

Dr. PATOČKA - Dr. MÁLEK

NOVÁ ÚČINNÁ CHEMOTHERAPEUTIKA

Zvláštní otisk
z „ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH“
80 : 149, 1941



V PRAZE 1941

NÁKLADEM VLASTNÍM. - TISKEM DR. ED. GRÉGRA A SYNA V PRAZE.

Nová účinná chemotherapeutika.

Dr. PATOČKA-Dr. MÁLEK.

Jestliže bakteriolog se odhadlá publikovati řadu experimentů, v níž zkoušel účinek novějších chemotherapeutik *in vivo*, je to proto, že chce podpořiti chvályhodnou snahu po ustavičném stupňování léčebných výsledků nově synthetisovanými preparáty, a co je neméně důležité — zvýšiti tendenci po odstranění nikoliv zcela nepatrného risika této léčby. Nemá smyslu zde vypočítávati ani preparáty, jež jsou dnes v běžném užívání, nechceme se také pokoušeti o jakékoliv souborné hodnocení ať už výsledků experimentálních nebo klinických, a konečně nemáme na mysli pustiti se do podrobného výkladu o tom, co mikrobiologa vlastně nejvíce zajímá, jaký je totiž modus účinku chemotherapeutik. Všechny tyto otázky se staly předmětem až nepřehledně četných pojednání literatury světové, a i u nás jim byla věnována řada velmi hodnotných prací, jichž největší komplex lze nalézti ve zvláštním čísle »Časopisu lékařů českých«.

Úvodem k vlastním pokusům chceme jen několika slovy letmo probrati novější údaje, daleko více mikrobiologa nežli klinika zajímající, které ukazují, jak široké therapeutické pole se pokoušejí badatelé již experimentálně zvládnouti. Nemáme dojem, že by praktická zkušenost na člověku šla stejně rychle s experimentem na zvířeti. Jelikož však celá naše práce sleduje z kraje uvedený cíl, snad jí zvýšíme zájem a povzbudíme k následování.

Sulfonamidy, objevenými Domagkem a jeho spolupracovníky (Mietsch a Klarer), počíná nesporně

nová doba chemotherapeutických úspěchů při léčení bakteriálních infekcí, prozatím převážně omezených na několik skupin pyogenní až septická onemocnění vyvolávajících koků, při čemž daleko nejlepší efekty byly dosaženy při léčbě onemocnění streptokokových. Často velmi dobře působí i u onemocnění pneumokokových (Sulfapyridin). Nesporný účinek, ač daleko ne tak pronikavý, lze pozorovati u chorob vyvolaných stafylokokem. Značně omezenější účinek mají chemotherapeutika na koky gramnegativní. Nepochybný je příznivý vliv u gonorrhely, ale jakousi překážkou je relativní toxicita právě na tuto infekci účinných preparátů. Nadějně výsledky i u nás jsou popisovány při cerebrospinální meningitidě a zejména při meningokokové sepsi (Kučerová). Určité minus všech dosud používaných sulfonamidů spočívá v tom, že jejich účinek i mezi streptokoky (a choroby těmito vyvolané platí za absolutní indikaci chemoterapie) je maximální pouze u infekcí zárodky vysoce virulentními a obligátně pathogenními, což znamená, že je možno spoléhati na dobrý efekt pouze u chorob vyvolaných β -hemolytickým streptokokem pyogenním z A skupiny podle Lancefieldové. Streptokokové infekce protrahovaného charakteru, vyvolané zárodky méně virulentními, na příklad ostatními skupinami β -hemolytických pyogenních streptokoků, jsou ovlivňovány zřetelně méně. Enterokoky, pokud vyvolávají akutní hnisavé infekce (cystitidy, cholecystitidy), mohou býti již jen příležitostně zasaženy účinkem chemotherapeutika. Jestliže však nastává mezi organismem a virulencí streptokoka určitý vyrovnaný poměr, čímž infekce se stává mitigovanou, ale při tom eminentně plíživého a těžko hojivého charakteru, klesá naděje na příznivý účinek kteréhokoliv z dosud používaných chemotherapeutik na minimum. Tak na př. u strepto-

koků, jichž hnisavé schopnosti vlastně ani neznáme (*strepotococcus α salivarius*) a jimi vyvolaných onemocnění (Endocarditis lenta), klesá pravděpodobně na nulu. Na této zvláštní elektivitě v citlivosti na chemotherapeutický účin u různých druhů streptokoků v rámci téhož ordo se nedá nic změnit, a pokud zatím můžeme souditi, je tato citlivost, eventuelně necitlivost do značné míry druhovou mikrobielní vlastností. Při tom naprosto uznáváme názor, u nás po prvé uplatňovaný Švejcarem, že při therapeutickém úspěchu nerozhoduje pouze druh mikroba, nýbrž také klinická forma, případně i lokalisace onemocnění.

