz raczej grupa sulfamidowa. Amid kwasu paraaminobenzeno-sulfonowego (Prontosil album) wykazywał podobne, a nawet silniejsze działanie, niż związki o połączeniu azowym. Niektórzy badacze (małżonkowie Trefouel, Nitti, Bovel, Colebrook, Buttle, Kenny itd) udowadniają, iż czynnikiem, działającym w związkach barwnikowych jest amid kwasu paraaminobenzeno-sulfonowego. Liczne doświadczenia (wspomniany Colebrook, Buttle i O'Meara, Long i Blies, Brauhart, Domagk i inni) wykazały działanie tego związku in vitro, polegające na wpływie bakteriostatycznym. Trefouel, Nitti i Bovel są zdania, że dzięki powstawaniu w ustroju droga redukcji z połączeń azowych takich związków jak prontosil rubrum, solubile i innych kwasu paraaminobenzeno-sulfonowego są one czynne in vivo. Azowe związki barwnikowe wg. Levadite'go mają przy tym znacznie słabsze działanie uboczne, niż amid kwasu paraaminobenzeno-sulfonowego oraz inne sulfamidy bezbarwne. Przypuszcza się również, iż aktywność poszczególnych preparatów zależy od rozmieszczenia grup sulfamidowych SO_2NH_2 i sulfonowych SO_3H w stosunku do grup azowych $\text{N}=\text{N}$ i aminowych NH_2 . Przez zastąpienie grupy sulfamidowej grupą inną np. NH_2 , CN , związki te tracą swój bakteriobójczy charakter. Z drugiej strony przez wstawianie w miejsce grupy NH_2 , grupy NO , podnosi się nie tylko bakteriobójczość lecz i toksyczność tych związków. Sulfamidy przeciwbakteryjnie działają tylko wtedy, gdy są podawane

^{*)} Zdzisław Męciński opracował część pracy, dotyczącą wpływu sulfamidów na Pasteurellę.

w odpowiednio dużych dawkach, najlepiej jako tzw. uderzenia sulfamidowe. Małe dawki są szkodliwe, gdyż nie tylko że nie działają, ale tworzą odmiany zarazków sulfamidoodporne. Ta odporność może być dziedziczna, indywidualna i społeczna. Rozpoczynamy od razu od wysokich dawek. U ludzi dawki lecznicze wahają się około 4 g pro die przez okres 5-7 dni. Dawka dla myszy wagi ok. 25 g wynosi średnio 10 mg. Według Domagka, szczury, króliki oraz psy znoszą uliron p.o. w dawce 2 g na kg bez objawów zatrucia. Koty reagują na dawki tej wysokości wymiotami. Króliki znoszą jednorazowo 5 g ulironu na kg wagi, przy czym podany domięśniowo w formie rozpuszczonej w NaOH w dawce 3 g na kg nie daje objawów zatrucia. Podawanie królikom p.o. 0,5 g ulironu na 1 kg wagi przez 50 dni z rzędu nie wywołało u nich żadnych poważniejszych objawów ogólnych. Psy odznaczają się dużą wytrzymałością na działanie sulfamidów. Gamałmeier przy dawce prontosiłu 1 ccm na 1 kg wagi (dorylnie) nie zauważył żadnych ujemnych zmian, przy dawce zaś 5 ccm i. v. na 1 kg wagi obserwował czasem krótkotrwałe wymioty. Przy dłuższym jednak stosowaniu sulfamidów powstają pewne zmiany: zwyrodnienie narządów mięsaszowych, głównie nerek i wątroby. Na skutek tworzenia się w organizmie nierozpuszczalnych połączeń, następuje odkładanie się sulfamidów (głównie w nerkach), co prowadzi w dalszym ciągu do uszkodzenia tkanek i szkodliwych objawów ogólnych. Jako ujemne objawy ogólne obserwuje się również sinicę, spowodowaną sulf- względnie methemoglobinem, anemię (hemolityczną), zaburzenia nerwowe (porażenia, polineuritis itp.), wypryski skóry, reakcje ze strony układu oddechowego itp. Wrażliwość na sulfamidy jest własnością indywidualną, przy czym ogólnie można powiedzieć, iż jest ona niezmiernie mała. Sulfamidy mają słabe własności odkładające i tylko w b. wielkich stężeniach wykazują wyraźne działanie bakteriołójące. Duża tolerancja organizmu na te preparaty oraz olbrzymia rozpiętość dawek leczniczych i toksycznych są okolicznościami, sprzyjającymi w terapii schorzeń bakteryjnych.

