

Az antibioticus therapia kritikai értékelése *

Írta: Borhegyi László dr. orvosalezredes.

I.

Az antibiosis jelensége nem új. Már arab és római iratokban olvasható, hogy egyes gombafajtákat gyógyító célra használtak. A kínaiak 2500 évvel ezelőtt és az amerikai indiánok ősei évszázadok óta gyulladások, kelések ellen penészt használtak. A XIX. században Pasteur és Joubert azt a meglepő jelenséget észlelték, hogy anthrax-bacillusok nem betegítették meg a kísérleti állatot, ha az anthrax bacillusokat tartalmazó folyadékba „közönséges baktériumokat” vittek be. „E tény — írják 1877-ben — gyógyítási szempontból a legnagyobb reményekre jogosíthat.” „Az alacsonyabb élőlényeknél kifejezettebben, mint a magasabb rendű állatoknál és növényfajtáknál élet életet pusztít”. Az antibiosis fogalma Vuillemintől származik, aki 1889-ben az alábbiakat írja: „A prédájára ugró oroszlán és az áldozatán ejtett sebbe mérget bocsátó kígyó nem tekinthető parazitának s ez nem ellentmondás, mert az egyik élőlény elpusztítja a másik életét, hogy saját életét fenntarthassa. Az előbbi teljesen aktív, az utóbbi viszont teljesen passzív, a kettő egymással szemben áll... az egyszerűség kedvéért nevezzük ezt antibiosisnak, az aktív részvevőt pedig antibiotának” (95).

Mai nomenklaturánk szerint antibiotikumnak nevezzük az élő világból származó olyan anyagcsereterméket, mely mikroorganizmusok életműködését rendszerint igen alacsony koncentrációban hátrányosan befolyásolni, gátolni képes.

Fleming angol tudósnek sikerült egy véletlen laboratóriumi megfigyelés kapcsán megindított céltudatos kutatómunkával 1929-ben a penicillint előállítani és staphylococcus aureusra gyakorolt hatását észlelni. Az első penicillininjekciót embernek 1942 február 12-én adták. (108). Ma már nyugodtan leszögezhetjük, hogy a penicillin felfedezése egyike a legnagyobb jelentőségű eseményeknek az orvostudomány történetében, gyakorlatban való alkalmazása pedig az orvostudomány új korszakának, az antibiotikum-érának nyitányát jelenti. Egymás után fedezik fel az újabb antibiotikumokat és az utolsó 15 évben mind nagyobb számban és növekvő mennyiségben kerülnek antibiotikumok felhasználásra a gyógyításban. Szinte áttekinthetetlen a már felfedezett antibiotikumok száma (Spitzzy (109) szerint 3500-nál több), de ezek közül csak 15—17 antibiotikumot alkalmazunk gyógyító célra. (120). Néhány adattal szeretném illusztrálni, hogy milyen rohamosan fejlődött az antibiotikum gyártás: Az USA-ban 1943-ban 13.1 kg, 1955-ben tehát 12 év

* 1957. szeptember 12-én elhangzott továbbképző előadás nyomán.

múlva már 715 000 kg antibiotikumot állított elő a gyógyszeripar (33). Csak penicillinből 1954-ben havonta kb. 30 tonnát gyártott az amerikai gyógyszeripar (98). Már itt meg kell mondani, hogy ennek az óriási mennyiségnek a felhasználását nem teljes mértékben a valóságos szükséglet, a kellő indikáció alapján történő gyógykezelés, hanem igen nagy mértékben az óriási reklámmal beharangozott szerek kritikátlan felhasználása, illetőleg a betegek kívánságára, sőt sokszor követelésére történő adagolása magyarázza. Reimann (97) 1954-es összefoglaló cikkében közli, hogy egy New York City-i kórház betegeinek 75%-a (!) részesült antibioticus kezelésben, ami természetesen az ápolási költségek hatalmas növekedését okozta. Egy 216 ágyas kórházban 1952-höz viszonyítva a fogyasztás 1953-ban, feltehetőleg a kellő felvilágosítás, illetve a szigorúbb javallat alapján történő adás miatt jelentősen csökkent, így penicillinnél 40%-kal, streptomycinnél 50%-kal, chloramphenicolnál 87 és aureomycinnél 86%-kal (!).

Az I. számú táblázat mutatja kórházunk antibiotikum-fogyasztását 1954-től. A táblázatból kitűnik, hogy a felhasznált penicillin-mennyiség 1956-ig növekedett, ez év első felében csökkent. A streptomycin-fogyasztás lassú növekedés után ez évben ugrásszerűen megnőtt. A chlorocid felhasználás 1956-ig egyenletesen nőtt, 1957 első felében jelentősen csökkent. Aureomycinnél és tetranból együttesen 1956-ban és 1957-ben jóval többet használtunk el, mivel a hazai terramycin forgalomba kerülése következtében nagyobb mennyiségek álltak rendelkezésünkre (lásd I. sz. tábl.). Összességére 1956 első felében és ez év első felében egyaránt az összgyógyszerfogyasztás 27%-át tették ki az antibiotikumok.

I. sz. tábl.

*ANTIBIOTIKUMOK FOGYASZTÁSA 1954-57ig
(100 VEÉGYES KÓRHÁZI ÁGYRA)*

NÉV	1954	1955	1956	1957 ELSŐ FÉLÉV
1. PENICILLIN <i>cryst</i> 200.000 <i>Lamp</i>	2405	5010	6573	2004
2. PENICILLIN <i>cryst</i> 1.000.000 <i>Lamp</i>	387	4	233	172
3. SUPRACILLIN <i>inj. amp.</i>	1577	1321	1928	666
4. STREPTOMYCIN <i>inj</i> 1 <i>gr-os</i>	489	612	603	550
5. CHLOROCID <i>tbl. gr.</i>	237	442	578	143
6. AUREOMYCIN <i>tbl. gr.</i>	11	40	32	15
7. AUREOMYCIN			0.8	16
8. TETTRAN <i>tbl. gr.</i>	0.8	9	70	108

Az antibiotikumok tulajdonképpen tágabb értelemben vett chemotherapeuticumok. Ehrlich 50 évvel ezelőtt chemotherapeuticumoknak nevezte azokat az anyagokat, amelyek paraziták számára mérgező hatásúak, ugyanakkor a gazdaszervezetet nem károsítják.

Az antibiotikumok és a szűkebb értelemben vett chemotherápiás szerek (salvarsan, sulfonamidok stb.) elvileg és hatásmechanizmus szempontjából egymástól lényegében nem különböző fogalmak, csak eredetük különböző. Az antibiotikumok az élő világból származnak (mycogen ill. biogen anyagok) gombák, actinomycesek, baktériumok, algák és magasabb növények termékei, míg a szűkebb értelemben vett chemotherapeuticumok szintetikus vegyi termékek. Persze a két csoport közötti határ elmosódik, elegendő ha utalunk a szintetikus úton előállított chloramphenicolra. Bár a legtöbb fontos antibiotikum vegyi strukturája ismert, mégis biológiai úton történő előállításuk egyszerűbb és olcsóbb, mint a szintetikus gyártás. Az antibiotikumok gyakorlati felhasználásának ismertetése előtt foglalkoznunk kell a hatásmechanizmussal és ezzel kapcsolatban néhány olyan elméleti és gyakorlati kérdéssel, melyek az antibiotikumok hatásában szerepet játszanak, többek között pl. a szervezet védekező erőinek és a milieunek jelentőségével.

Ismeretes, hogy a baktériumokba bekerült antibiotikumok az anyagcsere szokásos láncolatát megakadályozzák. Az egyes szerek a fehérjeszintézis különböző fázisát gátolják, akadályozzák egy életfontosságú metabolitnak, a nucleoproteid nélkülözhetetlen alkotóelemének képződését, vagy működését (20). A sulfamidok és az antibiotikumok úgy hatnak, hogy belépnek egy olyan enzim, vagy enzimkomponens helyébe, melynek működése egy essentialis metabolit működéséhez szükséges, a katalyticus folyamat ezáltal leáll. E jelenség neve specificus competitio vagy vetélkedés, melyet elősegít, hogy pl. a sulfamid a mikroorganizmusok egyik fontos növekedési faktorához, a para-amino-benzooesavhoz, penicillin a glutathionhoz hasonló szerkezetű, így a hatékony vegyület a baktérium táplálkozása folyamán bejut az enzymebe és azok működését bénítja. Így jön létre a bakteriostasis. *Ettlinger* (35) szerint elvileg kétféle módon jöhet létre a bakteriostaticus hatás: 1. Polymyxin, tyrocidin, subtilin szintetikus invertoseszappanok módjára hatnak, a baktériumok sejtfelületén meggyűlve a baktériumtestek felületét alkotó semipermeabilis hártályk osmoticus gátját lerombolják, ezzel a továbbéléshez szükséges anyagok kidiffundálását idézik elő. Feltehető, hogy ez a hatás felelős e szerek magasabbrendű organizmusokra, így az emberi szervezetre gyakorolt toxicus hatásáért.

2. A baktériumba bekerült antibiotikum az anyagcserefolyamatok szokásos láncolatát akadályozza. Penicillin gátolja a nucleoproteidek dephosphorylálódását. A tetracyclinek, neomycin és chloromycetin a proteinszintézist zavarja. *Kasszirszkij* (58) szerint aureomycin gátolja az aminosavak, di- és tricarbonsavak, pyroszőlósav oxidációját. Streptomycin blokkroz egy eddig ismeretlen légzési ciklust pyroszőlósav és oxalecetsav között, valószínűleg ezzel függ össze neurotoxicitása.

Antibiotikumok hatására tehát általában bakteriostasis jön létre és a mikroorganizmusok elpusztítása, a fertőzés leküzdése végeredményben a szervezet védekező erőinek feladata. Az antibiotikus kezelés óriási jelentősége éppen abban áll, hogy a mikroorganizmusok fejlődését, szaporodását gátolják és ezáltal a szervezet védekező erői könnyebben képesek legyűrni az infectiot és elpusztítani a mikroorganizmusokat. Fontos követelmény az ideális antibiotikummal szemben tehát az, hogy a szervezet saját védekező erőit károsan, negatív irányban ne befolyásolják. Lehetséges olyan eset is, hogy a baktériumok szaporodása változatlan marad, de az antibiotikum hatására egyes pathogen tulajdonságai megszűnnek, úgy hogy a szervezet védekezőképessége, pl. phagocytosisa jobban kialakulhat. *Scadding* (cit. *Mo-*

sonyi (82) INH-kezelésnél a köpetben apathogen Koch-bacilusokat talált, ami a fenti feltevést igazolta.