Velmi zajímavé jsou pokusy o chemotherapeutickém účinku Ulironu C a Mesudinu na experimentální infekci anaeroby u myší, zejména na zvířecí maligní oedem. Kultura anaerobů s mucinem byla aplikována intramuskulárně, chemotherapeutika podána hodinu až 8 hodin po infekci. V jiné řadě pokusů byla dávána chemotherapeutika per os a celkový efekt i zde byl lepší, než při terapii polyvalentním anaerobním serem. O něco menší účinek chemotherapeutik na tutéž infekci se objevil, bylo-li použito jako experimentálního zvířete morčete. Účinek seroterapie anaerobních infekcí byl chemoterapií mnohonásobně potencován. Slabší účinek než u zvířecího maligního oedemu bylo lze prokázati po infekci bacilem Fränkel-Welchovým, při čemž monovalentní anti-perfringens serum bylo zřetelně hodnotnější. Ještě menší, ale stále ještě dosti patrný výsledek, byl zaznamenán u infekcí Novyho bacilem maligního oedemu a bac. histolytikem. Za zaznamenání stojí, že proti doposud běžně uváděným názorům je právě účinek Mesudinu a Ulironu C na anaeroby dobré patrný i in vitro, a to ve zřetelné inhibici vzrůstu uvedených mikrobů na krevních plotnách

za anaerobních podmínek při koncentraci chemotherapeutik 1:20.000 až 1:25.000.

U infekcí vyvolaných gramnegativními bakteriami našli Cooper, Gros a Levis účinek při experimentální peritonitidě, vyvolané intraperitoneální cestou bakteriem coli a proteem. Naproti tomu žádny výsledek nebyl zaznamenán u experimentálních infekcí pyocyanových. Sotva znatelný účinek chemotherapeutik, jevící se hlavně ve zkrácení choroby a stoupení opsoninového indexu, byl prokázán při umělých infekcích brucellou Bangovou a Melitensis. K posledním efektům máme velmi kritické stanovisko, neboť víme dobře, jak velmi neurčitý, klinicky často nepozorovatelný, je průběh Bangovy infekce u morčete. K vůli úplnosti podotýkáme hned na tomto místě, že u lidské infekce byly zaznamenány výsledky příznivější. Beznadějný je zatím průběh pokusů o účinnosti chemotherapeutik na experimentální infekce bakteriemi tyfovými a paratyfovými.

Schütze a Girard popisují jakési stopy chemotherapeutického efektu s infekcí bac. morovým. Cruikshank, May a Buck popsal jako první úspěch chemotherapeutik u experimentální infekce anthraxové, který se rovnal úspěchu dosaženému dobrým serem.

Tím ještě zdaleka není vyčerpána kapitola chemotherapeutického úspěchu těchto preparátů. Levaditi se spolupracovníky s úspěchem ovlivňoval chemotherapeutický průběh experimentálního herpesu, infekce chřipkovým virem, slintavkou a kulhavkou. Pokusy s chřipkou jsme sami několikrát opakovali s různými preparáty a s různými kmeny chřipkového viru s výsledkem absolutně negativním. Není ovšem vyloučeno, že by chemotherapeutika mohla příznivě působiti na druhotné bakterielní komplikace virových chorob, jak je tomu zejména u chřipky a pak ovšem by jakýsi

efekt na člověku mohl být pozorován. Celkem se však zdá, že čisté virové infekce s výjimkou snad lymfogranuloma inguinale, nebudou hned tak nadějným objektem příznivého chemotherapeutického účinku.

Konečně Levaditi a jeho spolupracovníci ve velmi zajímavé práci mohli prokázati, že chemotherapeutika nejrůznějšího složení působí nejenom na infekci vyvolanou živými bakteriemi, nýbrž i na experimentální onemocnění, vyvolaná endotoxinem nejrůznějších mikrobů. Tak zejména mohli chrániti myšky proti úmrtí vyvolanému endotoxinem gonokoka, meningokoka, bacila dysenterického a salmonell. Tento efekt antiendotoxický je tím zajímavější, že u salmonell a bacilů dysenterických jest účinek sulfonamidů proti infekci, vyvolané živým mikrobem, prakticky roven nule. Na exotoxiny neboli pravé toxiny mikrobielní v řadě podobných pokusů tytéž látky nepůsobí. Antiendotoxické působení je vyvoláváno pouze při preventivním podání chemotherapeutika a netrvá dlouho; jeho modus působení je asi také zcela jiný nežli při infekci vyvolané živým mikrobem.