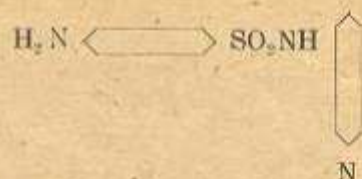
Nie zostało dotychczas wyjaśnione, jakie właściwości preparatów sulfamidowych warunkują ich działanie terapeutyczne. Prace i badania nad istotą tego zagadnienia wylaniały teorię, opierającą się na spostrzeżeniach poszczególnych badaczy. Ogólnie możemy powiedzieć, iż działają one mogą po przez: 1. inaktywację fermentów wzrostowych bakterii, 2. uszkodzanie i niszczenie ich plazmy, 3. wiązanie i niszczenie toksyn bakteryjnych, 4. przez aktywację czynników obronnych organizmu, 5. przez regulujące działanie na ważne czynności organizmu. W świetle najnowszych doświadczeń zwłaszcza badaczy anglosasdeich działanie bakteriostatyczne sulfamidów można przedstawić następująco: drobnoustroje podobnie jak ustroje wyżej zorganizowane nie mogą wykonywać najważniejszych funkcji życiowych bez witaminów. Zasadniczym elementem wzrostowym bakterii jest witamin H¹ czyli kwas paraaminobenzwiniowy. Jest bardzo ciekawe, że zbliżony do niego pod względem budowy chemicznej kwas sulfanilowy, znany jako rdzeń macierzysty sulfanila-



midów jest antagonistą witaminu H¹ przy czym ten antagoinizm polega na tym, że kwas sulfanilowy wypiera witamin H¹, sam zabiera jego miejsce i powoduje hypo- względnie awitaminozę. Nowsze badania wykazały, że istnieją dalsze połączenia, które działają w stosunku do kwasu paraaminobenzwiniowego antagonistycznie silniej jak kwas sulfanilowy, a które można ułożyć w takiej kolejności:

- 1) parađwuaminobenzofenon
$$\text{H}_2\text{N}-\langle \rangle-\text{CO}-\langle \rangle-\text{NH}_2$$
- 2) sulfanilamid
$$\text{H}_2\text{N}-\langle \rangle-\text{SO}_2\text{NH}_2$$

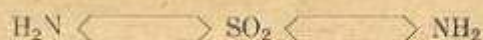
3. sulfapyrydyna



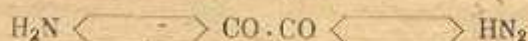
4. sulfathiazel



5. parađwuaminodwufentiosulfon



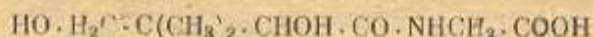
6. parađwuaminobenzyl



Dalsze badania zwracają uwagę na inny czynnik wzrostowy: amid kwasu nikotynowego



który jest składnikiem witaminowego kompleksu B oraz kwas pantotenowy



zawarty również w drożdżach. Antagonistą pierwszego czynnika jest pyrydynosulfonamid



zaś przeciwnikiem drugiego jest grupa salicylanowa



Wreszcie w świetle bakteryjnym spotyka się elementy wzrostowe kompleksu B, jak: tiamina, ryboflawina, pyrodoksyna i biotyn. Jest więc możliwe, że połączenia sulfamidowe wypierają i te czynniki wzrostowe. Badania Freia i Jezierskiego wykazywały obniżanie przez cibasol sprawności dehydraz bakterii cholery drożdży. Stwierdzone zostało również niszczące działanie sulfamidów na katalazę, co może także się wiązać z ich destrukcyjnym wpływem na bakterie. Sulfamidy należy dlatego podawać w formie uderzeniowej, że działają one tylko przy zupełnym zniszczeniu witamin H¹. Inni badacze (Gärtner) nie przywiązują tak wielkiej wagi do antagonistycznego działania sulfamidów i kwasu paraaminobenzwiniowego. Przy leczeniu rzeżączki wg. Engelhardta rów-

niecześnie stosowanie kwasu tego oraz sulfamidów prowadzi również do wyleczenia.

