

29. M. DE CARO ed Elena SAMARANI. — Azione della oleandomicina e dell'idrazide dell'acido isonicotinico su alcuni ceppi di *H. Pertussis*.

Riassunto. — Gli autori hanno studiato l'azione antibatterica della oleandomicina, della tetraciclina, della sigmamicina e dell'idrazide dell'acido isonicotinico su alcuni ceppi di *H. pertussis*; le dosi inibenti dei tre antibiotici sono risultate rispettivamente di 15-20 γ/cm^3 per il primo, di 10 γ/cm^3 per gli altri due; l'idrazide dell'acido isonicotinico non ha mostrato di possedere attività inibente a dosi di 1000 γ/cm^3 .

Résumé. — Les auteurs ont étudié l'action antibactérienne de l'oléandomycine, de la tétracycline, de la sigmamycine et de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur quelques souches de *H. Pertussis*; les doses inhibitrices des trois antibiotiques ont été respectivement: 15-20 γ/cm^3 pour le premier; 10 γ/cm^3 pour les deux autres; l'hydrazide de l'acide isonicotinique n'a pas montré de posséder une activité inhibitrice à doses de 1000 γ/cm^3 .

Summary. — The antibacterial actions of oleandomycin, tetracyclin, sigmamyacin and isonicotinic hydrazide were studied on some strains of *H. pertussis*. The inhibiting dose of the first of these was 15-20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ and for the other two antibiotics 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Isonicotinic hydrazide showed no inhibiting activity in doses of 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

Zusammenfassung. — Die Verfasser haben die antibakterische Wirkung des Oleandomizins, des Tetraziklins, des Sigmamizins und des Isonikotinsärehydrazids an einigen Stämmen von *H. pertussis* studiert; die entwicklungshammenden Dosen waren für die drei Antibiotika: 15-20 γ/cm^3 für das erste und 10 γ/cm^3 für die beiden restlichen, das Hydrazid der Isonikotinsäure hat sich bei Dosen von 1000 γ/cm^3 als Wirkungslos erwiesen.

Nel 1954 SOBIN e Coll. ⁽¹⁾ isolarono da un ceppo di *Streptomyces antibioticus* un antibiotico — oleandomicina — la cui formula bruta è $\text{C}_{37}\text{H}_{67}\text{NO}_{13}\text{HCl}$ e che è chimicamente apparentato con la carbomicina e l'eritromicina. Esso, come cloridrato, è un composto cristallino basico solubile in acqua al 5%, rapidamente assorbito dopo somministrazione orale in modo da dar luogo dopo un'ora dall'ingestione, a livelli ematici

apprezzabili; non da segni di tossicità anche dopo prolungate somministrazioni, in animali, di 300 mg/kg. E' attivo principalmente su germi Gram positivi, su qualche germe Gram negativo inclusi emofili, neisseriae, brucelle; agisce anche su ceppi penicillino e tetraciclino-resistenti. Nelle confezioni commerciali il cui uso è recente in Italia è anche associato alla tetraciclina ed alla ossitetraciclina.

Premesse queste brevi notizie noi desideriamo esporre i risultati ottenuti da alcune indagini sperimentali volte a saggiare l'attività della oleandomicina sull'*H. pertussis* anche perchè, per quanto a nostra conoscenza, detta azione non è stata finora studiata: SOBIN e Coll. infatti hanno saggiato l'attività antibatterica sugli emofili del nuovo antibiotico soltanto sull'*H. influenzae*.

Molti degli antibiotici finora noti hanno mostrato di esplicare in vitro azione verso l'*H. pertussis* anche se poi non tutti hanno corrisposto in terapia nella misura che era da attendersi dalla loro azione in vitro. Per esempio la penicillina, che in vitro ha azione inibente verso l'*H. pertussis* a concentrazioni comprese tra 0,2 e 2 U.O./cm³ nella pratica terapeutica non ha dato buoni risultati; l'aureomicina invece che secondo qualche autore (2) è inefficace in vitro dato che il 95% dei ceppi di *H. pertussis* è resistente all'antibiotico — ma altri autori (3, 4) hanno riscontrato notevole azione antibatterica nell'aureomicina — ha dato buoni risultati nella cura della malattia. Tale discordanza tra effetto terapeutico ed azione antibatterica in vitro trova ulteriore recente riscontro a proposito dell'introduzione nella terapia della pertosse dell'idrazide dell'acido isonicotinico. Le osservazioni empiriche sull'efficacia del prodotto in terapia umana (5, 6, 7) non correlata ad una attività in vitro ci hanno indotto a saggiare anche l'attività dell'idrazide su alcuni ceppi di *H. pertussis*.

MATERIALE E METODI.