Podstata účinku chemotherapeutik zůstane, jak se zdá, ještě dlouho záhadou. Z řady prvých prací bylo patrnó, že rozhodně nelze mluviti u chemotherapeutik o účinku antiseptickém. Byli to pravděpodobně autoři američtí, kteří za použití zvláštní pokusné techniky a u některých velmi citlivých mikrobů, jako je gonokok a meningokok, mohli prokázati, že jakýsi účinek in vitro, spočívající v degenerativních stigmatech a v lehké zábraně vzrůstu, byl patrný. Později se totéž, ovšem za okolností zcela zvláštních, podařilo prokázati i prokoky grampositivní, zejména pneumokoky a streptokoky. Inhibice je patrná při přidání těchto látek do krevního agaru, nebo citrátové krve naočkované mikroby, je nepřímo závislá na počtu naočkova-

ných bakterií a přímo úměrná kvantu chemotherapeutika a době, po kterou chemotherapeutikum působí *in vitro*. že jde o přímé zasažení koků a z nich vyplývající degeneraci, lze usuzovat z té okolnosti, že se alterace bakterií v postupných pasážích stále stupňuje. Tak na př. koky chované *in vitro* v prodlouženém kontaktu se sulfonamidy, při druhém nebo třetím přeočkování již na obvyklých půdách náhle ztrácejí vzniku schopnost. Jinou zajímavou okolností je, že inhibiční účinek sulfonamidů na koky *in vitro*, který je v obvyklém kultivačním prostředí roven nule, se stane ihned patrným, je-li použito jako media defibrinované nebo cítrátové krve. O tom, že vysoko virulentní zárodky lze ovlivňovat chemotherapeutiky daleko lépe nežli zárodky málo virulentní, byla již učiněna zmínka. Platí to i pro pokusy *in vitro*. Zcela zvláštní kapitolou je účinek Mesudinu a jemu podobných látek na zárodky anaerobní, kde inhibiční vliv chemotherapeutik na Zeisslerově nebo Fortnerově půdě je naprosto mimo jakoukoliv pochybnost.

Při účinku chemotherapeutik nejde o úplný zánik mikrobů, na něž se působí (na rozdíl od desinfekce), nýbrž pouze o jich částečné poškození, takže nedochází k jejich dostatečnému rychlému pomnožení a k produkcii látek, jimiž by mohly vzdorovat účinku fagocytů a extracelulárních protilátek. Ohromnou výhodou všech chemotherapeutik proti běžným antiseptikům je četnými pokusy *in vitro* a v tkáňových kulturách nesporně prokázaná okolnost, že při svém inhibičním účinku na mikroby, který je ovšem mnohem menší nežli u běžných antiseptik, ani ve velmi značných koncentracích nepoškozují fagocytární činnosti leukocytů a vůbec se nedotýkají ani v nejmenším vzniku významných vitálních projevů živé a množící se tkáně. Domagáme se spolupracovníci, jak se zdá, hlavně hledají těžiště účinků moderních chemotherapeutik v této

akci, blízké činnosti desinfekční, i když jsou si vědomi, že to nestáčí k plně uspokojivému výkladu.

Právě opačný pól je zastoupen Levaditim a jeho spolupracovníky, kteří, i když uznávají důležitost účinku paraaminofenylsulfamidu, odštěpeného z některých chemotherapeutik na mikroby *in vitro*, přece jen pokládají tento zjev za vedlejší a výjimečný, a podpírají velmi obratnými pokusy svou theorii, podle níž sulfamidy a látky jim podobné *in vivo* působí na pathogenní zárodky pouze prostřednictvím živého organismu. To se děje způsobem, který je ve své podstatě neznámý, ale jehož konečným účinkem je taková změna vnitřního prostředí, že dojde k zábraně tvorby pouzder, jež jsou nezbytnou podmínkou virulence každého zárodku, při čemž konečným výsledkem je kompletní fagocytosa infikujícího mikroba. Levaditi ovšem (pravděpodobně převzato podle Bailovy koncepce) předpokládá pouzdro jako nutnou podmínu virulence bakteriální. Opouzdřené mikroby podle něho nejsou schopny být dostatečně rychle fagocytovány, následkem toho zaplavují organismus. I když tento fakt není pro všecky mikroby dostatečně prokázán, je jistě na Levaditiho koncepci velmi mnoho pravděpodobného a zejména ta okolnost, že pneumokoky, tak zv. vitalisované, t. j. vzaté z živého organismu s mohutným pouzdem (na př. z peritoneálního exsudátu), nepodléhají účinku chemotherapeutik, ji prokazuje. K vůli úplnosti a jako přechodný mezi oběma, je možno citovati názor Hammerschmidtův, který neklade důraz tak značně na fagocytosu, jako spíše na to, že pod účinkem chemotherapeutika vytvoří organismus kolem infikujících zárodků neprostupný val, při čemž sekrecí antiagresivních substancí zabraňuje rozšíření se infekce do organismu. Zdá se, že v nejnovější době dochází k jakémusi vyrovnaní všech těchto názorových skupin, a to v tom smyslu, že k přímému

účinku chemotherapeutika, nebo lépe řečeno, humorálního prostředí modifikovaného chemotherapeutikem na mikroby, se přidružuje význačný zákonkrok přirozené obrany organismu, takže pathogenní činitel a jeho jedovaté sekrety se stanou nesködnými, čímž dochází ke zhojení infekčního procesu. že při tom všem hraje značnou úlohu anti-endotoxický účinek chemotherapeutika, Levaditum i Domagkem prokázaný, který spočívá patrně v povzbuzení oxydoredukčních pochodů, jež vedou k detoxikaci molekuly proteinové nebo glucidolipoidální endotoxinů, je naprosto nepochybně.

