

PATOLOGIA I TERAPIA

STEFAN MARCINKIEWICZ, ZBIGNIEW WOJTATOWICZ

Nowe leki weterynaryjne zawierające sulfonamidy i ich potencjatory rozpuszczalne w wodzie

Z Instytutu Zoohigieny i Profilaktyki w Produkcji Zwierzęcej Wydziału Zootechnicznego SGGW-AR w Warszawie
Z Ośrodka Informacji Naukowej „Polfa” w Warszawie

Wobec wielu zastrzeżeń wysuwanych w ostatnich latach w stosunku do zbyt szerokiego stosowania antybiotyków w leczeniu weterynaryjnym oraz wobec wzrastającego zapotrzebowania na nowe leki przeciwbakteryjne i przeciw pasożytnicze dla zwierząt, obserwuje się na całym świecie powrót do leków weterynaryjnych zawierających sulfonamidy.

W wyniku bardzo intensywnych prac prowadzonych w wielu ośrodkach naukowych na świecie odkryto nowe sulfonamidy, które w znacznym stopniu pozwoliły na rozwiązanie jednego z najważniejszych problemów sulfonamidoterapii, a mianowicie otrzymywanie pożądaných efektów leczniczych przy użyciu małych dawek leku, nie powodujących ubocznego działania.

Rozwiązanie tego problemu stało się również możliwe na innej drodze, która została odkryta po stwierdzeniu, że bardzo dobre wyniki lecznicze otrzymuje się przy stosowaniu mieszanin sulfonamidów z niektórymi pochodnymi 2,4-dwuaminopirymidynu, a zwłaszcza pirymetaminy, diawerydyny i trimetoprimu. Z tego względu pochodne te zostały nazwane „potencjatorami sulfonamidów”. Efekt synergistyczny występujący przy stosowaniu sulfonamidów wraz z ich potencjatorami wynika z tego, że potencjatory są inhibitorami jednego z enzymów (reduktazy kwasu dwuhydrofoliowego) niezbędnych dla biosyntezy kwasów nukleinowych w komórkach bakteryjnych. Przy stosowaniu mieszanin sulfonamidów z potencjatorami ulegają przerwaniu dwa ogniwa łańcucha reakcji prowadzącego do tworzenia się kwasów nukleinowych, ponieważ sulfonamid hamują reakcję tworzenia się kwasu foliowego, który w organizmach bakteryjnych ulega redukcji do kwasu dwuhydrofoliowego. Z tego powodu przy stosowaniu mieszanin sulfonamidów z ich potencjatorami występuje wyraźny efekt synergistyczny, który został wykorzystany w praktyce do osiągnięcia bardzo dobrych efektów przeciwbakteryjnych przy użyciu sulfonamidów w dawkach znacznie niższych od dawek stosowanych przed wynalezieniem potencjatorów. Spektrum przeciwbakteryjne leków sulfonamidowych zawierających potencjatory jest znacznie szersze od spektrum samych sulfonamidów, ponieważ potencjatory również wykazują wysoką aktywność przeciwbakteryjną.