A milieü jelentőségére utal az az észlelés (Friedmann cit. Mosonyi), hogy kationcserélő gyanták adagolásával streptomycin és tetracyclinek hatását sikerül inaktiválni, penicillin és chloromycetin hatását ellenben nem. Nagy szerepet játszik az endogen vitaminháztartás állapota is, amiről alább még részletesebben lesz szó.

Gyakorlati szempontból nagyjelentőségű az antibiotikum hatásspektrumának szélessége. Megkülönböztetünk szűk spektrumú és széles spektrumú antibiotikumokat. Előbbiekkel (penicillin, streptomycin) igen hatásos célzott kezelés végezhető egy-egy ismert kórokozó, vagy kórokozócsoport ellen, míg az utóbbiakkal kellően nem tisztázott vagy nem tisztázható fertőzés esetén biztosabb hatás érhető el. A széles spektrumú antibiotikumok éppen ezen tulajdonsága idézi elő a szervezet normális baktériumflórájának megváltozását, a vitaminszintézis zavarát, tehát nem kívánt mellékhatások adagolásuk után gyakrabban fordulnak elő. Az antibiotikum helyes kiválasztását célozza a különböző testnedvekből és váladékokból kitenyésztett baktériumok antibiotikum-érzékenységi vizsgálata. Hazánkban többek között Fűrész—Kubinyiné—Kós (37), újabban László—Bíró—Neuwirth (69) foglalkoztak az érzékenységi vizsgálatok gyakorlati kidolgozásával. László és mtsai szellemes és egyszerű szűrőpapír módszerét használja központi laboratóriumunk is. A kórokozó kitenyésztése után állítják össze az antibiogramot, mely a kórokozónak különböző antibiotikumokkal szembeni érzékenységét foglalja össze.

Aszerint, hogy a mikroorganizmus milyen érzékeny egy adott antibiotikummal szemben, az alábbi lehetőségek vannak:

1. A mikroorganizmus érzékeny az antibiotikummal szemben.
2. A mikroorganizmus érzéketlen, resistens az antibiotikummal szemben.
3. A mikroorganizmus az antibiotikumhoz annyira hozzá szokik, hogy az létfeltételévé válik s megvonása után elpusztul. E jelenséget dependentiának nevezzük. Zádor és Sebestyén (124) esetében az 56 éves nőbetegnél a meningitist megelőző miliáris tbc. kórokozója streptomycin-dependens, Koch-bacillus volt. A kitenyésztett törzs 100 gamma/ml-ig streptomycin-resistens volt, a koloniák számának szaporodása a streptomycin-koncentrációval nőtt. INH-ra teljes anatómiai gyógyulás következett be.

A resistencia és dependentia magyarázata az, hogy a mikroorganizmus anyagcseréjét átállítja, adaptálódik, enzimrendszerében olyan változás jön létre, hogy az antibiotikumot, mely kezdetben anyagcseréjét gátolta, mint essentialis metabolitot hasznosítani képes. Penicillin-resistencia esetében döntő tényező penicillinbontó enzim, penicillinase képződése.

4. A szer serkenti a mikroorganizmus szaporodását, ahelyett, hogy gátolná.

Bármilyen nagy jelentőséget tulajdonítsunk is az antibiotikum érzékenységi vizsgálatoknak, tudatában kell lenni annak, hogy a módszer számos hibaforrással rendelkezik:

- a) A kitenyésztett kórokozó nem feltétlenül azonos a kórokozó agenssel.
- b) In vitro és in vivo érzékenység nem azonos fogalmak, amit az alábbi tényezők okozhatnak:
 1. A szöveti koncentráció nem egyezik a serum, vizelet, epe stb. antibiotikum-koncentrációjával.

2. A kiválasztás folyamán a vizeletben, epében koncentrálódhat az antibiotikum, tehát ilyenkor az epe-, vizeletutak fertőzésénél fokozottabb hatás várható.
3. Lehetséges, hogy pl. *E. coli* variáns törzsei közül a többség érzékeny az antibiotikummal szemben és éppen a kitenyésztett törzs nem.
4. Döntő tényező a szervezet egészének és ezen belül speciálisan az idegrendszernek és a neurohormonális reguláló rendszernek a szerepe. Ismeretes, hogy cortison-kezelés a lappangó fertőzések foudroyans szóródásához vezethet (tbc., sepsis), elősegíti a gombás folyamatok szóródását is. Oestradiol fokozza, testosteron csökkenti a kórokozóval szembeni érzékenységet. *Foley* (cit. *Mosonyi*) állatkísérletei szerint cortison a nem immunis állatokban a természetes ellenanyagok funkcióját felfüggeszti, az immunizált állatokban képződött antitesteket nem. A cortison antiallergiás hatását használják fel újabban tbc.-nél. Streptomycin cortisonnal együtt adva könnyebben behatol a baktériumba. Meningitis basilarisnál a cortison antifibrotikus hatása segíti elő az antibiotikum hatását.

Az in vitro kimutatott és a klinikailag észlelt érzékenység különbözőségét példázza alábbi esetünk:

K. O. 37 éves nőbeteg gyermekkorában szamárköhögésen és kanyarón esett át. Azóta 11-szer volt tüdőgyulladás. Hörgőtágulata, chronicus bronchitise idült köhögési panaszokat okoz. 1956 végén és 1957 elején két ízben feküdt osztályunkon baloldali, majd jobboldali tüdőgyulladása miatt. Ismételt köpetvizsgálatnál vegyes baktériumflórából Gram neg. pharyngococcusokat sikerült kitenyészteni, melyek penicillinnel és terramycinnel szemben resistensek voltak. Ezzel szemben a napi 2 gr-os adagban adott tetran mindkét alkalommal 3—4 nap alatt lelátalanodást, a klinikai és röntgentünetek fokozatos visszafejlődését okozta.

II.

Közismert, hogy a *Penicillium notatum* ill. *Penicillium chrysogenum* antibioticus hatású termékét *Fleming* izolálta 1929-ben és penicillinnek nevezte el. Nem célom, hogy e közlemény keretében az egyes antibiotikumok jelentősebb adatait, hatásspektrumát, adagolási módját a különböző betegségeknél részletesen tárgyaljam, csak a teljesség kedvéért ismertetem a gyakorlatban bevált antibiotikumokat.

A penicillin ma is legjelentősebb antibiotikumunk. Bakteriális fertőzésnél a penicillin-érzékeny kórokozók leghatásosabb gyógyszere. A hatásos adag százszorosa sem okoz toxicus tüneteket, ezért az eddig ismert antibakteriális készítmények közül a legideálisabbnak tekinthető. A *Penicillium notatum*-ból előállított többféle hatásos antibiotikumból leginkább a kristályos G-penicillin K., Na. és Ca.-sóját használjuk vizes, frissen készített oldat formájában, olajos vagy viaszos anyagban emulgeálva (Retard-penicillin), vizes vagy olajos procain-penicillin suspensióként (Promptcillin, Supracillin), bismuttal kombinálva (Bismocillin), utóbbi 3 formában hosszabb hatékony penicillinszint elérése céljából. A benzathin-penicillin (dibenzyl-aethylendiamin-dipenicillin G.) egyszeri injekciója 10—14 napig is hatásos penicillin-koncentrációt tart fenn. Per os kezelésre legjobban bevált a penicillin V (Phenoxyethyl-penicillin).

A streptomycint 1943-ban fedezte fel *Waksman*. Legnagyobb jelentősége

a tuberculosis gyógyításában van. Azonos hatású a dihydrostreptomycin. Sajnos ugyanolyan toxicus és hasonló gyorsan kifejlődő resistenciát idéz elő.

Ezen két szűk spektrumu antibiotikum után az első szélesebb hatásspektrumu antibiotikum felfedezése két egymástól függetlenül dolgozó kutatócsoport munkájának köszönhető. *Burkholder* és *Gottlieb* vezetése alatt egyidejűleg fedezték fel a *Streptomyces Venezuelae* antibioticus hatású termékét, melyet chloromycetinnek neveztek el. A chloromycetinnek megfelelő szintetizált gyári készítmény a chloramphenicol. A Szovjetunióban szintomicin, hazánkban threomycin, újabban chlorocid néven került forgalomba. A chloramphenicol az egyetlen antibiotikum, amelyet szintetikus úton gyárilag állítanak elő.

A tetracyclinek közül a chlortetracyclint, az aureomycint 1948-ban fedezte fel *Duggar* a *Streptomyces aureofaciens* tenyészetének filtratumában. Hatásspektruma igen széles, mert Gram-poz. és neg. baktériumokon kívül hatásos az ún. nagy vírusok és rickettsiák ellen is. Tulajdonságai nagymértékben egyeznek az oxytetracyclinnel, a terramycinnel, melyet 1950-ben *Finlay* izolált *Streptomyces rimosus*ból. A közeli vegyi rokonság kiderítése után állították elő a közös alapanyagot, a tetracyclint (achromycint), melynek hatása velük megegyezik.

Mc Guire és mtsai. 1952-ben fedezték fel a *streptomyces erythreus* nevű sugárgomba tenyészetének filtratumában az erythromycint (ilotycin, erythrocin), mely hatásos Gram poz. baktériumokon és coccusokon kívül Gram-neg. coccusok ellen is. Fő indikációs területe a penicillin hatásspektrumába tartozó resistens kórokozók (*staphylococcus aureus*) okozta fertőzések és tetracyclinek által előidézett súlyos *staphylococcus-enteritisek* (*choleriform syndroma*). Per os szedhető 4–6 óránként, naponta 1–1½ gr-nyi mennyiségben. Kevésbé toxicus, nem allergizál. *Ciccantelli* (27) 80 esetében enyhe gyomor-bél panaszokon kívül semmi mellékhatást nem észlelt. Hátránya, hogy szedése közben gyorsan fejlődik ki resistencia. *Bishop* (18) nem haemolyticus streptococcus által előidézett subacut endocarditissnél 6 héten át cseppinfúzióban adott napi 4 gr erythromycinnel gyógyulást tudott elérni. Az erythromycinnel azonos hatású a carbomycin (magnamycin A) melyet *Tanner* és mtsai. izoláltak 1951-ben. Erythromycin és carbomycin között keresztresistencia van. Napi adagja 4x0,5 gr szájon át, maximálisan 3–4 gr.