Nemáme-li na mysli klinický způsob aplikace (per os nebo parenterálně), je možno aplikovati chemotherapeutika v podstatě dvojím způsobem:

Jednak profylakticky (při těžkých poraněních, před operací a vůbec v očekávání jakékoliv bakteriální komplikace; na př. v průběhu poranění) a pak způsobem, který je vlastní therapií, t. j. podání po propuklém již onemocnění.

Prvý způsob aplikace přichází u člověka jen výjimečně v úvahu, hodí se však zvláště dobře podle našeho názoru pro práce experimentální, neboť zajišťuje maximum účinku tím, že v těle předem impregnovaném a prosyceném chemotherapeutikem velmi pravděpodobně méně přijdou v úvahu individuelní rozdíly reaktivity vůči infekci, které jsou u experimentálních zvířat i stejně váhy, mnohem větší, nežli se běžně za to má a které samozřejmě hrají v průběhu infekce velikou úlohu tím, že mohou přivésti k smrtelnému konci zvíře dříve, nežli se chemotherapeutický účin (zejména per os) může uplatnit.

Jinou závažnou okolností, pro experimenty tohoto druhu výhodnou, je to, že při profylaktickém podání sulfonamidů lze zachytiti i minimální příznivý účin, zejména při rychle probíhajících infekcích.

Třetím důvodem, pro který je výhodné adoptovati pro experiment s chemotherapeutiky profylaktickou metodu, je známá zkušenost, s kterou ostatně souhlasí naprosto klinická pozorování shora námi citovaná, že účinek chemotherapeutika v experimentu na zvířeti je zřetelný pouze tehdy, použije-li se silně virulentního kmene k pokusu. S méně virulentním kmenem (to platí zejména pro streptokoky) je účinek chemotherapeutika mizivý, až prakticky minimální. Nerozhodnuto zůstává, zda je zde pouze nepřímý vztah mezi chemotherapeutikem a virulencí mikroba, nebo zda snad je také ku prospěchu okolnost, že maximálně virulentním mikrobem lze docílitи stejného letálního efektu na zvířeti i při použití nepatrného množství mikrobielních jedinců. Je tedy nutno použítí, při experimentálním studiu vlivu nových chemotherapeutik na streptokoky, mikrobielních kmenů, jichž virulence pro zvířata již při isolaci byla velmi značná a pasážemi druhem zvířecím, jež jest k pokusu vybrán, byla ještě k maximu vystupňována. Při použití takto virulentních kmenů se pak snadno může státí, že již nepatrné zvýšení infekční dávky (stačí často o několik hodin delší kultivace v bouillonu, zlepšená kvalita bouillonu, v němž je streptokok pěstován, nebo i kvalita injekční stříkačky), může vyvolati infekci spějící tak rychle k letálnímu konci, že dodatečná aplikace chemotherapeutik přichází pozdě.

Posledním důvodem, pro který jsme se rozhodli, že pro své pokusy použijeme staré, ale dobře osvědčené methody profylaktické, bylo poměrně novodobé pozorování Domagkovo, že totiž při therapeutickém podávání sulfonamidů a látek příbuzných účinek velmi záleží na době, která uplyne od okamžiku infekce, ke chvíli, v níž je započato s terapií. Tak na př. v řadě pokusů zjistil autor, že Prontosil aplikovaný 2 až 3 hodiny po infekci myší

streptokokem účinkoval daleko lépe a vydatněji, než byl-li podán okamžitě, nebo jednu hodinu po infekci. Ježto tato optimální doba, jak se zdá, musí být pro každý zárodek a pro každý preparát zvláště vyzkoušena, což samo o sobě representuje řadu experimentů s mnoha zvířaty, přinutily nás důvody ekonomické, abychom se definitivně rozhodli pro methodiku snad starší, ale standardnější, která snadno může být kýmkoliv v eventuelních revisních pokusech kontrolována.