Nie wszystkie bakterie są podatne w jednakowym stopniu na działanie sulfamidów *in vitro*. Na podstawie badań nad hodowlą z sulfamidami nie zawsze można określić działanie ich *in vivo*. Często okazuje się, iż bakterie, nie wykazujące żadnej wrażliwości na sulfamidy *in vitro*, są skutecznie przez nie zwalczane, gdy zakaźny nimi zwierzę i leczymy je preparatami sulfamidowymi (Domagk). Z drugiej strony zwierzęta wyczerpane (głodzone itp.) mimo podawania sulfamidów giną, podczas gdy inne tego samego gatunku, lecz zdrowe i normalne, przechodzą sztuczne zakażenie dość łatwo.

Z powyższego wnioskoskować można, iż przy leczeniu sulfamidami czynny udział w zwalczaniu infekcji bierze również organizm. Działanie bakteriostatyczne nie jest jedynym i niezbędnym czynnikiem, warunkującym niszczące działanie sulfamidów na bakterie, lecz tkomaczy to działanie tylko w części. Badania wykazały destrukcyjny wpływ sulfamidów na bakterie. Domagk pierwszy stwierdził, iż po zadziałaniu *in vitro* ultroniem na gonokoki nie nastąpił rozwój po przeszczepieniu ich na świeżą pożywkę. Gärtner za pomocą elektronowej mikroskopii wykazał niszczące działanie sulfamidów na płazmę komórki bakteryjnej. Jest ono innego rodzaju niż działanie środków odkażających. O ile te ostatnie niszczą od razu całą komórkę bakteryjną, to działanie sulfamidów jest stopniowe i powolniejsze. Początkowo powodują one niewielkie uszkodzenia plazmy, przez co powstają formy inwolucyjne z następnym zahamowaniem wzrostu. Późniejsze działanie prowadzi do poważniejszego uszkodzenia bakterii i ich zabicia. Sulfamidy mają również paraliżujące działanie na czynniki obronne bakterii, co ma się przejawiać np. w przeszkadzaniu powstawania otoczek pneumokokowych. Mogą jednak przy tym powstawać szczepy sulfamido-odporne, dlatego być może przy podawaniu zbyt małych dawek wyniki leczenia są niezadowalające.

Według Domagka i innych sulfamidy nie wiążą toksyn bakteryjnych. Odmiennego zdania jest Lewaditś, który uważa, iż sulfamidy niszczą toksyny paciorkowcowe, głównie leukocydynę i hemolizynę.

Uważa on, iż sulfamidy działają również antytoksycznie przy doświadczalnych zakażeniach rzeżączkowych oraz meningokokowych, dokonywanych na zwierzętach. Spostrzeżenia te potwierdzają badania Gärtnera, wg którego sulfamidy działają zobojętniająco na toksynę czerwonkową.

Jak wyżej wspomniano, organizm bierze czynny udział przy zwalczaniu chorób przez preparaty sulfamidowe. Wpływ niektórych sulfamidów ujawnia się dopiero w organizmie na skutek tworzenia się połączeń, wpływających bezpośrednio na bakterie. Uszkadzając bakterie, ułatwiają sulfamidy naturalnym siłom ustroju ich zniszczenie. Działanie ich jest skuteczne tylko przy bezpośrednim zetknięciu się z bakteriami (które muszą się niejako w nich kapać) oraz gdy organizm posiada pewien zasób sił żywotnych. W razie braku któregoś z tych warunków, np. gdy wysięk śródbrzoński już przy krupowym zapaleniu płuc, co uniemożliwia zadziałanie sulfamidów lub przy znacznym wyczerpaniu organizmu, co wyklucza jego udział w zwalczaniu zakażenia, sulfamidy nie działają wcale wzgl. skutek ich jest znacznie słabszy. Na układ S.S. według Domagka sulfamidy nie wpływają w ten sposób, jak to się dzieje w terapii bodźcowej. Innego zdania jest Clark, według którego sulfamidy po przez pobudzenie układu S.S. oraz aktywację enzymów komórkowych organizmu zakażonego, zwiększają jego elementy odpornościowe. Elementy te, trafiając na osłabione bakterie, z łatwością je likwidują. Tym to możemy tkomaczyć profilaktykę sulfamidową w chirurgii, która niejednokrotnie powoduje gojenie się zakażonych ran bez objawów zakażenia.