Az erythromycinhez hasonló hatású *staphylococcusok* ellen a Vancomycin nevű antibiotikum (36). I. v. 4 óránként 0,5 gr-ot kell adni. Néha morbilliform exanthemát, az injekció helyén phlebitist okoz (70).

Gram neg. kórokozók, elsősorban proteus ellen hatásos az 1949-ben *Waksman* és *Lechevalier* által izolált neomycin. Nephrotoxicus és neurotoxicus, a streptomycinhez hasonlóan a VIII. agyideget károsítja. Napi adagja 1 gr, legfeljebb 7–10 napig adandó. *Powell* (cit. *Stewart*) (110) esetében a beteg endocarditis lenta miatt napi 1 gr neomycint kapott. Hallászavar miatt a gyógyszer adását abba kellett hagyni. Három hónap múlva boncolásnál nephrosis képe volt látható. Streptomycin és neomycin között kereszt-resistencia van. Adása bevált vastagbél műtétek előtt profilaktikus célból, ilyenkor 1–3 napig adjuk nagyobb adagban, nehezen oldódó sulfamid készítménnyel együtt. *Crone-Münzenbrock* (29) vastagbélgyulladásnál 1%-os oldatát ajánlja beöntés formájában, hólyagfertőzésnél, bőr- és nyálkahártya sebeknél helyileg sikerrel alkalmazta. Injekcióban adva a betegek egyharmada fájdalmat jelez a beadás helyén.

Az egyre gyakoribbá váló és a legtöbb antibiotikummal szemben resistens pyocyaneus ellen hatásos a polymyxin B, testsúly kg-ként napi 1,5—2 (max. 5) mgr-os adagban. Nephrotoxicus, főleg túladagolás és már előzőleg laedált vesék esetében.

Csak helyileg adható a bacitracin és tyrothricin. Az előbbi vesekárosodást okozhat, a tyrothricin pedig parenterális adagolásnál haemolysist válthat ki. Helyi, felületes alkalmazásuk elsősorban azért ajánlatos, mert így elkerülhető a penicillin helyi használata után fellépő sensibilisatio. *Biró és Székely* (16) igen jó hatással adtak néhány napig i. v.-an is tyrothricint epeút betegségeknek.

Elektive Koch-bacillusok ellen hat az 1951-ben felfedezett viomycin. Streptomycin-resistentia esetén használják INH-val vagy PAS-sal együtt. Viomycinnel szemben is elég hamar kifejlődik a resistencia. Óvatos inter-mittáló kezelés szükséges az alábbi mellékhatások miatt: vesekárosodás, idegrendszeri zavarok főleg a VIII. agyideg részéről, allergiás reakció (láz, exanthema, eosinophilia), a sóháztartás zavara (emiatt kalium és calcium-chlorid adandó profilaktikusan), májkárosodás, szívizomkárosodás. Maximális napi adagja 2 gr.

Főleg más antibiotikumokkal szemben resistens staphylococcusok ellen hatásos az albomycin. Nem toxicus. Fokozza a fehérvérsejtek phagocytatevékenységét, ebben különbözik a többi ismert antibiotikumtól (50). *Gause* (39) szerint sikerrel adható pneumóniánál, penicillin-resistens pneumococcus-meningitissnél és prostatitisnél, valamint gonorrhoea urethritissnél. *Berent* (13) pyodermiánál kenőcs formájában ajánlja, chronicus prostatitisnél napi 1—1,5 millió E.-et adott izomba.

Új antibioticum a novobiocin (albomycin, cathomycin, streptonivicin, cardelmicin). Hatásos Gram poz. és neg. baktériumok, főleg staphylococcusok, kevésbé pneumococcusok, streptococcusok és egyes proteus-törzsek ellen. Napi adagja 4x0,5 gr. (60,80). *Dimmling és Knothe* (31) hasonló eredményre jutottak a Hoechst-gyár inamycin (novobiocin-natrium) nevű készítményével. *Wright* (123) szerint a therápiás vérszint 3 mgr. százalék, ami napi 1 gr-mal érhető el. *Fairbrother* (36) szerint hatását erősen befolyásolja a környezet pH-ja és a táptalaj minősége.

1954-ben fedezték fel a rovamycint (spiramycint). Klinikailag 1956-ban kezdték alkalmazni. Bakteriostaticus és baktericid hatású staphylococcus, streptococcus, gonococcus fertőzésnél. Typhus exanthematicus (két közölt eset) és viruspneumonia (hét közölt eset) eseteiben gyors javulást idézett elő. Napi adagja 2—5 gr., az eset súlyosságától függően 6—30 napon át. *Renoux és munkatársai* (100) 78 esetben alkalmazva, mellékhatásokat nem észleltek. Okozhat gyomorpanaszokat, hasmenést, ekzemat. Az eddigi tapasztalatok szerint a bélflórát nem változtatja meg. *Senn* (106) sikerrel alkalmazta súlyos erythromycin-resistens staphylococcus enteritissnél.

Az oleandomycint 1954-ben izolálta a *Streptomyces antibioticus*-ból *Sobin, English és Celner*. In vitro hatásspektruma hasonló a penicillin, erythromycin és carbomycin hatásspektrumához. *Esellier és Keith* (34) 412 betegen próbálták ki hatását, napi adagként szájon át. 1,5—3, egyes esetekben 4 gr-ot is adtak, átlagban 10—12 napig. Romicilt (oleandomycinphosphat) élettani konyhasó-oldatban oldva adták i. v. és i. m. 1—2 gr-os adagban. Vizsgálataik alapján a romicil hatásspektruma szélesebb, mint a penicilliné és streptomyciné, és más, mint a chloromycetiné és a tetracyclineké. Gram poz. kórokozók ellen hatásosabb, mint a penicillin. Ismételtén jó hatást értek el penicillin-streptomycin-chloromycetin-erythro-

mycin- és teracyclin-resistens esetekben. Bakteriológiai vizsgálatok szerint hatásos Gram poz. baktériumok, egyes Gram negatív diplococcusok, Haemophilus influenzae, rickettsiák és egyes vírusfajták (influenza A-B-C, ornithosis, mononucleosis infectiosa) ellen. Előnye továbbá, hogy nem toxicus és a bélfloórát nem változtatja meg.

Az 1948-ban felfedezett xanthocillin hatásos a penicillin- és sulfamid-resistens staphylococcus törzsek ellen, azonban erősen toxicus volta és rossz felszívódása miatt csak helyileg alkalmazható. Sikerrel alkalmazták nehezen gyógyuló, nagyfelületű sebek kezelésénél, laparotomiánál a hasüregbe adva és ulcus crurisnál.

A mind gyakrabban észlelt gombás fertőzések leküzdéséhez szükséges új, a gombák ellen hatásos antibiotikumok alkalmazása. Ilyen a mycostatin (nystatin), adagja testsúly kg-onként, 4 óránként 20—30 mgr. i. v. vagy 0.3—1 gr. szájon át (82). Kevésbé toxicus, de nagy adagokban orrváladékozást és gyomorbél tüneteket okoz.

Protozoonok, elsősorban trichomonas ellen hatásos a trichomycin. Hosoya és Soeda (52) szerint in vitro hatásos Gram poz. és neg. baktériumok, Candida albicans és trichophyták ellen. Entamoeba histolytica ellen hatásos a fumagillin.

III.

Az antibioticus therapia értéke.

Az antibiotikumok bevezetése a gyógyászatba számos fertőző betegség kezelésében forradalmi változást jelentett. Megváltoztatta a betegségek lefolyását, kórjórólátát, mortalitását. Számolnunk kell ismert kórképek lefolyásának megváltozásával, eltűnnek például a typhus klasszikus szakaszai, a tüdőgyulladás tankönyvekben leírt stádiumai. A pneumoniás krízist ma már alig látjuk. Sebészi megbetegedéseknél is számos változást hozott az antibioticus kezelés. A heveny csontvelőgyulladás régebbi statisztikák szerint 25 százalékos halálozással járt. Ezzel szemben *Trueta* újabban közölt 100 osteomyelitises betegéből egyet sem veszített el (cit. 112). Megváltozott a csontvelőgyulladás kórképének lefolyása, korai antibioticus kezelés mellett az esetek fele konzervatív kezeléssel gyógyul. A röntgenképen a folyamat lefékeződik, esetleg csak atrophia figyelhető meg. A megváltozott röntgenkép gyakran megnehezíti az elkülönítést rosszindulatú csontdaganatoktól (40). A peritonitis klinikai képe is megváltozott. Antibiotikumok hatására a klinikai tünetek elhalványodnak, ami diagnostikai nehézségeket okozhat és kellőleg mérlegelendő a szükséges therapia kiválasztásánál (30). *Avcin* és *Berezina* szerint (5) eltűnnek a fertőző betegségek progressziójának jelei, főleg az exsudatív jelenségek. Ugyanakkor új tünetekkel kell számolni, melyeket az antibiotikumok által, vagy a mikroorganizmusok szét-esése által okozott toxicus-allergiás reakciók ráarakódása, hypovitaminosis vagy másodlagos infectio idéz elő.