V rámci našich experimentálních prací, sledujících porovnání léčebného účinku některých chemotherapeutik, zabývali jsme se podrobně studiem několika látek odvozených od substituovaného difenylsulfonu a sestrojených ve vědeckých laboratořích Fragnerových. Své práce můžeme rozdělit do dvou řad. V prvé řadě vybírali jsme především z několika příbuzných látek sloučeniny nejúčinnější, u nichž jsme pak podrobně zkoušeli jejich účinnost na streptokokové onemocnění myšek, ve druhé řadě konečně jsme jich použili i proti nákaze pneumokokové. V prvých orientačních pokusech ukázaly se nejzajímavější po stránce léčebného účinku a snášelivosti z velké řady odvozenin tyto láky: B. F. 295 (1,4-benzendisulfamid), B. F. 289 (4,4'-p-aminobenzensulfamido-diphenylsulfon), B. F. 202 (oxyhexanalimidodiphenylsulfon), B. F. 250 (4-benzylidenamino-4'-amino-diphenylsulfon), B. F. 301 (4,4'-benzylaminodiphenylsulfon), B. F. 307 (4,4'-dimethylaminodiphenylsulfon), B. F. 315 (4,4'-dibenzoylaminodifenylsulfon), B. F. 115 (l. č. paraaminobenzensulfamid).

Při všech svých pokusech jsme porovnávali účinnost těchto nových látek s látkami běžně s velmi dobrým úspěchem prakticky používanými, při všech pokusech se streptokoky s lučebně čistým p-aminobenzensulfamidem (příp. ve formě obchodního preparátu), při pokusech s pneumokoky,

s lučebně čistým p-aminobenzensulfamidopyridinem (příp. s příslušným obchodním preparátem). Při tom každý pokus byl prováděn opětovaně a vždy s větším počtem myšek vybraných tak, aby kontrolní myšky bez chemotherapeutik i myšky s léčivy byly poměrně stejné váhy; všechny zašlé myšky byly vyšetřovány mikroskopicky a většinou i kultivačně, zašly-li skutečně na nákazu použitou v pokusech. U kmenů mikrobů, s kterými jsme dělali pokusy, jsme v řadě pasáží na myškách ustálili, pokud bylo možno, jejich virulenci pro myšky. I přes to však při stejných jinak pokusných podmínkách kolísala dosti značně doba, za kterou tatáž dávka mikrobů myšky zabíjela; to ovšem značně ztěžovalo pokusy, na druhé straně však to rozšiřovalo jejich platnost, vyšly-li jejich výsledky v celku stejně při různé rychlosti průběhu v opakovaných pokusech. Léčivé látky jsme dávali ve značných dávkách, nejvyšších, které ještě myšky snášely; ale bylo to nutné, neboť je třeba uvážiti, máme-li porovnávat správně výsledky na myškách s výsledky, které lze očekávat u přirozeného onemocnění lidského, že totiž při svých pokusech jsme vlastně vyvolávali u myšek konečné stadium septického onemocnění, očkovali-li jsme jim mikroby do dutiny pobřišnicové, kde se mohly hned silně pomnožovat a vyplavovat do krevního oběhu.

První řada pokusu.

Zkoušeli jsme účinnost na nákazu hemolytickými streptokoky celkem u 5 látek, z nichž 4 rozpustné (295, 115, 289, 202) byly nám dodány v 5% slabě alkalickém roztoku, pátá nerozpustná (250) v prášku. Jako standardní kontrolu jsme vzali stejně připravený 5% roztok p-aminobenzensulfamidu. Hemolytický streptokok, s kterým jsme pracovali, byl silně fibrinolytický kmen vypěsto-

vaný z hrudního empyému. Po několika pasážích zabíjel za 2—7 dní myšky naočkován dó dutiny pobřišnicové v dávce 0'005—0'05 ccm z 24hodinové kultury v bouillonu se serem. Při pokusech jsme jej vstřikovali v dávce obyčejně 0'01—0'03 ccm.

I. pokus.

Z 5% roztoků uvedených již látek jsme připravili roztoky 1'25% a z nich vstřikli od každé látky vždy 5 myškám po 0'5 ccm podkožně (t. j. 0'00625 g na 1 myšku). Nerozpustnou látku (250) jsme podali ve stejné dávce myškám v stejnoměrné suspensi s chlebem. Po 24 hodinách jsme vstřikli $\frac{1}{2}$ ccm desetkrát zředěné 48 hodin staré kultury hemolytického streptokoka do pobřišnicové dutiny.

Výsledek (viz tabulka I.): Přes to, že dávka streptokoků byla příliš velká, lze učiniti z tohoto pokusu závěr, že ze zkoumaných 5 látek se látka 295 a 115 přibližně rovnají svou léčebnou účinností p-aminobenzensulfamidu, látky 289 a 250 jej předčí mírně, látka 202 zřetelně.

Tabulka I.

Myšky zašly za hodin:

	Myška I.	Myška II.	Myška III.	Myška IV.	Myška V. kontrola bez streptok.
BF 295 . . .	16 hod.	18 hod.	20 hod.	22 hod.	48 hod.
BF 115 . . .	16 hod.	16 hod.	18 hod.	24 hod.	24 hod.
BF 289 . . .	18 hod.	20 hod.	22 hod.	120 hod.	
BF 202 . . .	16 hod.	25 hod.	31 hod.	—	
BF 250 . . .	16 hod.	20 hod.	23 hod.	24 hod.	
p-aminobenzen- sulfamid . . .	16 hod.	16 hod.	18 hod.	20 hod.	100 hod.
Myšky kontrolní bez přípravku: (4)					
	16 hod.	16 hod.	16 hod.	18 hod.	