Bardzo dobre wyniki lecznicze obserwowane po zastosowaniu mieszanin trimetoprimu (1, 2, 3, 4, 5) albo diawerydyny (6) z sulfonamidami zachęciły przemysł farmaceutyczny, zarówno w Polsce jak i za granicą, do poszukiwań nowych leków zawierających te mieszaniny. Intensywne badania prowadzone w laboratoriach wyznalców trimetoprimu i diawerydyny (Wellcome Foundation) doprowadziły do opracowania szeregu nowych, bardzo cennych leków, takich jak Trivetrim i Tribriksen (7), zawierających trimetoprim w połączeniu z sulfadoksyną i sulfadiazyną oraz Darvisul składający się z diawerydyny i sulfochinoksaliny. Firma Hoechst produkuje lek pod nazwą Borgal, zawierający trimetoprim i sulfadoksynę. W Grodziskich Zakładach Farmaceutycznych „Polfa” opracowano na początku lat 70 lek od nazwą Trimerazin, w skład którego wchodzi trimetoprim i sulfamerazyna. Węgierska firma Egipt produkuje lek pod nazwą Sulfotin zawierający sulfachloropirydazynę potencjonowaną trimetoprimem oraz lek pod nazwą Sumetrolin zawierający trimetoprim i sulfametoksazol. Mieszaniny sulfonamidów z pirymetaminą znalazły zastosowanie w niektórych lekach kokcydiostatycznych, jednakże ten potencjator nie jest szeroko stosowany w lekach sulfonamidowych ze względu na stosunkowo wysoką toksyczność. Niedawno ukazały się za granicą nowe leki sulfonamidowe zawierające dwa sulfonamidy i trimetoprim.

Wada wszystkich tych leków jest to, że mogą one być stosowane tylko w postaci tabletek lub proszków dodawanych do pasz stałych albo w postaci płynów do iniekcji specjalnie przygotowanych, ponieważ potencjatory sulfonamidów są nierozpuszczalne w wodzie. Z tego względu firma Wellcome Foundation opracowała specjalne preparaty, które mogą być podawane w postaci zawiesin wodnych. Zawiesiny te jednakże szybko ulegają sedymentacji, zwłaszcza gdy woda do picia używana do przyrządzenia tych zawiesin zawiera elektrolity takie jak: sole mineralne, sole witamin itp. Stosowanie nowych leków sulfonamidowych w postaci dodatków do pasz stałych jest w praktyce bardzo uciążliwe ze względu na trudności związane z otrzymywaniem homogennych mieszanin leków z paszą.

Inną wadą dotychczas stosowanych leków zawierających sulfonamidy i ich potencjatory jest

to, że powodują one gwałtowny wzrost zapotrzebowania zwierząt, zwłaszcza drobiu, cieląt i prosiąt, na witaminę K (6). Jest to prawdopodobnie skutkiem tego, że sulfonamidy i ich potencjatory niszczą drobnoustroje syntetyzujące witaminę K w przewodzie pokarmowym zwierząt. Z tego względu producenci nowych leków sulfonamidowych (6) zalecają stosowanie ich łącznie z dużymi dawkami witaminy K. W praktyce nie jest to sprawą łatwą, ponieważ obecnie stosowana w lecznictwie weterynaryjnym rozpuszczalna w wodzie postać tej witaminy, a mianowicie sól sodowa kwasu 2-metylo-1,4-dwuokso-1, 2, 3, 4-czterowodoronaftaleno-2-sulfonowego (produkowana w Polsce pod nazwą Kawitan) jest substancją bardzo nietrwałą, która po rozpuszczeniu w wodzie do picia ulega szybkiemu rozkładowi.

W celu rozwiązania powyższych problemów w Instytucie Zoohigieny i Profilaktyki w Produkcji Zwierzęcej Wydziału Zootechnicznego SGGW-AR w Warszawie opracowano syntezę nowych postaci witaminy K, które są solami trimetoprimu lub diawerydyny z kwasem 2-metylo-1, 4-dwuokso-1, 2, 3, 4-czterowodoronaftaleno-2-sulfonowym. Nowe związki chemiczne mają aktywność witaminy K równą aktywności Kawitanu oraz potęgują aktywność przeciwbakteryjną sulfonamidów w takim samym stopniu jak trimetoprim lub diawerydyna. Nowe związki są rozpuszczalne w wodzie, przy czym ich roztwory w wodzie do picia są znacznie trwalsze od roztworów Kawitanu. Z powyższych względów zastosowanie nowych związków razem z sulfonamidami pozwala na rozwiązanie dwóch problemów, a mianowicie problemu otrzymania leków sulfonamidowych zawierających potencjatory i rozpuszczalnych w wodzie oraz problemu podawania witaminy K zwierzętom otrzymującym takie leki.