Vannak kórképek, melyeknek kórjórólata gyökeresen megváltozott. Egy amerikai biztosító társaság statisztikája szerint 1955-ben 100 ezer biztosított közül 8 halt meg tbc-ben, ami 10%-kal kevesebb, mint 1954-ben és 96%-kal kevesebb, mint 1911-ben (99). Ismeretes, hogy a meningitis tuberculosa diagnosisa még egy évtizeddel ezelőtt halálos ítéletet jelentett a beteg számára. A kombinált streptomycin-INH-kezelés eredményeképpen ma már 85—96%-os gyógyulási eredményekről számolnak be. A pneumococcus menin-

gitis 100%-os mortalitása a kombinált penicillin-sulfamid-kezelés hatására 20—30%-ra csökkent. A súlyos lefolyású és azelőtt 40—50%-os halálozással járó meningococcus-meningitis mortalitása 4—10%-ra ment vissza. A pneumococcus pneumoniák 20—25%-a volt halálos kimenetelű, ma 5%-a, vagy még kevesebb. Typhus abdominalis 6—25%-os mortalitása a chloramphenicol-kezelés bevezetése óta 4%-a alá csökkent. *Miklós* és *Kriston* (79) 18, *Münnich* (85) 110 threomycinnel kezelt hastífuszos betegéből egy sem halt meg. *Keleti* (59) 31 typhus eset kapcsán a chloramphenicol kezelés előnyeit az alábbiakban foglalja össze:

- a) A klinikai tünetek 3—6 nap alatt eltűnnek.
- b) A szövődmények és letalitás nagyfokú csökkenése.
- c) Elnyújtott kezelésnél a recidivák száma sem nagyobb, mint az antibioticus kezelés előtti időben.

Tapasztalatai szerint kezdő adagként 1 gr., majd napi 2, ritkán 3 gr. szükséges. Ugyanakkor a chloramphenicol-kezelés a bacillus-gazdaságot nem szünteti meg. A diagnosztikában megnőtt a haemocultura, széklet és vizelet bakteriológiai vizsgálatának jelentősége, mert a Vidal-agglutinatio értékelhetősége erősen csökkent. (Lásd alább.)

Lényegesen kedvezőbb lefolyásúvá vált a dysenteria, melynek toxicus esetei régebben különösen kisgyermekkorban, de felnőtteknél is igen veszélyesek voltak. Sulfathiasol, majd sulfaganidin adagolása a kórlefolyást lényegesen kedvezőbbé tette, a chloramphenicol-kezelés pedig az esetek oroslánrészében könnyű lefolyásúvá változtatta. Újabban rövid, 2—4 napig tartó kezelést alkalmazunk. Vannak azonban már chloramphenicol (chlorocid) resistens, tetracyclinre gyógyuló esetek is (59). *Abbot* és *munkatársai* (1) *Shigella sonnei* dysenteriában szintén a tetracyclin-kezelés felsőbbiségét tapasztalták.

Rudder és *Wettermann* (103) 1954-ben többszáz csecsemőkori antibioticus kezelés előtti, illetve chloramphenicol vagy aureomycin-kezelésben részesülő pertussis eset kórlefolyását hasonlította össze. Kiderült, hogy az átlagos ápolási idő antibiotikum nélkül 11 hét, antibioticus kezeléssel négy és fél hét volt. Az összmortalitás 17,5%-ról 3,9%-ra, a pneumoniás szövődmények száma 23,6%-ról 4,8%-ra csökkent. Vannak kórképek, melyeknek kezelése ma is problémát jelent, pl. *pyocyaneus* és *proteus sepsis* esetei, *subacut endocarditis* stb., de ezeknek a prognózisa is javult. A therapiásan nemrég még nehezen, vagy alig befolyásolható *brucellosis*ban is mind gyakrabban tapasztalható a beteg tartós remissióba kerülése, illetőleg gyógyulása. *Halász* és *Tébnér* (46) az előzőleg 3 hónapon át lázas Bang-kóros betegnek 5 nap alatt 24 gr. threomycint adtak. A beteg a kezelés megkezdése után 36 óra alatt leláztalanodott. Közismert a *scarlatina* enyhébb lefolyása, a toxicus esetek ritkábbá válása és a szövődmények számának nagyfokú csökkenése. *Kulin* és *munkatársai* (67) az ún. ciklikus penicillin-kezelés után csak 4,5%-ban észleltek szövődményt. Világszerte csökkent a rheumás lázas betegek száma a tonsillitisek és lázas felsőlégúti hurutok sulfamid- és penicillin-kezelése óta, illetve e szerek profilaktikus adása következtében. A syphilis kezelésében nagymértékben alkalmazzák a penicillint, főleg Amerikában, ahol majdnem kiszorította a klasszikus lues-kezelést. A penicillin-kezelés abszolút indikációjaként fogadhatók el az alábbiak: 1. *Salvarsan-intolerantia*, illetve toxicus károsodások. 2. *Salvarsan-resistens* esetek. 3. Egyidejű terhesség. 4. *Congenitalis lues*. 5. Egyidejű aktív tbc., diabetes és májbetegségek. 6. *Neuro-lues*.

Actinomycosisban legjobban bevált a napi 1—2 millió E. penicillin + masszív sulfonamid (napi 8—12 gr.) együttes adása. Diphtériánál az anti-toxicus serum-therapia kiegészítéseként súlyos esetekben és bacillusürítők-nél bevált a penicillin (400 ezer E./die) és streptomycin (0.5 gr.) együttes adása. A vírus-betegségek közül lymphogranuloma inguinale ellen 2—3 hétig adunk aureomycint, terramycint vagy chloromycetint. Psittacosis-ornithosis eseteiben legjobban bevált az aureomycin és terramycin, vagy penicillin napi 1—2 millió E.-nyi adagban. Primaer atipusos pneumoniánál kiváló hatású az aureomycin, terramycin és chloromycetin. A különösen veszélyes fertőzőbetegségek kezelésében is vannak eredmények: A cholera vibrio terramycinrel és chloromycetinnel szemben érzékeny in vitro. Klinikai beteganyagon azonban az antibioticus kezeléssel, illetve chemoterápiával elért eredmények nem egységesek, még leginkább a chloromycetin-kezelés vált be (2 nap alatt 4 gr. szájon át, vagy 24 óra alatt 1.25 i. v.). Bacillusürítőknél beváltak a széles spektrumú antibiotikumok. Lepra kezelésében legjobban a sulfon-származékok és thiosemicarbazon készítmények használhatók (thiomucid, Corteben, Tibione). Az anthrax-bacillusok in vitro penicillin-, aureomycin- és terramycin-érzékenyek. Klinikailag bevált penicillin napi 400—800 ezer E.-nyi adagban, septicus esetekben 4.000.000 E.-ig terjedő adagban, vagy napi 3 gr. aureomycin. Pestis kezelésében jó eredményekről számolnak be streptomycin és sulfonamid együttes adásával. Streptomycint 6—10—14 napig adnak 14—30 gr-os összmenyiségben, a kezdő adag igen magas (első napon 3—4 gr.). Ezzel a kezeléssel az eddigi 30—95%-os halálozási arányszám 4—20%-ra csökkent. Tularämiánál legjobban bevált streptomycin napi 1 gr-os adagban, de generalizált és pulmonális folyamatnál 2 gr-ot is adunk, max. 6—8 napig. Néha, főleg recidivák esetén aureomycin hat jobban 2—3 gr-os napi adagban.

Érdekes észlelés volt az, hogy antibiotikumok főleg a tetracyclinek, illetve a gyártásnál visszamaradt melléktermékek az állatok növekedését, súlygyarapodását kedvezően befolyásolják, feltehetőleg a bélflóra megváltoztatása, vagy a jobb tápanyagfelszívódás következtében. Különösen a Szovjetunióban és az U. S. A.-ban figyelték fel a szakemberek ezekre az észlelésekre és gyakorlatilag is alkalmazzák az állattenyésztésben. Tetracyclineket alkalmaznak kis mennyiségben hús, szárnyas, hal, sőt anyatej konzerválásánál is (15). Mint érdekességet említem meg, hogy *Shelley* (107) neomycin-oldatot alkalmazott 20 férfinél helyileg hónaljizzadás ellen és a kellemetlen szag eltűnését tapasztalta, amit úgy magyaráz, hogy a hatás az izzadó területen másodlagosan megtelepedett mikroorganizmusok elpusztítása által következett be.

Figyelemreméltóak azok az észlelések, melyek szerint bizonyos antibiotikumok egyes tumorfajták növekedését befolyásolni képesek. Sanamycint (actinomycin C) napi 100—400 gammás mennyiségben alkalmazták. *Schmidt H.* és munkatársai (105) 20 betegnél összmenyiségben 7.000—19.000 gammát adtak, 10-nél kifejezett javulást észleltek, a többinél csökkentek a szubjektív panaszok. *Mosonyi* (83) jó eredményekről számol be lymphoid leukaemia hyperspleniás tünetekkel járó eseteiben. *Eckhardt, Hartai* és *Molnár* (32) lymphogranulomatosisnál és hasonló kórformáknál sanamycint csak mint adjuváns kezelést ajánlják. *Wright* (122) 1955-ben a puromycin (stylomycin) nevű antibiotikummal kísérletesen tumorgátlást tudott elérni, de klinikailag az eredmények nem voltak reprodukálhatók.

Az antibioticus therapia árnyoldalai.

Mindnyájan tanúi voltunk a nagy kezdeti lelkesedésnek és átéltük azt az elragadtatást, amivel szakemberek és laikusok fogadták az antibiotikus kezelés gyógyeredményeit. Az évek folyamán, amint a mellékhatások, főleg az allergiás reakciók száma fokozatosan nőtt, ismeretessé váltak az antibioticus kezelés okozta halálesetek és súlyos károsodások, ahogy nőtt a resistentia kialakulásával a therapiás kudarcok száma, a kezdeti túlzott optimizmust bizonyos szkepsis, sőt egyesek részéről indokolatlan pesszimizmus váltotta fel. Egyik szélsőséges felfogás sem helyes. Az antibioticum therapiának, mint minden orvosi beavatkozásnak, megvannak a veszélyei és ezeket pontosan ismerni kell. Minden beavatkozás indikációjánál mérlegelni kell, hogy a beavatkozás kockázata arányban áll-e egyrészt a betegség veszélyeivel, másrészt a beavatkozás jó és rossz hatásaival. Ez a tétel, melyet az Orvosi Hetilap szerkesztősége az antibiotikum-vita konklúziójaként leszögezett, általános érvényű és teljes mértékben érvényes az antibioticus kezelésre. Világszerte megindult a küzdelem az antibiotikumok kritikátlan és indokolatlan adása ellen. Garrod (38) 1955-ös közleményében idézi Jawetz véleményét, mely szerint Amerikában a helytelen antibiotikum-adagolás az összes esetek 95, de talán 99%-át is kiteszi. A Moszkvában 1955 áprilisában megtartott I. Összszövetségi Antibiotikum-konferencia előadásainak igen tekintélyes része foglalkozott az antibiotikumok mellékhatásaival. Az 1954 októberi második amerikai antibiotikum-symposiont ismertető cikknek a Lancet „Antibiotikum abusus“ (2) címet adta. Ezen utóbbi symposionon Hussar azt az elrettentő kijelentést tette, hogy a fatális antibiotikum-reakciók felében az antibiotikum adása felesleges volt. Véleménye szerint a kórházakban antibioticus kezelésben részesülő betegeknek csak egy negyede profitál valóban a kezeléssel! Élesen kikelt olyan helytelen nézetek ellen, melyek szerint például minél nagyobb az antibiotikum adag, annál biztosabb a hatás. A valóságban a szükséges adag felett a toxicitás sokkal gyorsabban növekszik. Hiba továbbá, hogy súlyosabb betegségnél tapasztalt jó hatás alapján jelentéktelen kórtüneteknél is alkalmaznak antibiotikumokat. Rámutatott végül a kis profilaktikus adagok resistentiát előidéző hatására és az újabb antibiotikumok toxicus voltára.