II. pokus.

Tímto pokusem jsme opakovali v celku pokus I..

s tím rozdílem, že jsme jinak stejnou dávku léčebných látek rozdělili na 2 části, které jsme pak současně vstříkli pod kůži po stranách těla, neboť v celku podaná dávka, použitá v pokuse, způsobila v I. pokuse po některých látkách nekrosy, na jichž následky kontrolní myšky zašly. Mimo to jsme snížili dávku streptokoka na 0'03 ccm 48hodinové kultury v bouillonu se serem. Na každou látku jsme vzali 8 myší, z níž však jedné jsme streptokoky nenaocíkovali, aby nám tak byla kontrolou jedovatosti samotné látky.

Výsledky druhého pokusu (viz tabulka č. II.):

Přípravek 295 je horší p-aminobenzensulfamidu, 115 se mu velmi přibližně rovná, 289 a 250 je o něco lepší, kdežto 202 je velmi zřetelně lepší p-aminobenzensulfamidu, neboť po něm přežilo všech 7 nakažených myšek, kdežto po p-aminobenzensulfamidu jenom 4. Tyto výsledky úplně odpovídají výsledkům I. pokusu. Proto jsme z dalších pokusů vyloučili přípravek 295 a 115, neboť nepřekonávají

T a b u l k a II.
M y š k y z a š l y z a h o d i n :

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII. Kontr. příprav.	Tedy ze 7 přežilo:
BF 295	24 h.	30 h.	30 h.	36 h.	44 h.	50 h.	51 h.	0	0
BF 115	50 h.	51 h.	52 h.	216 h.	—	—	—	—	3
BF 289	144 h.	—	—	—	—	—	—	—	6
BF 202	—	—	—	—	—	—	—	—	7
BF 250 *)	11 h.	—	—	—	—	—	—	—	5
p-amino- benzen- sulfamid	48 h.	48 h.	240 h.	—	—	—	—	—	4

Kontroly bez chemotherap.: zašly všechny nejpozději do 40 hod.

*) zašla ještě před injekcí streptokoků.

p-aminobenzensulfamid a k dalším pokusům o účinku látek podaných per os jsme vzali pouze látky 289, 202 a 250.

III. pokus.

Preventivní účinek látek podaných per os.

V tomto pokusu jsme látky 289, 202 a 250 a p-aminobenzensulfamid jako kontrolu podávali myškám per os, a to tak, že 0'625 ccm 5% roztoku nebo suspense zkoušených látek jsme rozmíchali stejnomořně v 5 ccm mléka a dali sežrat vždy 5 vyhladovělým myškám; jedna myška při tom dostala v jedné dávce 0'00625 g látky; takové dávky dostaly myšky během 36 hodin před pokusem celkem čtyři. 48 hodin staré kultury streptokoků v bouillonu se serem dostaly myšky v tomto pokusu jen 0'01 ccm. Na každý přípravek jsme vzali 10 myšek, z nichž vždy 1 nebyla nakažena streptokoky, aby nám byla kontrolou jedovatosti přípravků.

Výsledky třetího pokusu (viz tabulka č. III.).

- a) Přípravek 250 je příliš jedovatý.
- b) Látka 289 se při perorálním podání ve svém účinku vyrovnává přibližně p-aminobenzensulfamidu.
- c) Látka 202 je zřetelně lepší než p-aminobenzensulfamid, neboť především po něm přežily 4 myšky, zatím co po p-aminobenzensulfamidu žádná, za druhé i myšky, které zašly, zacházely alespoň částečně později než po p-aminobenzensulfamidu, a vesměs později než kontrolní myšky bez léčebných látek.

V celku můžeme shrnouti výsledky těchto tří pokusů takto:

V látce 202 byl nalezen přípravek, který ve své

M y š k y z a š l y z a h o d i n :

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	Přežilo:
BF 289	20	20	24	40	40	41	46	113	138	—	0
BF 202	40	44	64	74	113	162	—	—	—	—	3
BF 250	— 24*)	— 24*)	— 24*)	— 24*)	2	40	74	74	85	113	0
p-aminobenzensulfamid	20	22	24	40	40	44	113	113	138	138	0
Kontroly: zašly všechny do 40 hod.											

*) zašly před podáním streptokoků.

léčebné účinnosti při streptokokové nákaze myšek velmi zřetelně překonává účinnost p-aminobenzensulfamidu, ať už je podán v injekcích nebo cestou perorální.