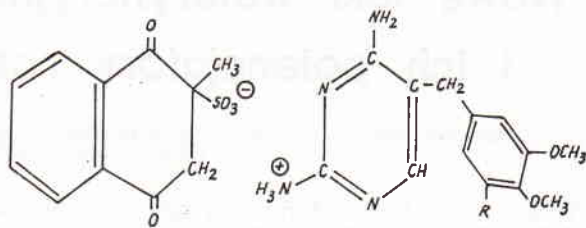
Nowe postacie witaminy K są ciałami stałymi, krystalicznymi, białymi, bez zapachu, o gorzkawym smaku. Sól trimetoprimu ma temperaturę topnienia 161–162°C (z rozkładem), a sól diawerydyny 147°C (z rozkładem). Metoda syntezy tych połączeń została opisana w Patencie PRL nr 188727 udzielonym SGGW — AR w 1977 r. (9). Struktura chemiczna nowych związków została ustalona na podstawie analizy ich widm w nadfiolecie i w podczerwieni, analizy elementarnej, jak również badania ich rozpuszczalności w wodzie zawierającej różne stężenia jonu kwasu 2-metylo-1,4-dwuokso-1,2,3,4-czterowodoronaftaleno-2-sulfonowego (10).

Nowe związki przechowywane w zamkniętych puszkach metalowych nie wykazywały żadnych zmian po upływie jednego roku. Ich rozpuszczalność w wodzie wynosi 2,7 g w litrze wody destylowanej w temperaturze 20°C w przypadku soli trimetoprimu i 3,4 g w litrze wody destylowanej w tej samej temperaturze w przypadku soli diawerydyny. Roztwory wodne nowych związków są trwałe w ciągu 3 dni w temperaturze 20°C pod warunkiem, że w tym czasie są one chronione przed silnym nasłonecznieniem. Po dłuższym przechowywaniu roztwory stają się żółte, ale aktywność witaminy K i aktywność potęgowania działania przeciwbakteryjnego sulfonamidów pozostaje niezmieniona w okresie około jednego tygodnia.

Zarówno *in substantia* jak i w roztworach wodnych nowe związki są bardziej stabilne od Kawitanu, który zawiera ten sam anion. Tłumaczy się to tym, że

kationy trimetoprimu i diawerydyny wywierają działanie stabilizujące na ten anion prawdopodobnie w wyniku tworzenia się wiązań wodorowych między kationem i anionem.

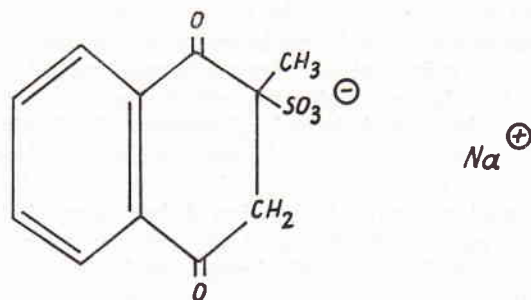
Strukturę chemiczną nowych związków przedstawiają następujące wzory:



Anion kwasu 2-metylo-1,4-dwuokso-1,2,3,4-czterowodoronaftaleno-2-sulfonowego (witamina K)

Kation trimetoprimu (gdy R = OCH₃) lub diawerydyny (gdy R = H).