Hazánkban is mind gyakrabban észlelünk mellékhatásokat és allergiás reakciókat antibiotikumok adása után. A különböző statisztikák a penicillin-kezelésben részesültek között a penicillin iránt érzékennyé váltak arányát 1—10%-ra teszik. Komor (63) szerint penicillin után 6%-ban, Lénárt (72) legutóbbi közleménye szerint általában antibiotikumok után 2.8%-ban fordulnak elő allergiás manifesztációk.

Az antibiotikumok mellékhatásait az alábbiak szerint tárgyaljuk:

1. Allergiás és toxicus melléktünetek.
2. Bakteriális resistentia növekedése.
3. Biológiai változások (az immunitási viszonyok és a szervezet védekező erőinek megváltozása, normál flóra megváltozása, infectiócsere, superinfectió).
4. Egyéb zavarok: vitaminhiány tünetei, organotrop hatás, kórtünetek elfedése, az adagolás módjából származó zavarok.

Leggyakoribb szövödményként allergiás reakciók észlelhetők. Igen változatos formában jelentkeznek: urticaria, angioneuroticus oedema, serum-

betegsége emlékeztető tünetegyüttes, anafilaxiás shock, különböző bőrtünetek (exfoliativ dermatitis, maculo-papulosus kiütés, erythema marginale, scarlatiniform, pemfigoid elváltozások (42) erythema nodosum és multiforme, fotosensibilitás, stb.). Feltehetően allergiás eredetű a nem ritkán észlelt láz, továbbá leukopenia, agranulocytosis, thrombopeniás purpura, aplasticus anaemia, haemolyticus anaemia, polyarteritis nodosa.

Az allergiás reactio leggyakrabban penicillin, legritkábban chloramphenicol után jelentkezik. Általában az első alkalmazás után 10—12 nappal lép fel, ismételt adás esetén azonnal is jelentkezhet. Nem ritkán első bevételre jelentkezik, ilyenkor a sensibilizálás, vagy gombás betegségek (trichophytiasis, epidermophytiasis) által, vagy a környezet penészgombái (falpenész, szemétben levő gombaspórák) által inhalációs úton történik. Leginkább allergizál az előrement penicillinkező és inhalációs kezelés. Bőrreakciók *Herrel* (51) szerint leginkább orális kezelésnél, kevésbé vizes penicillinnél, legkevésbé procain-penicillin után lépnek fel. Trichophytiasisban szenvedőknél penicillin után a folyamat fellángolása nem ritka. Ide tartozik a kontaktdermatitisek kérdése is, mely leggyakrabban a streptomycin-gyártás folyamatában résztvevőknél és ápolóknál fordul elő, főleg a kézen és a szemhéjakon, nem ritkán igen makacs formában, úgy hogy sor kerülhet a munkahely megváltoztatására is. Megkísérélhető a specifikus desensibilisatio, *Sadler* szerint (104) jó eredménnyel.

A többi antibiotikum közül a chloramphenicol is okozhat bőrtüneteket. *Biró* és munkatársai (17) scarlatiniform exanthemát és urticariát észleltek. *Kalamikarjan* (56) szintomicin (chloramphenicol) kezelés után észlelt scarlatiniform, morbilliform exanthemát, urticariát és kiterjedt erythrodermiát. *Münnich* 110 threomycinnel kezelt typhus-betege közül 4-nél a kezelést exanthema miatt kellett abbahagyni.

Részben allergiás mechanizmusra vezethető vissza az aureomycin-, illetve chloramphenicol-kezelés után fellépő ún. ano-rectalis syndroma, melyet nálunk *Kós* és *Kázmér* (65) elemzett részletesebben. Tünetei: égés, fájdalom, perianális viszketettség, később végbélvérzések. A rectumnyálkahártyán kisebb erosiós és bevérzések láthatók. Kiváltásában szerepet játszik a bélflóra megváltozása, mely másodlagosan gombák felszaporodását, továbbá az endogén B- és K-vitaminsynthesis elnyomását vonja maga után. Az antibiotikum kihagyása után és B-komplex, C- és K-vitamin adására a tünetek rendszerint csökkennek, de a panaszok hónapokig is fennállhatnak. Túlérzékenységi reakcióként láz jelentkezhet, főleg streptomycin (82, 104) és penicillin után.

Legveszélyesebb az anafilaxiás shock képében lezajló akut allergiás tünetcsoport. Még néhány évvel ezelőtt nagy ritkaságnak számított (87), de *Feinberg* (cit. 83) adatai szerint 1956-ig a penicillin halálesetek száma kb. 1000-re volt tehető! Az anafilaxiás shock rendszerint előrement injekciós kezelés után ismételten adott penicillinre következik be. *Lőrinczy* és *Pázmányi* (76) szerencsés kimenetelű penicillin shockot írtak le. *Philipp* és *Fehértai* (94) esetében a 49 éves beteg 7 éve szenvedett már asthmában, amikor bronchitise miatt adott penicillin után 10 perccel következett be a shock-szerű állapot. *Komor* 43 éves asthmás nőbetegénél cortison-kezelés közben pneumonia lépett fel, a penicillin-kezelés halálos anafilaxiás shockot váltott ki. Ez a két eset is utal az allergiás betegek nagyobb veszélyeztetettségére. Kórházunkban fordult elő az alábbi eset: G. F. 21 éves férfi 1954. IX. 10-én benzinrobbanás következtében kiterjedt égési sebeket szenvedett (I—III. fokú). Emiatt egy másik kórházban általános és helyi kezelésen kívül hosz-

szabb ideig penicillin-streptomycin-kezelésben részesült. December 22-én került kórházunk baleseti sebészeti osztályára, ahol december 29-én a kialakult bal térd contractura miatt plasztikai műtét történt. December 23-án és 27-én egy-egy ampulla bismocillint kapott. A műtét napjától kezdve újra kristályos penicillint kapott, naponta 3x200.000 E-nyi adagban. A műtét utáni napon a beteg láztalan volt, déltájban hirtelen collapsusba került, eszméletét veszítette. Transfusió, perifériás szerek adása után öntudata visszatért, tensiója emelkedett. 1955 január 1-én a mellkason és felső végtagokon összefolyó élenkvörös exanthema jelent meg. Állapota rohamosan romlott. Az exanthema és a 11%-os eosinophilia alapján penicillin-allergia volt felvehető és a penicillint elhagyták. A therapiás erőfeszítések dacára a beteg január 4-én szívelégtelenség és tüdőoedema tünetei között exitált.

Krohn (66) betegénél egyetlen tableta orális penicillin bevétele után 1 órával következett be a halál. *Maganzini* (77) két esetében előrement injekciós kezelés után egy-egy tableta V, illetve G penicillin életveszélyes shockot váltott ki, mely csak adrenalin, cortison és antihistamin adására rendeződött. *Lewis* (73), aki 12 esetben látott hevenyen fellépő reakciót penicillin után, felhívja a figyelmet az anamnesis legmondosabb felvételére, mert kellő rákérdezéssel nem ritkán deríthető ki 1—1 enyhébb reakció régebbi penicillin injekció után. Allergiás tünetként fogható fel a gyakori eosinophilia, *Kocsergin* (61) szerint penicillin és streptomycin adása után a betegek 30—60%-ánál mutatható ki. Feltehetőleg allergiás, illetve allergiás-toxicus eredetű a vérképzőrendszerre gyakorolt hatás is. Leggyakrabban chloramphenicol-kezelés okoz vérképzőrendszeri zavarokat, melyeket aránylag gyakran észleltek kezdeti nagy adagok alkalmazása után. *Visconsi* (117) pl. 60 gr. chloramphenicol után látott halálos kimenetelű panmyelophthisist. *Rankin* (96) staphylococcus-sepsisnél penicillin- és chloramphenicol-kezelés mellett észlelt agranulocytosist (és generalizált mycosist), *Louwette* és *Lambrecht* (75) viszont 2000, chloramphenicollal kezelt betegnél csak 2 esetben találtak anaemiát, bár az 1950—1955 közötti irodalomból 178 chloramphenicol utáni aplasticus anaemiát gyűjtöttek össze. Általános vélemény szerint a napi adagon kívül az összmenyiség is szerepet játszik. Ajánlatos 25—26 gr-nál nagyobb adagok mellőzése és a kezelés 10—14 napnál ne tartson hosszabb ideig. *Münnich* említi meg, hogy a csontvelőkárosodás veszélye nagyobb egyidejű hólyaghurut esetén (visszaszívódás?).

Akut életveszélyt jelent a typhus-beteg részére a chloramphenicol-kezelés folyamán fellépő kritikus leláztalanodás, melyet collapsus, a keringés összeomlása, subnormalis hőmérséklet és részvégtlenség kísér. Ez a Herxheimer-reakcióként felfogható és nem ritkán halálos szövődmény abban az időben fordult elő, mikor a typhus kezelésében kezdeti nagy adagokat alkalmaztak. Kiváltó okként a nagy számban széteső baktériumokból felszabadult nagymennyiségű endotoxinnak a szervezetre gyakorolt hatását veszik fel. Újabban, mióta kezdeti kis adagokat alkalmazunk, ez a veszélyes szövődmény alig fordul elő.