Bezspornym zdaje się być dodatni wpływ sulfamidów na obraz fagocytozy (Gärtner). Badania Stolza dowiodły, iż podawanie sulfamidów zwierzętom niezakażonym względnie zakażonym szczepem niezjadliwym pozostaje bez wpływu na

obraz leukocytny krwi. O ile zakażamy zwierzę szczepem o dość dużej zjadliwości, wówczas zwierzęta, leczone sulfamidami, wykazują o wiele jaskrawszy obraz fagocytny w porównaniu ze zwierzętami nieleczonymi. Działanie sulfamidów przypomina więc działanie pewnych humoralnych ciał odpornościowych zw. bakteriotropinami, które zmieniając chemotaksę ujemną bakterii na dodatnią, ułatwiają ich fagocytozę.

Obserwowano również regulujące działanie sulfamidów na pewne czynności ogólne ustroju (Graff), zwłaszcza na akcję serca, ciśnienie krwi, oddychanie, układ nerwowy oraz temperaturę.

Stosując sulfamidy zauważyć można niekiedy zniknięcie objawów ogólnych, co nie jest jednoznaczne z zahamowaniem zakażenia. Nie należy w takich wypadkach przerywać leczenia, racjonalniej jest wtedy dawki wydatnie zmniejszyć.

Teoretyczna strona lecznictwa sulfamidami nie została jak dotąd całkowicie wytlómaczoną. Być może nowsze badania wyjaśnią to tak ważne zagadnienie.

Związki sulfamidowe znalazły szerokie zastosowanie w medycynie ludzkiej. Protonol rubrum, solubile i album (sowiecki streptocid czerwony, streptocid solubile i białe) są b. często stosowane u ludzi przy różnych schorzeniach na tle streptokokowym (roża, angina, zapalenie opon mózgowych, gorączka poporodowa, zapalenie szpiku kostnego itp.). Również przy leczeniu ospy okazał się protonol lekkiem skuteczny, który działa przeciwko towarzyszącym wirusowi zakażeniom stafilo- i streptokokowym, nie dopuszczając do utworzenia względnie leżąc już powstałe ropnie.

Stworzenie eubazyny otworzyło całkiem nowe możliwości leczenia krupowego zapalenia płuc. Śmiertelność przy zastosowaniu tego sulfamidu spada z 30 proc. do 5 proc. Grupa ultroni i dagananu (sowieckiej sulfidyny) jest skutecznie stosowana przy zwalczaniu zakażeń rzeżączkowych.

Sulfathiasol (cibasol, eudron) należy do preparatów o olbrzymiej skali stosowania. Wykazuje się aktywnością przeciwko strepto-pneumo-gono- i stafilokokom, jak również przy zakażeniach mieszanych. Zalecany bywa: przy zapaleniu ucha środkowego, odoskrzelowym zapaleniu płuc, komplikacjach pogrypowych, nieżytach dróg rodnych itp. Preparatem o podobnej budowie i działaniu jest sulfapyrimidyna (pirymal). Obydwa te preparaty mają szerokie zastosowanie przy ranach zakażonych i są podawane per os przy jednocześnie stosowaniu w postaci przysypku. Peyer leczył cibasolem zakażenie przyranne różycy u ludzi z doskonałym skutkiem (temperatura spada już na drugi dzień, po 4—5 dniach zniknęły kompletnie wszelkie inne objawy). Przeciwko obrzękowi gazowemu stosuje się obecnie sulfamid—marfanil. Według badaczy hiszpańskich sulfamidy leczą z powodzeniem Brucellozę u ludzi. Stosowali oni leczenie azolem według planu: Pierwszy i drugi dzień 5 g per os i dożylnie, trzeciego dnia 3 g per os, 4-go dnia 2 g per os i domięśniowo, piątego dnia jak poprzednio, szóstego dnia 1 g domięśniowo. Leczenie było uzupełniane podawaniem witaminów E, C, i K. Wyniki leczenia były zadowalające.

W medycynie ludzkiej stosuje się również sulfamidy przy zakażeniach dróg moczowych i żółciowych, przy tyfusie, paratyfusie itp.

O ile w medycynie ludzkiej sulfamidy mają szerokie zastosowanie, o tyle w medycynie weterynaryjnej zakres ich działania jest narazie znacznie szerszy.