Aktywność biologiczna nowych związków staje się łatwo zrozumiała po porównaniu ich wzorów strukturalnych ze wzorem Kawitanu, w którym występuje ten sam anion:



Wzór strukturalny Kawitanu

Ze struktury nowych związków oraz faktu, że w roztworach wodnych są one całkowicie zdysocjowane bezspornie wynika, że efekty biologiczne doustnego ich podawania zwierzętom, jak również wszelkie efekty uboczne i aktywność mikrobiologiczna muszą być takie same jak efekty podawania mieszanin Kawitanu z trimetoprimem lub diawerydyną. Jediną różnicę pomiędzy podawaniem nowego związku i podawaniem mieszaniny Kawitanu z trimetoprimem lub diawerydyną jest to, że nowy związek może być podawany w postaci stabilnego, klarownego roztworu w wodzie, podczas gdy wszystkie dotychczas stosowane preparaty zawierające trimetoprim lub diawerydynę mogły być podawane tylko w postaci heterogennych mieszanin lub specjalnie spreparowanych płynów do iniekcji. Z tego względu wszystkie wyniki badań aktywności terapeutycznej, toksyczności, spektrum przeciwbakteryjnego itp. prowadzone przez innych autorów dla trimetoprimu (11) i diawerydyny (6) odnoszą się również do nowych związków.

Główna zaleta nowych związków, wynikająca z rozpuszczalności i stabilności ich roztworów wodnych, może być wykorzystana w opracowaniach nowych leków lub premiksów leczniczych zawierających rozpuszczalne w wodzie sulfonamidy i ich potencjatory, jak również witaminy, sole mineralne itd. Zaleta tego rodzaju premiksów w porównaniu z premiksami otrzymywanymi przez zmieszanie substancji nierozpuszczalnych w wodzie polega na tym, że w przypadku premiksów rozpuszczalnych zostaje wyeliminowa-

ny trudny problem wynikający z konieczności otrzymywania homogennych mieszanek paszowych (12). Inną zaletą leków rozpuszczalnych w wodzie jest to, że w wielu przypadkach chore lub bardzo młode zwierzęta, a zwłaszcza drób, niechętnie przyjmują paszę stałą, natomiast wykazują wzmożone pragnienie, co ułatwia podawanie im leków, ponieważ mogą one być rozpuszczalne w wodzie do picia.

Pierwszym lekiem weterynaryjnym zawierającym nową pochodną trimetoprimu jest polski preparat Kosulwit, obecnie produkowany na skalę doświadczalną w Grodzkich Zakładach Farmaceutycznych „Polfa”, o następującym składzie:

| | |
|---|---------|
| sól sodowa sulfametazyny | 0,400 g |
| sól trimetoprimu z kwasem 2-metylo-1,4-dwuokso-1,2,3,4-czterowodorcnaftaleno-2-sulfonowym | 0,150 g |
| witamina A | 0,004 g |
| laktoza | 0,446 g |

Rozpuszczalność Kosulwitu w wodzie wynosi 5 g w litrze. Stabilność *in substantia* wynosi co najmniej 6 miesięcy, a roztwory wodne są stabilne w ciągu co najmniej 3 dni.

Wyniki oznaczeń toksyczności Kosulwitu prowadzonych w Instytucie Nauk Fizjologicznych Wydziału Weterynaryjnego AR w Lublinie wykazały, że nie przewyższa ona toksyczności składników. LD₅₀ dla myszy wynosi 4.800 mg/kg ciężaru ciała, a dla szczurów ponad 8.000 mg/kg (LD₅₀ dla myszy samej sulfametazyny wynosi 1.600 mg/kg ciężaru ciała, a LD₅₀ soli kwasu 2-metylo-1,4-dwuokso-1,2,3,4-czterowodorcnaftaleno-2-sulfonowego z trimetoprimem — 5.800 mg/kg).

W powyższych badaniach Kosulwit podawany dostnie w ciągu 6 tygodni nie wykazywał niekorzystnego wpływu na ciężar ciała szczurów. Nie obserwowano również ujemnego wpływu podawanego preparatu na badane wskaźniki hematologiczne i enzymatyczne (wartość liczbową leukocytów, erytrocytów, hemoglobina, aktywność AspAT i AlAT).

Oznaczanie poziomów trimetoprimu i sulfametazyny we krwi psów po podaniu Kosulwitu w powyższych badaniach wykazało prawidłową dostępność biologiczną obu składników czynnych nowego leku.