Többen (8, 53) írtak le chloramphenicol-kezelés utáni purpurát és haemorrhagiás diatézist thrombopeniával, illetve teljes thrombocytahiánnyal a vérben. Fertőző osztályunk egyik nőbetegénél, aki Sonne-dysenteria miatt kapott chlorocidot, 8 gr. után kiterjedt bóralatti vérzések léptek fel, a thrombocytaszám 97.000-re csökkent. Vitaminok, folsav adására néhány nap alatt a vérzések eltűntek, a thrombocytaszám újra elérte a normális szintet. *Osziko* (90) chloramphenicol-kezelés után a vér-methaemoglobin felszaporodását mutatta ki dysenteriás betegeinél. Ugyanilyen tapasztalatokra

tett szert kísérleti állatoknál chloramphenicol adása után. Toxicus vagy allergiás mechanizmus útján válthat ki a nagy adagban alkalmazott aureomycin zsíros májdegenerációt vagy necrosist. *Pagliei* (91) írja le egy 7 éves gyermek esetét, aki peritonitise miatt 4,8 g aureomycint kapott. Boncolásnál a peritonitist gyógyultnak találták, de szembetűnő volt a máj és vesék zsíros el-fajulása.

Ismeretes, hogy streptomycin a vestibularis apparátust károsítja, emiatt vezették be a dihydrostreptomycint, amely viszont a cochlearist károsítja, sőt mint kiderült, ez utóbbi hatása maradandóbb és súlyosabb, mint a streptomycin kihagyása után jól kompenzálódó vestibularis károsodás.

Kocsergin (61), valamint *Bohn* és *Koch* (21) hívták fel a figyelmet az ún. penicillin-mérgezésre. A központi idegrendszerbe jutott penicillin görcsöket, tüdőödémát, tüdőbevérzést, enteritist okozhat. A liquorba a penicillin intrathecalis adásnál, vagy a vér-liquorgát gyulladással eredetű fokozott átjárhatósága következtében kerül be. A szájon át adott antibiotikumok gyomor-bél panaszokat, hányingert, hányást, hasmenést, puha széklet, étvágytalanságot okozhatnak, melyek következtében nem ritkán a szer adását megszakítani kényszerülünk.

A bakteriális resistencia kérdése. Az antibiotikum resistencia kétféle lehet: 1. Elsődleges természetes resistencia. Úgy vizsgáljuk, hogy megnézzük, hogy bizonyos betegségekből, illetve kórházi betegekben kitenyészített baktériumok hány százalékban érzékenyek, illetve resistensek penicillinnel és más antibiotikumokkal szemben. Gyakorlatban legnagyobb jelentőségűek a penicillin-resistens staphylococcusok, melyek penicillin--bontó fermentumot, penicillinaset termelnek. Számuk a penicillin bevezetése óta ijesztően emelkedett és ma már 70—80 százalékot is elér. Szerencsére, a többi kórokozó penicillin-érzékenysége alig változott. 2. Szerzett resistencia. A gyógykezelés megkezdésekor érzékeny kórokozó a kezelés folyamán a szer behatása következtében válik resistenssé. Tudomásom szerint először *Hämel*-nek sikerült mesterségesen resistentiát előidézni. Egy gonococcus kultúrában lassú fehérjemegvonással elérte, hogy a gonococcusok anyagcseréjüket fehérjéről szénhidrátra állították át. Ezek a gonococcusok sulfonamid- és penicillin-resistenssé váltak (48).

Szerzett resistencia leginkább streptomycin és erythromycin adása után fejlődik ki, tehát csak szigorú indikáció alapján adandók.

A II. sz. táblázaton látható a staphylococcus aureus-törzsek resistenciájának százalékos megoszlása néhány irodalmi adat és kórházunk központi laboratóriumának 2 éves anyaga szerint. Saját anyagunkban 434 kitenyészített colitörzsből penicillinnel szemben 98 százalék, streptomycinnel szemben 40 százalék és chloramphenicollal szemben 28 százalék volt resistens.

Meg kell említeni a keresztresistencia fogalmát, mely alatt azt értjük, hogy az egyik antibiotikummal szemben resistens kórokozó a másikkal szemben is resistens. Ilyen keresztresistencia létezik aureomycin—terramycin, erythromycin—carbomycin és streptomycin—neomycin között. Resistens törzsek felszaporodása teszi elsősorban szükségessé újabb antibiotikumok izolálását és alkalmazását a gyógyászatban.

Egyéb kórokozóknál is várható a resistencia kialakulása. Így *Báthori* és *Gergely* (7) koraszülötteknél házi coli-dyspepsia járványánál a kitenyészített törzseket a szokásos antibiotikumokkal szemben resistensnek találták. Polymyxin B úgy injekcióban, mint szájon át adva maximálisan hatásos volt.

STAPHYLOCOCCUS TÖRZSEK PENICILLIN REZISZTENCIÁJÁNAK SZAZALÉKOS MEGOSZLÁSA Néhány Irodalmi ADAT SZERINT.

SZERZŐ	MILYEN ANYAG, HOL	MELYIK ÉVBEN	PENICILLIN	STREPTOMYCIN	CHLORAMPENICILIN	TETRACYCLINCSOP.
			ELLENI REZISZTENCIA %-osoz.			
BARDER-ROWNTREE THOMSON	ANGOL-AMÉRIKAI KÖRHÁZAKBAN.	1948-49	60-80			
GOSLINGS W. R. O. és mtsa.	LEIDENI KÖRHÁZ BETEGEI VIDÉKI PRAXIS BETEGEI	1952-53	70 4(1)	45	22	14
VÁCZI-MIHÁLYFI		1953	39			
FÜRÉSZ-KUBINYINE-KÖS	SEBÉSZETI ESETEK	1954	40			
KÓROSSY-ÓZONY	COCCOGEN BŐRFOLYAMATOK	1954	41.3	14.8	0.8	
NÁDOR V és mtsai.	SEBÉSZETI ESETEK	1954	86	14	29	
LIU-CHI-CHANG és mtsa.		1954	68.3			
ORTEL		1948 1953	15 70			
THAN F.-DŰZSAN G.	KÖRHÁZI ANYAG	1955 VII. 57 VII.	78	12	28	*

* AUDEOMYCIN REZISZTENS: 9%
TERRAMYCIN REZISZTENS: 17%

Az antibiotikum-resistentia következtében a normális testflóraegyensúly felborul, az érzékeny törzsek elpusztulnak, a kevésbé érzékenyek elszaporodnak. Ebből adódó következmények (9, 119):

a) Vitaminhiány tünetei, a vitaminszintézisben részvevő baktériumok pusztulása következtében.

b) Resistens törzsek felszaporodása, elburjánzása, superinfeció olyan törzsekkel, melyek addig jelentőséggel nem bírtak, pl. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* és főleg *Candida albicans*. Közismert a gombás folyamatok gyakoriságának növekedése. A candidiasis generalizált sepsis vagy szervekre lokalizált alakban lép fel. Tünetei: gyulladásoz tünetek a szájban, nyelvcsőben, emésztőcsatornában, légutakban és húgyutakban. Néha súlyos, esetleg halálos kimenetelű kórkép alakul ki, mely tüdőgyulladás, bakteremia, meningitis, stomatitis, bőrijelenségek, szív-izom-vese-tüdőtályogok tüneteiből tevődik össze. Candidiasis rendszerint egyéb betegségek folytán leromlott szervezetben lép fel és a beteg állapotát tovább rontja. *Pastinszky* és *Rácz* (92) 14 antibioticus kezelés folyamán fellépő soor fertőzés kapcsán a fertőzést a beteg általános állapotának leromlásával, vitalitásának csökkenésével és a fiziológiás nyálkahártyaflóra egyensúlymegváltozásával magyarázzák, de szerepet tulajdonítanak a vitaminképzés zavarának is. B₁-hypovitaminosist 3 esetben a nyelv vörös fluorescenciájának csökkenésével tudtak igazolni. Sokan (4, 9, 14, 23, 26) ismertettek rendszerint septicus képet mutató generalizált candidiasist, *Pázsit* (93) pedig glutealis injekciós tályogban kimutatható *Nocardia*-fertőzést.

Főleg a szélesspektrumú antibiotikumok alkalmazásánál lép fel komolyabb szövödményként a choleriform, pseudomembranaceás gastroenteritis, melyet resistens, enterotoxin-képző staphylococcusok foudroyans elszaporodása okoz és gyakran halálos kimenetelű, főként gyermekeknél. *Gsell* és *Kesselring* (45) achromycin-kezelés után 5 halálos kimenetelű haemorrhagiás pseudomembranaceás enterocolitist írtak le. Három esetben staphylococcus, egy esetben *Geotrichum* gomba és egy esetben proteus és coli volt a kórokozó. *Chore-*

mis (28) közlése szerint 195 antibioticus kezelésben részesülő gyermek közül 22-nél súlyos, ebből 14-nél halálos kimenetelű gastroenteritis fejlődött ki.

Ma még nem tekinthető teljesen lezárt kérdésnek, hogy az antibiotikumok mennyire befolyásolják a makroorganizmus biológiai, nevezetesen immunbiológiai folyamatait, a szervezet védekezőerőinek kifejlődését, illetőleg működésbe lépését. Már leszögeztük előbb, hogy az antibiotikumok hatása a szervezetben lényegében bakteriosztatikus hatás és az infekció leküzdése a szervezet feladata. A fertőző-betegségek szokásos ciklusainak megváltozása, a recidivák felszaporodása és más jelek arra utalnak, hogy az antibiotikumoknak az immunitás kifejlődésében szerepük lehet. Ennek következményeképpen gyakoribbá válnak a recidivák és reinfectiók. Ismeretes, hogy scarlatinában a csak kezdetben alkalmazott penicillin-kezelés következtében a másodfertőzések száma megszorodott és a védő antitestek képződése meglassúbbodott. *Rudas* és *Surányi* (102) kísérletei szerint a scarlat-toxinnal kezelt nyulaknál penicillin gátolja az immunbiológiai folyamatokat, a gamma-globulin-szint alacsonyabb, mint a kontroll-csoportnál. Ezen hátrányos hatás kiküszöbölésére vezette be *Kulin* scarlatinás gyerekek ún. ciklikus penicillin-kezelését és a szövődmények egyharmadra való csökkenését érte el. *Kamarás* és *mtsai* (57) az antitoxicus immunitás biztosítása céljából a scarlatinás beteg penicillin-kezelés közben vagy után történő aktív immunizálását ajánlják.