IV. pokus.

Přes dobré výsledky, kterých jsme docílili s přípravkem 202 ať už cestou perorální nebo injekční, zkoušeli jsme několik látek nových č. 301, 307 a 315, které se pro svoji nerozpustnost hodí jen pro podání perorální. I tyto látky jsme porovnávali v několika pokusech s p-aminobenzensulfamidem tak, že jsme je podávali v mléce myškám ve 4—6 dávkách po 0'00625 g na 1 myšku, rozdělených v posledních 30 hodinách před nákazou streptokoky. Z této soutěže vyšel vítězně přípravek 315, který nejen že byl pro myšku méně jedovatý než p-aminobenzensulfamid, ale byl i on zřetelně účinnější, neboť po něm přežilo více myšek nežli po p-aminobenzensulfamidu: 6 proti 5 z 8, a myšky, které zašly, zacházely po něm později nežli po p-aminobenzensulfamidu. Při tom ještě byla látka 315 proti p-aminobenzensulfamidu v nevýhodě proto, že myškám i vyhladovělým mléko s ní zřejmě nechutnalo, takže přes všechnu naši snahu jí pozřely asi o něco méně nežli p-aminobenzensulfamidu.

Možno tedy i látku 315 pokládati za rovnocennou látce 202, která rovněž lépe chrání proti streptokokové nákaze nežli p-aminobenzensulfamid.

Druhá řada pokusu.

V této řadě pokusů jsme zkoušeli, jak bude účinkovat látka 202 na myšky nakažené pneumokoky. Užívali jsme k tomu kmenu pneumokoku typu III., který pocházel z hnisu ze středního ucha a zabíjel během dvou až tří dnů myšky ještě v dávce $^{1/100.000}$ ccm ze 24hodinové kultury v bouil-

lonu se serem. Účinek látky 202 jsme porovnávali s účinkem p-aminobenzensulfamidopyridinu, který se tak osvědčuje proti nákazám pneumokokovým.

I. pokus.

Myšky zase dostaly současně dvakrát po $\frac{1}{4}$ ccm 1'25% roztoku látky 202 a p-aminobenzensulfamido-pyridinu pod kůži a za 24 hodin nato 1 ccm 24 hodin staré kultury pneumokoků v serovém bouillonu zředěné 1:1000.

Výsledek prvého pokusu: (Viz tabulka č. IV.)

Myšky v tomto pokuse zacházely příliš rychle, asi proto, že jsme jim vstřikli příliš mnoho pneumokoků a léčebných látek málo; přes to však zřetelně látka 202 prodlužovala život nakažených myšek jak při srovnání s myškami neléčenými, tak i s myškami po p-aminobenzensulfamidopyridinu. Ještě lépe tento účinek ukazuje pokus další.

Tabulka IV.

Myšky zašly za hodin:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
BF 202	68	77	90	90	112	136	—
p-aminobenzensulfamidopyridin . .	68	68	68	68	68	68	68
Kontroly	45	68	68	90			

II. pokus.

V něm dostaly myšky léčebných látek dávky stejné jako v předchozím pokuse, ale každá tři, rozdelené tak, že první jsme jim vstřikli den před nákazou, druhou současně s nákazou a třetí konečně den po nákaze. 24 hodin staré pneumokokové kultury v serovém bouillonu dostaly myšky 1:100.000 ccm.

Výsledek II. pokusu:
(Viz tabulku č. V.)

Látka čís. 202 velmi zřetelně překonala účinek p-aminobenzensulfamidopyridinu při pneumokokové nákaze myšek, neboť z 8 naočkovaných myšek léčených touto látkou, zůstalo na živu 6, zatím co myšky léčené p-aminobenzensulfamidopyridinem přežily nákazu z 8 jen 2.

T a b u l k a V.

Myšky zašly za hodin:

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Přežilo myšek:
----	----	----	----	----	----	----	----	-------------------

BF 202 . . .	72	120	živa	živa	živa	živa	živa	6
p-aminobenzen-								
sulfamido-								
pyridin*)	24	48	72	96	96	živa	živa	2

kontroly	48	72	72	72				
----------	----	----	----	----	--	--	--	--

*) Zašla před infekcí.

S o u h r n n ý z á v ě r :

Ze zkoušených látek v prvé řadě preparát BF 202*) jest novým, velmi účinným chemo-rapeutikem, jež v našich pokusech na myškách velmi zřetelně překonává p-aminobenzensulfamid při nákaze streptokokové a p-aminobenzensulfamidopyridin při nákaze pneumokokové.

Literatura.

1. Behrens: Zbl. f. Bakt. Orig. **141**, 385, 1938. — 2. Bürger: Zbl. f. Bakt. Ref. **130**, 283, 1938. — 3. Bürgers: Zbl. f. Bakt. Orig. **144**, 23, 1939. — 4. Bürgers: Zbl. f. Bakt. Ref. **131**, 150, 1938. — 5. Buttle: Zbl. f. Bakt. Ref. **130**, 80, 1938. — 6. Campodómico: Zbl. f. Bakt. Ref. **130**, 82, 1938. — 7. Cohn: J. inf. Dis. **63**, 76, 1938. — 8. Cokkinis: Zbl. f. Bakt. Ref. **130**, 280, 1938. — 9. Colebrook: Zbl. f. Bakt. Ref. **130**, 79, 1938. — 10. Cooper: Zbl. f. Bakt. Ref. **131**, 71, 1938. — 11. Dietel: Zbl. f. Bakt. Ref. **129**, 375, 1938. — 12. Domagk:

*) BF 202 odpovídá právě do obchodu uvedenému preparátu Benin Fragner.