Wydaje się, iż sulfamidy nie wykazują tak silnego powinowactwa do organizmów zwierzęcych, jak do organizmu ludzkiego. W schorzeniach zwierzęcych sulfamidy należy przede wszystkim stosować w tych wszystkich przypadkach, które są wywołane względnie powikłane przez ziarniak. Poza tym stosujemy je przy innych schorzeniach na tle zakaźnym, przy czym należy kierować się następującymi wytycznymi:

1. leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej;
2. podawać od razu dawki duże;
3. „okres uderzeniowy“ musi trwać przynajmniej 2 dni

4. ponieważ przy iniekcjach następuje szybkie wydalanie sulfamidów z krwi należy, celem utrzymania odpowiedniego stężenia, podawać je również doustnie;

5. przy spadku temperatury zmniejszone dawki należy stosować w dalszym ciągu przez kilka dni bezgorączkowych.

Przy ciężkich zakażeniach, spowodowanych przez hemolityczne streptokoki, skutecznie działa protosil, prontosilbina, tibatina, sulfapyridyna i sulfathiasol. Tibatin, podawany w dawkach dziennych 4 g dożylnie i. m. albo s.c. zwalcza skutecznie ciężkie zakażenia poporodowe, stosowany zaś łącznie z prontosilem i prontosilbiną, p.o. — zapalenie opon mózgowych, ropnie stawowe, zapalenie otrzewnej wywołane przez paciorkowce itp.

Koniowi dajemy 0,08 g na 1 kg wagi, osiągając dzięki temu stężenie we krwi 3,5 — 7,7 mg%. Odnosi się to do prontosilu, prontosilbiny, eubazyny, sulfathiasolu i pyriminolu. W celu uzyskania odpowiedniego efektu, należy podawać z paszą w ciągu 1-go dnia 15 g 3 razy dziennie, 2-go dnia 10 g 3 razy dziennie, 3-go dnia 5 g 3 razy dziennie. Podawanie przez sondę nosowo - przelykową jest bardziej wskazane. Dawki te tyczą się eubazyny, pyriminolu i prontosilbiny. Cibasol, elendron i globucid muszą być częściej i w wyższych dawkach podawane, zaś albucid w znacznie większych dawkach, niż 0,08 g na 1 kg wagi. W szczególnie ciężkich przypadkach zakażeń streptokokowych należy przed rozpoczęciem właściwego leczenia podać dożylnie tibatin wzgl. pyriminol, które cechują się wysoką aktywnością w stosunku do paciorkowca zółtowego. Badania Steffana wykazały, iż prontosilbina oraz eubazyna działają leczniczo w przebiegu grypy koni (zakaźny nieżyt górnych dróg oddechowych konia). Z prac Schermanna nad tym zagadnieniem wynika, iż sulfamidy wpływają na łagodniejszy przebieg grypy koni dzięki obniżeniu gorączki oraz niedopuszczeniu do zapalenia płuc. Autor ten uzyskiwał dobre wyniki przy należyтым ukrwieniu chorej tkanki (odpowiednia praca serca itp.), co umożliwia przedostanie się sulfamidów do chorego ogniska; kaszel i wypływ z nosa jest czynnikiem prognostycznie złym.

Po zniknięciu gorączki stosuje się sulfamidy normalnie jeszcze w ciągu 2 dni. Zbyt duże dawki jak również leczenie dłuższe od 10 dni jest niebezpieczne spowoduje możliwość wystąpienia zaburzeń ze strony krwi oraz nerek. Poza tym zaleca się stosowanie sulfamidów u koni przy ostrym nieżyście dróg oddechowych, wybrocznicy, piersiowce, anemii zakaźnej, zakaźnym zapaleniu mózgu i rdzenia, zaburzeniach porodowych i przy zapaleniu wielostawowym u źrebiąt. U bydła podaje się sulfamidy przy odczarzelowym zapaleniu płuc, tzw. chorobie okrętowej, zakażeniach macicznych, posocznicy cieląt oraz paciorkowcowym zapaleniu wymienia. W ostatnim wypadku całkowite wyleczenie następuje tylko przy wczesnym stosowaniu oraz przy zakażeniach nieznacznych. Aczkolwiek wiewianu zawiesziny z cibasolu niezawsze daje wyniki zadowalające, o tyle jest ono dobre, iż nie działa szkodliwie, nie powoduje zadrażnień i nie zatrzymuje mleka. Przy zakażeniach porodowych stosował Gölze z powodzeniem marfanil-prontosilbinę. Badanie to potwierdził Kergel, sprawdzając działanie roztworu marfanil-prontosilbiny w retentio secundinarum. Roztwór marfanil-prontosilbiny przygotowuje się biorąc na 100—150 g mieszaniny równych części marfanilu i prontosilbiny 200—300 ccm przegotowanej lub lepiej wyjalowanej wody. W razie zalegania łożyska, wlewa się rozwór do jany macicy. Po 1—2 dniach łożysko wychodzi samistnie, lub też wyjmuje się je. W razie trudności przy wyjmowaniu, należy zabieg powtórzyć. Przy stosowaniu tego rodzaju leczenia otrzymywał Kergel dobre wyniki. U owiec i kóz stosuje się sulfamidy przy zakaźnym wysiękowym zapaleniu worka osierdziowego, zapaleniu rogówki spojówki, posocznicy paciorkowcowej, u świń przy nieżyście żołądkowo-jelitowym, zakażeniach pochwowych i łożyskowych oraz przy różycy. Działanie sulfamidów na myszki zakażone różycą wykazuje przedłużenie okresu wylegania choroby, nie