Typhus abdominalisnál a chloramphenicol-kezelés előtti időben a recidivák száma kb. 10 százalékra volt tehető (3—16 százalék). A chloramphenicol-kezelés bevezetése után a recidivák száma ugrásszerűen 30—50 százalékra (16—60 százalék) emelkedett (118). Hazánkban *Angyán* és *mtsai* (6) 6—8 nap alatt adott 18—23 g chloramphenicollal történő kezelésnél 53 százalék recidivát írtak le. *Miklós* és *Kriston* (79) 1952—53-ban 31 százalék recidivát észlelt. Az elnyújtott, láztalanságban 10—14 napig folytatott chloramphenicol adagolással sikerült a recidivák számát újra a régi nivóra csökkenteni. (*Münnich* 110 betegénél 8 százalék.) Ismeretes, hogy az agglutinációs titer kialakulásában is változást idézett elő az antibioticus kezelés. A Vi és O antitest képződését kedvezőtlenül befolyásolja a chloramphenicol-kezelés, H antitestekét ellenben nem (79), *Mihajlova* (78) viszont idei közleményében azt írja, hogy szintomicin és levomyecetin nem változtatja meg lényegesen a Vidal-titert. *Teller* (113) kísérletei alapján bizonyítottan vette, hogy az antibiotikumok a RES funkcióját csökkentik; Omnadin adásával az immunanyagképzés penicillin-kezelés alatt fokozható volt. *Mosonyi* és *mtsai* (84) már 1952-ben felhívták a figyelmet arra, hogy penicillin és aueromycin csökkentik a phagocytosist (*Lamblin* és *mtsai* ellenkezőleg azt tapasztalták, hogy penicillin és streptomycin hatására növekszik a phagocytosis-index [68]). Az antibiotikumok phagocytosis-ellenes hatását B₁-, B₂-, C- és N-vitaminnal előnyösen tudták befolyásolni.

A kísérletes vizsgálatok és a klinikai észlelések is arra utalnak, hogy antibiotikumok, elsősorban szélesspektrumúak adása közben számolni kell endogen hypovitaminosisis tüneteivel. Penicillin-kezelés alatt a tünetek egy része B₁-, B₂-, C- és N-vitamin relatív hiányára vezethető vissza. Az aureomycin-kezelés következtében fellépő májkárosodást *Tomasevskij* (cit. *Mosonyi*) oki összefüggésbe hozta B- és C-vitamin hiánnyal. *Harrison* és *Feivel* (47) INH-kezelés közben pellagra tüneteit észlelték, melyek az INH-kezelés abbahagyása után nicotinsavamid adására fejlődtek vissza. Részben nicotinsavamid-hiány, részben resistens mikroorganizmusok elszaporodása okozza a penicillin-kezelésnél egyes esetekben fellépő lingua nigra pilarist. Fentiek

meggyőzően bizonyítják, hogy antibiotikum therapiánál célszerű vitaminokat adagolni.

I. v. adott aureomycin gyakran idéz elő a beadás helyén thrombophlebitist. Arra is gondolnunk kell, hogy minden injekciós kezelés fokozza az inoculatiós hepatitis veszélyét, tehát feleslegesen ne adjunk injekcióban antibiotikumokat sem.

V.

Az allergiás reakciók megelőzése és gyógyítása

Az antibiotikumok a gyógyításban ma már nélkülözhetetlenek. Minden gyógyító orvosnak kötelessége tehát, hogy a káros mellékhatások elkerülésére, megelőzésére törekedjék. Minthogy penicillin-kezelés után lépnek fel a legnagyobb számban allergiás és anafilaxiás reakciók, az antibiotikum konferenciák és a legtöbb közlemény elsősorban a penicillin-okozta reakciók kiküszöbölésének csökkentési módjaival foglalkozik (2, 12, 22, 25, 55, 63, 71, 73, 76 stb.).

Alapelvekként fogadjuk el az alábbiakat:

1. Penicillint (általában antibiotikumokat) csak indikált esetekben adjunk, lehetőleg pontos kórisme felállítása után, célzott kezelés formájában. Nem tisztázott lázas állapot, katarrhális tünetek miatt ne adjunk antibiotikumokat. Influenza szövődménymentes esetekben antibiotikumok adása therapiás célból nem indokolt, semmiképpen se alkalmazzunk antibiotikumokat influenza megelőzése céljából.

2. A kórelőzmény felvételénél lehetőleg pontos és részletes adatokat szerezzünk arra vonatkozólag, hogy a beteg, vagy vérszerinti családtagjai nem szenvednek-e allergiás betegségekben. Kapott-e a beteg már előzőleg penicillint bármilyen formában és ha igen, jelentkeztek-e a kezelés hatására allergiás tünetek (bőrviszketegség; csalánkiütés stb.). Meg kell vizsgálni a beteg bőrét gombás elváltozásokra. Ha penicillin túlérzékenység gyanúja áll fenn, scarifitációs vagy intracutan bőrpróbát végzünk. Megemlítendő, hogy ez utóbbiak is veszélyesek lehetnek. *Mosonyi* betege pl. 6 perccel az intracutan inj. elvégzése után halt meg glottisoedema következtében. A bőrpróba pozitívitásának kizárásához meg kell várni a 48 órás ún. késői reakciót. Allergiás anamnéziséű betegeknel igen nagy óvatosság ajánlatos. Ilyeneknek vénába ne adjunk penicillint és intramusculáris injekciónál ügyeljünk arra, hogy véletlenül se kerüljön vénába penicillin. *Brown* (22) penicillin-allergia fennállása esetén azt ajánlja, hogy ha feltétlenül szükséges penicillint adni a betegnek, úgy kapjon egyidejűleg 3—4 napon át adrenalint és antihistamin-készítményt. A penicillin 1/3 részét a felkar alsó részébe adjuk, majd az adag 1/3—1/3 részét félórás időközben adjuk be. Helyileg ne alkalmazzunk penicillint, mert lokálisan más antibiotikummal elérhetjük ugyanazt a hatást, penicillin pedig allergizálhatja a beteget. A túlérzékeny betegeket fel kell világosítani és speciális utasításokkal kell ellátni. Anafilaxiás shock elleni gyógyszerek mindig legyenek kéznél. Penicillin injiciálása után a beteg legyen legalább 20 percig szem előtt. Meg kell kísérlni a deszenzibilizációt penicillin és antihistaminok egyidejű adásával. Egészen kis (1—1/5 E.) penicillinadaggal indulunk, majd a penicillinadagot fokozatosan emeljük, az antihistamin-készítmény adagját pedig csökkentjük. *Mosonyi* a deszenzibilizációt 10—20 E. penicillinnel (streptomycin esetében 30—50, gammával) kezdi és antihistaminok egyidejű adásával 8—10 nap alatt éri el a therapiás adagot. Megkísérélhető a nem fajlagos deszenzibilizáció histaminnal.

Hussar már idézett előadásában sürgette, hogy az antibioticus kezelés veszélyeire sajtó útján is hívják fel a figyelmet és az egyetemi oktatásban fokozott mértékben foglalkozzanak az antibiotikumok mellékhatásaival. Lewis azt javasolja, hogy az ápolónők részére külön tanfolyamokat szervezzenek, melyeken megtanítták őket a helyes injekciós technikára.

A már fellépett allergiás tünetek ellen antihistaminicumokat, ACTH-t, cortisont, adrenalint stb. adunk. Jennings (54) Pronestyl (procainamid) adását javasolja penicillin kezelés alatt és utána még egy hétig napi $4 \times 0,25$ g-os adagban. 22 esetben kitűnő, 2 esetben mérsékelt eredményt ért el alkalmazásával.

VI.

* Az antibakteriális kombinációs kezelés a specifikus kezelés egyik legérdekesebb, de egyúttal legtöbb problémát felvető alkalmazási módja. A legrégebben alkalmazott, és legismertebb kombináció a streptomycin-INH, ill. streptomycin-PAS együttes adása. Kombináltan adunk különféle antibiotikumot, ill. antibiotikumokat valamilyen chemotherápiás szerrel.

A kombinált kezelésmód mellett szólnak az alábbi tényezők:

1. Az egyes komponensek hatásának összegeződése vagy potenciálása által fokozódik a közvetlen antibakteriális hatás.

2. Az egyik komponens hatásspektrum-része kiegészíti a másikat, illetve részben fedi azt, ezáltal szélesebbé válik az antibakteriális hatásspektrum. Különleges körülmények között synergismus következtében a hatásspektrum kiterjedhet kevésbé érzékeny kórokozókra is.

3. A különböző támadáspontú antibiotikumok kombinálása következtében lassabban alakul ki a baktériumresistentia.

4. Kombinált kezelési sémákkal csökkenthető a toxicitás. Az egyes adag nem csökkenthető, az összmennyiség viszont igen. A toxicitás csökkenthető azáltal, hogy azonos hatásspektrumú, de különböző gyógyszer-tani és toxicus tulajdonságú készítményeket adunk együtt. (Pl. antibiotikum + sulfamid, streptomycin + dihydrostreptomycin.)

5. Resistens törzsek által előidézett infekciócsere elkerülése.

6. Az egyes komponensek különböző pharmacológiai és fizikokémiai tulajdonságának kihasználása által a therápiás lehetőségeket is lehet szélesíteni, aminek főleg több fertőzési góc és különleges körviszonyok jelenléte esetén van jelentősége.