Badania właściwości fizyko-chemicznych Kosulwitu wykazały, że roztwory wodne otrzymane przez rozpuszczanie 5 g leku w litrze wody są stabilne w ciągu 3 dni. W tym czasie nie obserwuje się wytrącania osadu z roztworu, a widmo roztworu w nadfiolecie nie wykazuje żadnych zmian.

W pracach prowadzonych w SGGW—AR w Warszawie stwierdzono, że podawanie Kosulwitu kurczętom w dawkach 3 g na litr wody do picia w ciągu 20 dni nie spowodowało statystycznie znamiennych zmian w poziomie witaminy K u tych kurcząt. W tych samych doświadczeniach podawanie samej tylko soli sodowej sulfametazyny w ilościach równych zawartości tego sulfonamidu w podawanym kurczętom Kosulwicie wywołało statystycznie znamienne wydłużenie czasu protrombinowego po 6 dniach doświadczenia i wyraźne objawy niedoboru witaminy K (krwawe wybroczyny) po 17 dniach.

Wyniki tego doświadczenia dowodzą, że Kosulwit, w odróżnieniu od innych leków sulfonamidowych, nie powoduje zwiększenia zapotrzebowania drobiu na witaminę K.

W powyższych pracach stwierdzono również, że Kosulwit nie powoduje obniżenia przyrostów ciężaru ciała kurcząt, podczas gdy podawanie samej tylko soli sodowej sulfametazyny powoduje statystycznie znamienne zmniejszenie się tych przyrostów.

Wyniki badań aktywności kokcydiostatycznej Kosulwitu, prowadzonych w Instytucie Chorób Zakaźnych i Inwazyjnych Wydziału Weterynaryjnego AR we Wrocławiu wykazały, że nowy lek, podawany w dawce 1 g na litr wody do picia w ciągu 6 dni, jest preparatem wysoce skutecznym w leczeniu kokcydiozy, zwłaszcza kokcydiozy jelit ślepych wywołanej przez *Eimeria tenella*.

Bardzo dobre wyniki terapeutyczne po podaniu Kosulwitu w dawkach 1 g na litr wody do picia otrzymano również w przypadku leczenia pasterelozy u gęsi w doświadczeniach prowadzonych przez Zjednoczenie Produkcji Drobiarskiej „Poldrob”.

Szczegóły badań farmakologicznych i badań nad aktywnością kokcydiostatyczną i przeciwbakteryjną Kosulwitu, jak również szczegóły badań prowadzonych w celu wyjaśnienia struktury chemicznej i właściwości fizyko-chemicznych nowych pochodnych trimetoprimu i diawerydyny będą przedmiotem odrębnych publikacji.

Należy podkreślić, że Kosulwit jest tylko pierwszą próbą wykorzystania nowych pochodnych trimetoprimu i diawerydyny w leczeniu różnych schorzeń u różnych gatunków zwierząt. W dalszych pracach nad nowymi lekami i premiksami leczniczymi zawierającymi te pochodne celowe będzie przebadanie efektu zapobiegawczego i leczniczego skojarzeń nowych pochodnych z różnymi sulfonamidami w leczeniu tych chorób bakteryjnych, które były dotychczas leczone za pomocą nierozpuszczalnych w wodzie preparatów zawierających sulfonamidy i ich potencjatory (13, 15, 16, 17). Do takich schorzeń należą: choroba obrzękowa prosiąt, schorzenia biegunkowe na tle *E. coli* u cieląt, choroby bakteryjne układu oddechowego i moczopłciowego oraz przewodu pokarmowego u różnych gatunków zwierząt i zapalenia gruczołu mlekowego u krów i owiec. Zbadanie możliwości zastosowania nowych pochodnych trimetoprimu i diawerydyny jako chemioterapeutyków dodawanych do preparatów mlekozastępczych również wydaje się celowym.