chroniąc ich jednak od zgonu. Eubazyna działa przy tym silniej, niż cibasol. U psów preparaty sulfamidowe znalazły zastosowanie przy leczeniu zapalenia migdałków, zapalenia płuc, zakaźnych schorzeń dróg moczowych, zapalenia macicy oraz nośówki.

Przy tej ostatniej spostrzeżenia Geigera i Drägera nie wykazały działania tropowego sulfamidów na wirus nosówkowy. Są one jedynie szkodliwe dla bakterii towarzyszących nosówce, będących nieraz przyczyną zgonu zwierzęcia. Długie i należyte leczenie sulfamidami niweczy ich działanie. Zalecane jest ostatnio leczenie kombinowane surowicą wzgl. szczepionką oraz sulfamidami (Domagk, Graff). Ma to dawać pierwszorzędne wyniki. Brian (1941) stosował leczenie kombinowane sulfapyridyną i surowicą oraz tylko sulfapyridyną, uzyskując dobre wyniki (być może chodziło o lebką formę nosówki). Dawki wahały się od 0,5—2 g dziennie, zależnie od wieku i wielkości psa. Löfzledt (1941) podawał przy nosówce z powikłaniami obok surowicy (2 ccm na 1 kg) sulfamid w dawce 0,5 dla małych i 1,0 dla dużych psów p. o. Niemand (1912) stosował duże dawki albucidu obok surowicy przeciwnosówkowej. Dawki surowicy wynosiły 1 ccm na 1 kg wagi, albucid podawał p. o. w ilościach od 1,5—10,0 g dziennie; wyzdrowienie następowało niekiedy już po 24 godzinach. Spostrzeżenia te oczekują na potwierdzenie.

Barke, pracując nad leczeniem nosówki eubazyną i tibatiną, doszedł do przekonania, iż tylko przez wczesne zastosowanie tych sulfamidów drogą dożylną oraz częste powtarzanie iniekcji osiąga się wyleczenie. Leczenie eubazyną kombinował on z podawaniem surowicy przy czym 1-go dnia podawał on 3 ccm eubazyny i v. i równocześnie 3,5 ccm surowicy s. c., zaś w ciągu następujących dni po 2 tabletki eubazyny oraz jedną tabletkę acidolu p. o. Przy leczeniu tibatiną stosował iniekcje dużych dawek 5—10 ccm 20 proc. roztworu codziennie w ciągu kilku dni bez przerwy. Wyniki uzyskał zachęcające.

Według Domańskiego leczenie sulfamidowe nie daje wiele lepszych wyników, niż racjonalne leczenie symptomatyczne i dietetyczne.

U kotów sulfamidy znalazły zastosowanie przy zakaźnym nieżyście żołądkowo-jelitowym, u królików przy zakaźnym katarze nosa, u ptaków przy zakaźnym katarze nosa oraz przy zapaleniu gardzieli i tchawicy.

Stwierdzono też wpływ sulfamidów na laseczki z grupy obrzęku gazowego. Przy paraszefestnicy i laseczce Fränkla podaje się możliwie duże dawki marfanilu równocześnie ze wczesnymi iniekcjami surowicy. Rany przysypuje się proszkiem marfanil-prontosilbiny. Przy rzadko spotykanych zakażeniach wywołanych przez ci. histolyticum oraz przy zakażeniu Novy zaleca się stosowanie surowicy oraz leczenie marfanilem.