Noi abbiamo adoperato alcuni ceppi -3- di recente isolamento ed altri -10- conservati allo stato secco subito dopo l'isolamento dal malato. Il terreno da noi adoperato è stato quello di Bordet-Gengou con sangue di cavallo al 30%; l'antibiotico è stato incorporato nel terreno in quantità varie e le piastre sono state poi inoculate con quantità fisse di una sospensione di una coltura di 48 ore del ceppo di *H. pertussis* in Bordet-Gengou contenente 10⁹ germi/cm³; le piastre erano osservate dopo 48-72-96 ore. Le piastre controllo mostravano costantemente crescita dopo 48 ore. Noi abbiamo provato l'oleandomicina, la tetraciclina ed i due

antibiotici mescolati insieme nella proporzione di 33 parti del primo e 67 del secondo (sigmamicina).

I risultati ottenuti mostrano che alla concentrazione di $10 \gamma/\text{cm}^3$ tutti i ceppi di *H. pertussis* — in fase I — sono inibiti dalla tetraciclina e dalla sigmamicina mentre non lo sono dalla oleandomicina la cui dose inibente è risultata compresa tra $15\text{--}20 \gamma/\text{cm}^3$ per i vari ceppi. Pertanto l'azione antibatterica della oleandomicina nei confronti dei ceppi di *H. pertussis* da noi studiati non è cospicua soprattutto tenendo presente che detto antibiotico sui germi ad esso sensibili agisce anche a dosi minori di $0,1 \gamma/\text{cm}^3$. L'associazione dell'oleandomicina con la tetraciclina non apporta alcun vantaggio all'azione antibatterica nei confronti dell'*H. pertussis*.

Lo stesso metodo e gli stessi ceppi sono stati adoperati per saggiare l'attività antibatterica dell'idrazide dell'acido isonicotinico. Le dosi massime di idrazide da noi provate sono state $1000 \gamma/\text{cm}^3$; anche a tali dosi tutte le prove condotte coi nostri ceppi hanno dato esito negativo: i ceppi seminati nel terreno colturale contenente idrazide sono cresciuti entro lo stesso tempo dei controlli.

OSSERVAZIONI E CONCLUSIONI.

L'oleandomicina esercita attività in vitro verso alcuni ceppi di *H. pertussis* a dosi comprese tra 15 e $20 \gamma/\text{cm}^3$; la sigmamicina e la tetraciclina a dosi di $10 \gamma/\text{cm}^3$. L'associazione della tetraciclina con la oleandomicina non potenzia l'azione antibatterica. Per quanto riguarda l'idrazide dell'acido isonicotinico concentrazioni di $1000 \gamma/\text{cm}^3$ non mostrano di possedere attività inibente sui ceppi di *H. pertussis* da noi adoperati. In letteratura — per quanto a nostra conoscenza — osservazioni al riguardo sono state condotte soltanto da AVEZZÙ⁽⁸⁾ il quale trovò che tra 452 specie microbiche su cui aveva saggiato l'azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico particolarmente sensibili erano gli emofili: l'*H. pertussis* era sensibile alla concentrazione di $1:500.000$ di idrazide. Poichè il terreno adoperato era il brodo comune la discordanza tra i nostri risultati e quelli di AVEZZÙ è verosimilmente da attribuire alla fase dei ceppi adoperati. I nostri ceppi di recente isolamento erano stati prelevati nei primi giorni di malattia quando il trattamento antibiotico non era stato iniziato e nessuno dei cinque malati era stato sottoposto a terapia con idrazide dell'acido isonicotinico; è da escludere pertanto una eventuale resistenza al preparato. L'idrazide oltre che nella terapia della pertosse è stato adoperato anche come profilattico⁽⁹⁾ della malattia; la mancata azione antibatterica in vitro — almeno nelle nostre prove —

lascia inesplicata l'attività terapeutica dell'idrazide poichè è difficile attribuire detta attività solo alla ben nota azione eutrofica esplicata dall'idrazide, azione non diretta sul germe ma atta a potenziare la resistenza dell'organismo alla infezione.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Microbiologia.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) SOBIN B. A., ENGLISH A. R., CELMER W. O. - *Antib. ann.* 827 (1954-55).
 - (²) BERTOYE A., BERTOYE R., PORTE S. - *C. R. Soc. Biol.*, 146: (1933, 1932).
 - (³) ORSKOV J. - *Acta Path. Micr. Scand.*, 18: 196 (1954).
 - (⁴) Report of the Work of Research Committee on Pertussis Japan. - Soc. for Promotion of Science Tokyo, gennaio 1953.
 - (⁵) RAPISARDI S., MIANO G. - *Il lattante*, 24: 1 (1953).
 - (⁶) BOIX BARRIOS J. - *Medicina Espagnola*, 41: 183 (1954).
 - (⁷) CORRADI G., REBECCHI L., REBOS E. - *Giornale Mal. Infett. Parass.*, 8: 114 (1956).
 - (⁸) AVEZZÙ G. - *Acta Vitamin.*, 6: 53 (1952).
 - (⁹) NASSO S. - *Minerva Pediatrica*, 34: 79 (1953).
-