Piśmiennictwo

- Barnett M., Bushby S. R. M.: Vet. Rec. 87, 43, 1970.
- Bloender W.: Chemotherapy 14, 44, 1969.
- Bushby S. R. M., Barnett M.: Proc. 5 Int. Congr. Chemotherapy, Wiedeń, 1967.
- Doros W.: Terapia i Leki 23, 156, 1973.
- Bushby S. R. M., Hitchings G. H.: Brit. J. Pharm. Chemother. 33, 71, 1968.
- Darvisul. Techn. Inf. Poland, Wellcome Res. Lab. Anglia, Herts, HP4 2QE.
- Trivetin and Tribissen. Wellcome Vet. Div. Anglia, Herts, HP4, 2QE.
- Marcinkiewicz S., Ryńca J., Wojtatowicz Z.: Nowości Weterynarii 8, 301, 1978.
- Marcinkiewicz S., Osowska D., Ryńca J.: Patent PRL nr 188727.
- Marcinkiewicz S.: Synthesis of new compounds of 2-methyl-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-sulphonic acid with 2,4-diaminopyrimidine derivatives (przygot. do druku).
- Giebel O., Wachnik Z.: Nowości Weterynarii 5, 245, 1975.
- Harenza T., Tyłzanowski J., Marcinkiewicz S.: Mat. symp. nauk. Pasze lecznicze. Warszawa, 1976.
- Fryc J.: Nowości Weterynarii 7, 319, 1977.
- Marcinkiewicz S., Wojtatowicz Z.: Biul. VI Zjazdu PTNW, Wrocław 1978, t. 2, s. 326.
- Doros W., Giełko G.: Mat. Symp. Chemoterapia zakażeń układu moczowego. PZWL, 1971, s. 138.
- Wojtatowicz Z.: Przemysł Chemiczny 7, 353, 1977.
- Wojtatowicz Z.: Mat. III Symp. Drobiarskiego, B.W. Chemia, 1976, s. 133.

Adres autora: doc. dr hab. Stefan Marcinkiewicz, ul. Waszyngtona 2 b m 42, 03-910 Warszawa.

Марцинкевич С., Войтатович З. — Новые ветеринарные препараты, содержащие сульфонамиды, а также их потенциаторы в виде растворимых в воде соединений с витамином К.

В статье описываются новые синтетические формы витамина К, оказывающие одновременно синергический эффект в сочетаниях с сульфонамидами.

Новые формы витамина К — это соли 2-метил-1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-нафталино-2-сульфоновой кислоты с триметопримом или диаверидином. Преимуществом этих новых соединений в сравнении с одним триметопримом и диаверидином есть факт, что они растворимы в воде в достаточной степени для приготовления растворов с концентрацией, позволяющей на применение лечебных доз в питьевой воде для животных в то время, когда известные препараты, содержащие триметоприм или диаверидин, можно применять только с кормом в виде взвесей или специально приготовленных жидкостей для инъекций.

В водных растворах новые соединения вполне диссоциируют до аниона витамина К и катиона триметоприма или диаверидина. Новые соединения использовались для получения нового ветеринарного препарата под названием Косульвит, который содержит натриевую соль сульфаметазина, витамин К, триметоприм, витамин А и лактозу.

Благодаря применению нового соединения триметоприма с витамином К этот препарат растворим в воде. Косульвит оказывает высокую эффективность при лечении кокцидиоза домашней птицы и пастереллеза гусей. Работы над более широким применением новых соединений в профилактике и лечении других болезней у различных видов животных продолжаются.

Marcinkiewicz S., Wojtatowicz Z. — **New veterinary drugs containing sulphonamides and their potentiation agents soluble in water.**

New synthetic forms of vitamin K having a synergistic effect in combinations with sulphonamides are described. They are salts of 2-methyl-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-sulphonic acid with trimethoprim or diaveridine. The advantage of the new compounds over free trimethoprim and diaveridine is their solubility in water, and they by administered to animals in therapeutic doses with drinking water, whereas the known drugs containing trimethoprim or diaveridine can be administered only with feeds, in the form of suspensions or in the form of specially prepared injection liquids. In aqueous solutions the new compounds are completely dissociated to the vitamin K anions and the trimethoprim or diaveridine cations.