Ze schorzeń pasożytniczych stosuje się sulfamidy przy zimnicy i kokcydiozie ptactwa.

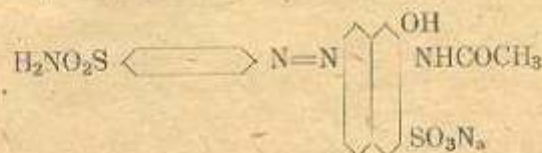
Gärtner opisywał również działanie tropowe sulfamidów na wirus, jakim zakażał świnki morskie.

Skuteczność sulfamidów przy stosowaniu miejscowym zawiązać należy:

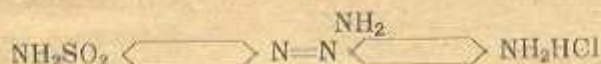
1. tamowaniu krwotoków;
2. uniemożliwianiu rozwoju bakteriom i przyspieszaniu ich fagocytozy;
3. drażniącemu działaniu na ziarninowanie;
4. dobrej rozpuszczalności w sokach tkankowych.

Preparaty sulfamidowe nawet w dużych stężeniach nie działają niszcząco na leukocyty i histocyty, co wydatnie podnosi skuteczność ich działania. W procesach miejscowych stosujemy sulfamidy przy jednoczesnym podawaniu do wewnątrz w postaci okładów, iniekcji w okolicę rany oraz przysypek. Przez wczesne i odpowiednie zastosowanie sulfamidów objawy zakażenia ze strony rany mogą wogóle nie wystąpić.

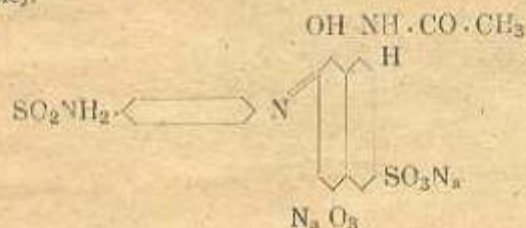
W naszych doświadczeniach używaliśmy dla porównania preparatu niemieckiego prontosil i preparatów sowieckich sulfidyny i streptocidu. Prontosil rozpuszcza się w wodzie o budowie następującej:



Streptocid czerwony jest połączeniem o budowie:

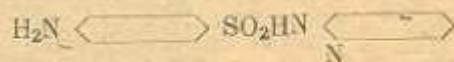


Proszek ceglastego koloru krystaliczny rozpuszczalny w stosunku 1 : 400 w wodzie, prawie nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, przy ochłodzeniu i po dłuższym stanie roztworu wypada z niego osad. Roztwory, przygotowane z dodatkiem glukozy, są więcej trwałe. Nie można roztworu dłużej gotować, niż 10 minut, gdyż następuje hydroliza grupy sulfamidowej. Wyjałowienie roztworów przeprowadza się za pomocą gotowania w ciągu 3—5 minut, lub przy pomocy pasteuryzacji przy -60 do -70°C . Gotować można tylko te roztwory, które są przygotowane na wyjałowionym roztworze glukozy, albo na wyjałowionej wodzie destylowanej. Do użytku wewnętrznego zapisuje się 0,3—0,5 g lódka razy na dzień, czasami dożylnie 1—3 razy dziennie 2—4 dni z rzędu 0,25 proc. roztworu w izotonicznym roztworze soli kuchennej lub glukozy. Streptocidum rubrum rozpuszcza się o budowie takiej:



Proszek ciemno-czerwony, krystaliczny, rozpuszcza się w 3 częściach wody, w kwasach mineralnych i roztworach zasad. Dużą rozpuszczalność w wodzie warunkuje obecność grupy SO_2H w naftalinowym pierścieniu. Podskórnie stosuje się po 20 mg, 5 proc. roztworu 2—3 razy na dobę, względnie domięśniowo po 20—25 mg, 4 proc. roztworu również 2—3 razy na dobę. Stosowanie jest szczególnie zalecane przy niemności przyjmowania streptocidum rubrum doustnie w tych wszystkich przypadkach, co preparat poprzedni, jak również przy Brucellozie.