Hegler: Chemotherapie bakterieller Infektionen, 1940.
 (Hirzel, Leipzig.) — **13. Euler:** Münch. med. Woch.: 1938,
 623. — **14. Felke:** Zbl. f. Bakt. Ref. 129, 376, 1938. — **15.**
Fischer: Zbl. f. Bakt. Ref. 130, 281, 1938. — **16. Gawalowski:**
 Č. l. č.: 78, 525, 539, 1939. — **17. Gross:** Zbl. f. Bakt.
 Ref. 131, 68, 1938. — **18. Guzman Barron:** Zbl. f. Bakt. Ref.
 129, 326, 1938. — **19. Hageman:** Zbl. f. Bakt. Ref. 129, 326,
 1938. — **20. Hammerschmidt:** Zbl. f. Bakt. Orig. 144, 443,
 1939. — **21. Harris:** Zbl. f. Bakt. Ref. 130, 81, 1938. — **22.**
Hruszek: Zbl. f. Bakt. Ref. 129, 378, 1938. — **23. Hullstrung:**
 Zbl. f. Bakt. Ref. 130, 282, 1938. — **24. Huntington:** Zbl. f.
 Bakt. Ref. 131, 68, 1938. — **25. Jauerneck:** Zbl. f. Bakt.
 Ref. 129, 326, 1938. — **26. Kučerová:** Č. l. č. 1937, č. 35. —
27. Lee: Zbl. f. Bakt. Ref. 131, 152, 1938. — **28. Lemke:**
 Münch. med. Woch.: 1938, 452. — **29. Levaditi:** Zbl. f. Bakt.
 Ref. 130, 83, 1938. C. r. Soc. Biol. 127, 958, 1938. Ann. de
 l'Inst. Past. T. 61. Nr. 6, 1938. — **30. Levaditi-Vaisman:**
 Ann. de l'Inst. Past. 61, 636, 1938. — **31. Levaditi-Vaisman-**
Kras-Noff: Ann. de l'Inst. Past. 62, 36, 1939. — **32. Love:**
 Zbl. f. Bakt. Ref.: 131, 71, 1938. — **33. Mayer:** Zbl. f. Bakt.
 Ref.: 130, 82, 1938. — **34. Mellon-Shinn:** Journ. of Bact.
 35, 36, 1938. — **35. Mergelsberg:** Zbl. f. Bakt. Ref. 131, 154,
 1938. — **36. Mietzsch:** Zbl. f. Bakt. Ref. 131, 149, 1938. — **37.**
Mitman: Zbl. f. Bakt. Ref. 130, 81, 1938. — **38. Ostrčil-Ro-**
sický: Prakt. lék. 1937, č. 2 a 3. — **39. Palazzoli:** Zbl. f.
 Bakt. Ref. 131, 508, 1938. — **40. Poe:** Zbl. f. Bakt. Ref. 129,
 327, 1938. — **41. Prusík:** Č. l. č. 79, 561, 1940. — **42. Raiziss:**
 Zbl. f. Bakt. Ref. 130, 78, 1938. — **43. Řehoř:** Č. l. č. 79, 571,
 1940. — **44. Rotter:** Zbl. f. Bakt. Ref. 129, 376, 1938. — **45.**
Schmidt: Zbl. f. Bakt. Ref. 131, 505, 1938. — **46. Schreus:**
 Zbl. f. Bakt. Ref. 130, 281, 1938. — **47. Schultze:** Zbl. f.
 Bakt. Ref. 131, 509, 1938. — **48. Schultze-Girard:** Lancet
 1939: 266. — **49. Slobozianu:** Zbl. f. Bakt. Ref. 131, 511,
 1938. — **50. Strasser:** Zbl. f. Bakt. Ref. 131, 153, 1938. — **51.**
Stumpke: Zbl. f. Bakt. Ref. 129, 375, 1938. — **52. Švejcar:**
 Č. l. č. 77, 949, 1938. — **53. Švejcar:** Č. l. č. 78, 551, 1939. —
54. Tietze: Münch. med. Woch. 1938, 332. — **55. Trefouel-**
Nitti-Bovet: C. R. Soc. de Biol. 120, 756, 1935. — **56.**
Unshelm: Zbl. f. Bakt. Ref. 129, 325, 1938. — **57. Vengatz-**
Carpenter: Journ. of Bact. 35: 36, 1938. — **58. Vondráček:**
 Č. l. č. 78, 529, 1939.