The new compounds have been used in a new veterinary drug called Kosulvit which contains sodium salt of sulphamethazine, vitamin K, trimethoprim, vitamin A and lactose. The new drug is water soluble due to the use of the new compound of trimethoprim with vitamin K. Kosulvit has shown a high efficiency in treatment of coccidiosis in poultry and pasteurellosis in geese. Studies on a wider utilization of the new compounds in prophylaxis and treatment of other diseases in various species of animals are in progress.

JERZY MAZURCZAK, GRZEGORZ RUSSAK, BARBARA OWCZARCYK

Wpływ jonizacji powietrza na przebieg procesu chorobowego

Z Instytutu Zoohigieny i Profilaktyki w Produkcji Zwierzęcej
Wydziału Zootechnicznego SGGW-AR w Warszawie

Coraz większe rozczarowanie, jakie budzi chemioterapia stosowana w przypadku szeregu chorzeń systemowych, stało się w ostatnim dziesięcioleciu jedną z przyczyn zainteresowania się wielu ośrodków naukowych wpływem jonizacji powietrza na przebieg różnych zespołów chorobowych. Nie jest to zupełnie nowy kierunek profilaktyczny i leczniczy, bowiem już u Hipokratesa można spotkać termin „aeroterapia”, określający zabiegi, polegające na umieszczeniu chorych w „czystym” powietrzu (cyt. 16). W Polsce badania były rozpoczynane w latach 1920—1930 pod kierunkiem prof. R. Wojtusiaka.

Dotychczasowy postęp badań nad jonizacją powietrza rozwijał się równolegle z doskonaleniem aparatów umożliwiających uzyskanie kontrolowanej ilości i jakości jonów. Generatory aerojonów dzielone są na grupy w zależności od metody przyjętej do wytwarzania jonów:

- 1) jonizatory wysokonapięciowe (kolcowe, niciowe),
- 2) hydroaerojonizatory,
- 3) jonizatory izotopowe,
- 4) termojonizatory,
- 5) jonizatory oparte na zasadzie działania promieni UV.

Zależnie od rozwiązań technicznych można uzyskać duże, dochodzące do 10^8 — $10^{12}/\text{cm}^3$, stężenie lekkich aerojonów.

Istnieje znaczna liczba doniesień, wskazujących na zależność szeregu chorób układu oddechowego, ich przebiegu, jak również fizjologicznej czynności płuc (w większym stopniu niż innych narządów) od stopnia jonizacji powietrza (5). Bardziej wnikliwe prace informują, że lekkie aerojony o ładunku ujemnym (LAJ⁻) wprowadzają w bardziej intensywny ruch kosmki nabłonkowe, natomiast lekkie aerojony dodatnie (LAJ⁺) takiego efektu nie powodują. Korzystny efekt działania LAJ⁻ dotyczy także flory bakteryjnej, znajdującej się w drogach oddechowych (8).

W doświadczalnej terapii stanów alergicznych i nieżytych dróg oddechowych u ludzi również opisano pozytywne efekty stosowania LAJ⁻. W badaniach tych chorego umieszczano w odległości 30—40 cm od jonizatora, wytwarzającego 7 — $8 \times 10^5/\text{cm}^3$ LAJ⁻ dwa razy dziennie. Seanse trwały pół godziny. Postępowanie to dawało wysoki odsetek wyleczeń. Krueger (8) podaje także wyniki profilaktycznego stosowania jonizacji w okresie epidemii grypy. Na podstawie wieloletnich obserwacji przesądza o korzystnych efektach takiego postępowania.