Sulfidynum-sulfidyna (synonimy: sulfapyridyna, dagena) ma budowę taką:



Białą względnie białą-żółtą proszek, krystaliczny bez zapachu, słabo rozpuszczalny w wodzie, (1 : 1000) dobrze rozpuszczalny w roztworach żrących zasad.

Rozpuszczalny we wrzącym roztworze wodnym węgla sodowego, nie rozpuszczalny w zimnym. Do wewnątrz podawany po 0,5—1,0 kilka razy na dzień z przerwami 4—6 godzin (do 6,0—7,0 na dobę) doustnie, podskórnie w 1 proc. roztworze po 20 mg, naprzemiennie ze stosowaniem doustnym w ciągu 3 dni, 1 proc. roztwór przyrządza się rozpuszczając 1,0 sulfidyny oraz 3,0 sodu carbonici purissimi w 100 części 2 razy destylowanej wody. Przygotowany roztwór przesyca się i wyjaławia przy $+100^\circ\text{C}$ w ciągu 30 minut. Nie należy roztworów sulfidyny mieszać z innymi roztworami. Preparat stosuje się przy rzeżączce, zapaleniu opon mózgowych i innych zakażeniach. Wprowadzanie dostatecznie dużych dawek likwiduje szybko objawy chorobowe; całkowite jednolite wyleczenie wymaga jeszcze kilku dni. W leczeniu rzeżączki używa się 21—22 g, zaś krupowego zapalenia płuc 21—22 g w ciągu 5—6 dni. Toksyczność sulfidyny jest mniejsza, niż białego streptocidu, z którym stosuje się ją skutecznie przy schorzeniach miejscowych. (D. c. n.)

Z Zakładu Mikrobiologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej

Kierownik: z. Prof. Dr LUDWIK FLECK

LUDWIK FLECK

Przyczynek do techniki aglutynacji rickettsjowej

Contribution à la technique d'agglutination des Rickettsias

(Avec un résumé en français).

Próba aglutynacyjna z zawieszoną rickettsją, zaprojektowana w r. 1917 przez Ottona i Dietricha, a zbadana potem szczególnie przez Krukowskiego (1923), zasługuje na znacznie częstsze niż dotychczasowe stosowanie zarówno dla diagnostyki praktycznej jak i dla prac naukowych. Rozpoznanie jej przeszkadzają jednak pewne techniczne trudności: przede wszystkim trudność uzyskania materiału rickettsyjowego z wazy, wynikająca z konieczności prowadzenia hodowli tych owadów, co jest rzeczą dość zawiłą, zwłaszcza jeśli idzie o wazy zakażone. Trwałość zawiesin rickettsyj w soli fizjologicznej, jak to zazwyczaj praktykuje się, pozostawia także wiele do życzenia: już po trzech tygodniach rickettsje samodzielnie wypadają. Także odczytywanie prób wykonywanych wg. dotychczasowej metody przedstawia pewne trudności.

Otóż przez dłuższy czas używałem następującej metody, która okazała się praktyczną: jako źródło rickettsji prowadzić służyć nie jelita zakażonej wazy, ale płuco myszy, szcze-

plonej przez nos wg. Castanedy, Durand — Sparrow i Girard — Giroud. Virus dostosowany do myszy daje się przy -22°C . przechowywać bardzo długo, co trzy do czterech miesięcy wykonujemy pasaż i z płuca myszy, ginącej zazwyczaj między 3—7 dniem po zakażeniu, robimy przede wszystkim preparat miazny, celem stwierdzenia, czy dostatecznie duży rickettsjal rozwinięto się. Barwie najlepiej wg. Graziana.

Z bogatego w rickettsje płuca (ciężar 0,3—0,5 g) sporządzamy zawiesinę, rozcierając w moździerzyku z 2 cm. piasku moderowanego, podanego przez Craigie'go (Doerr — Jauer, Handbuch der Virusforschung, L. Str. 1111): „O large number of diluting fluids examined, 0,004 M of acid — disodium phosphat buffer, pH 7,2 has been found to be the most suitable”. Rozcierać należy bez piasku, gdyż inaczej powstaje zbyt delikatna miazga tkanek, od której trudno odcentryfugować rickettsje. Rozcieranie centryfuguje 15 minut przy 2.000 obrotów celem usunięcia resztek tkankowych. Płyn z góry bada się mikroskopowo w kierunku