Mindezen tényezők figyelembevételével és kellő kritikával alkalmazott ésszerű kombinált kezelés gazdagabbá teszi therápiás lehetőségeinket. Megengedhetetlen azonban a kritikátlan polypragmasia, mely lényegében gondos aetiológiai diagnózis helyett alkalmazott kombinált kezelésmódot jelent. Nem vagyunk hívei a fix kombinált antibiotikum-készítményeknek, mert individualis kezelési módra nem alkalmasak és az esetleges káros mellékhatások megítélése és megakadályozása nehezebbé válik. Klinikai szémszögből nézve melyek tehát azok az indikációk, ahol a kombinált kezelés ajánlatos?

1. Életveszélyes heveny fertőzések esetén széles hatásspektrum biztosítása céljából, míg a vizsgálati leletek beérkeznek és az antibiotikum-érzékenység ismeretessé válik.

2. Vegyes fertőzésnél, mikor a kórokozók az egyes antibiotikumokkal szemben különböző érzékenységgel bírnak. Ilyen esetekben a célzott optimális kezelés csak gondos, gyakran megismételt bakteriológiai vizsgálatok útján választható ki.

3. A fertőzéscsere megakadályozása, vagy késleltetése céljából. Ezt a kombinált kezelésmódot csak kellő óvatossággal és korlátolt ideig alkalmazzuk, mert ha kritikátlanul történik, úgy a kórokozók minden antibiotikummal szemben resistenssé válhatnak.

4. A resistentia késleltetése, vagy meggátolása céljából. Leginkább tbc-nél alkalmazzuk ilyen célból. Ezáltal vált lehetővé az elnyújtott, hosszas, specifikus kezelés. Streptomycinen kívül leginkább erythromycin és carbomycin kezelésnél van nagyobb szerepe. Penicillin, tetracyclin és chloramphenicol kezelésnél sokkal kevésbé fenyeget a resistentia kialakulásának veszélye. Ahhoz, hogy a kombinált kezelés a resistentia kialakulását késleltesse vagy meggátolja, az alábbi feltételek szükségesek: a) a baktériumtörzsnek érzékenynek kell lennie a kombináció minden egyes tagjával szemben, b) a kombináció egyes tagjainak hatásmechanizmusa különböző legyen. („Keresztűz”). c) Az egyes komponensek kielégítő koncentrációban hassanak a fertőzési góccra.

5. Azokban az esetekben, ahol egyszerre kell kezelni az elsődleges és másodlagos fertőzési góccokat, olyan antibiotikumokat kell kombináltan adni, melyeknek különböző gyógyszer-tani és fizikokémiai (diffúzióképesség, optimális hatás pH-értéke stb.) tulajdonságai vannak. Ilyen kórképek pl. a purulens meningitis, meningitis tbc. stb.

Jawetz (cit. Walter) és Leeman két csoportba osztja az antibiotikumokat, egymásra gyakorolt hatásuk szempontjából. Az A-csoportba tartozik a penicillin, streptomycin, bacitracin, neomycin. A B-csoportba sorolható az aureomycin, terramycin, tetracyclin, chloromycetin és a sulfamidok.

Az A csoport tagjai egymással synergisták vagy indifferensek egymással szemben, de sohasem antagonisták.

A B-csoport tagjainak bakteriosztatikus hatása összegeződik, tehát egymás hatását segítik, de sem antagonizmus, sem synergizmus nem fordul elő.

Az A és B-csoport tagjai egymással szemben antagonisták, ha a kórokozó az A-csoportbeli antibiotikummal szemben érzékeny. Az A- és B-csoport tagjai synergisták, ha a kórokozó az A-csoportbelivel szemben resistens.

Néhány klinikailag sikerrel alkalmazott kombináció: Enterococcus okozta subacut septicus endocarditisnél penicillin és streptomycin együttes adása. Brucellosisnál bevált streptomycin és aureomycin, streptomycin és chloramphenicol, streptomycin és sulfamidok kombinációja (11). Gonococcus-, meningococcus-, staphylococcus-endocarditisnél antibiotikum+sulfonamid-kezelés infaustnak tartott esetekben a hyperacut lefolyást subacuttá változtatta. Staphylococcus-septikaemiánál legjobbnak bizonyult a penicillin+bacitracin, erythromycin+bacitracin és carbomycin+bacitracin kombináció (Reimann). Grasser (43) három salmonella-üritő bacillusgazda gyermeknél aureomycin és chloramphenicol együttes adásával 4—6 nap alatt prompt hatást ért el. Mohr (81) súlyos anthraxos betegeket tudott penicillin és aureomycin, illetve sulfamidok együttes adásával megmenteni. Milberg (80) colibacilluriánál és inficiált nephrolithiasisnál sikerrel alkalmazta aureomycin és trisulfadiazin kombinációját. Meg kell emlékeznünk arról, hogy a sulfonamidok az antibiotikumok megjelenése óta indokolatlanul kevés megbecsülésnek örvendenek, kevésbé használatosak, pedig főleg az újabb sulfamid készítmények (sulfadiazin, sulfamerazin, sulfamethazin, illetve kombinációjuk) sok esetben kiváló therapiás hatásúak, főleg a vizelet- és epeutak fertőzéseinél. Előnyük továbbá, hogy

kevésbé változtatják meg a normálflórát, mint az antibiotikumok és adagolásuk után ritkábban jön létre superinfectió.

Az antibiotikumok kombinációja cortisonnal a legutóbbi években kezd polgárjogot nyerni. *Gros* és *Tilling* (44) heveny fertőző betegségeknél, így pyelitis, meningococcus-meningitis, Pfeiffer-kór és Reiter-syndroma súlyos eseteiben észlelte jó hatását. A kedvező befolyást a toxicus tünetek csökkentésével és a gócek permeabilitásának fokozásával magyarázzák (121). *Reimann* (99) említi, hogy antibiotikumok és ACTH rövid ideig együtt adva jó hatású lebenyes pneumonia, typhus, brucellosis, trichinosis és meningitis tbc. súlyos eseteinél.

Széles skálája van az antibiotikumok kombinációjának más gyógyszerekkel septikaemiánál. Localis folyamatoknál a diffúzió javítása útján hat heparin, hyaluronidase, streptokinase, és streptodornase.

Íjven kombinált kezelésmódot alkalmazott a III. belosztály S. F. 29 éves nőbetegnél. Pneumococcus empyemája miatt ismételt punkció történt. Parenterálisan és közvetlenül a pleura-űrbe adott penicillin nem tudta a folyamat megnyugvását előidézni, csak amikor három ízben közvetlenül a pleura-űrbe adtak Varidaset (fibrinolyticus anyagokat tartalmazó készítmény, tartalmaz 200 000 E. streptokinaset és 50 000 E. streptodornaset), változott meg a kórfolyás. A gennyes exsudatum elfolyósodott, leszívhatóvá vált. Nem kétséges, hogy e kezelésmód nélkül a műtét nem lett volna elkerülhető.

Az utóbbi években mindinkább előtérbe került tartósan hatásos penicillinszintet biztosító készítmények gyártása. A 24 óránál hosszabb ideig hatásos szintet tartó penicillin-készítmények rutinszerű alkalmazása kifogásolható, mert allergiás tünetek esetén nehéz problémát okoz leküzdésük. Hazánkban *Takács* és *mtsai* (111), *Uri* és *mtsai* (115) foglalkoztak új tartósított penicillin, a chinin-penicillin bevitele utáni vérszintvizsgálatokkal. Vizsgálataik szerint a penicillinszint 48 órán túl is therapiás szintnek felelt meg.

Az antibiotikum-profilaxis kérdése sokat vitatott és véglegesen el nem döntött problémakört ölel fel. A legtöbb vitát a rheumás láz profilaxisa okozta. Saját gyakorlatunk is megerősíti azt a világszerte tapasztalt tényt, hogy a rheumás láz és acut glomerulonephritis előfordulása a sulfamid, de különösen a penicillin-kezelés óta jelentősen csökkent. Az ideális az volna, ha minden tonsillitisnél és felsőlégúti hurutnál megfelelő technikával történe bakteriológiai vizsgálat, elsősorban haemolyticus Lancefield A-typusú streptococcusok kimutatása céljából, és poz. bakteriológiai lelet után végeznők a penicillin therapiát. A mai lehetőségek persze csak az esetek kisebb részében teszik ezt lehetővé és rheuma-preventió szempontjából az időtényező sem hanyagolható el, hiszen éppen az akut stádium első napjai jelentik a legnagyobb veszélyt rheumás láz előidézésének szempontjából. Marad tehát az a racionális lehetőség, hogy kisgyermekkorban és serdülőkorban (3—18 év) minden feltételezhetően streptococcus nasopharyngitis, illetve tonsillitis esetén végezzünk penicillin-kezelést. Külföldi szerzők azon javaslata, hogy rheumás lázon átesett gyermekek évekig, esetleg 10—15 éven át állandóan naponta szedjenek kis adagban sulfamidot, illetőleg penicillint, véleményem szerint kellő ellenőrzés nélkül nem vihető keresztül és az esetleges mellékhatások, allergiás tünetek, resistentiakialakulás és az immunbiológiai folyamatokra gyakorolt hatás miatt nem tekinthető teljesen veszélytelennek. A vélemények egyébként is megoszlanak a rheumaprofilaxisra vonatkozólag. *Nitsch* (88) pl. kétségbe vonja a hosszasan alkalmazott sulfamid és penicillin rheumás láz kivédő hatását, főleg

oralis adagolásnál. Rheumás anamnesis, szívbillentyűhiba esetén minden feltehetően gócként tekintetbe jövő fog és mandula eltávolítását ajánlatos penicillin védelemben végezni, a szóródás és a régi folyamat fellobbanásának megakadályozása céljából. Vitatott kérdés a sebészeti beavatkozások antibiotikum profilaxisa. Nem helyes, ha minden nagyobb műtétnél rutinszerűen adunk antibiotikumokat, asepticus műtétnél felesleges. Ajánlatos viszont a profilaxis tüdőműtéteknél (lobektomia), kiterjedt és inficiált traumás sebeknél. Vastagbél és végbélműtéteknél az antibiotikum profilaxis bevezetése óta jelentősen csökkent a műtéti mortalitás (112). Legjobban bevált ilyen esetekben a neomycin—sulfamid kombináció (Leemann).

Fentiekben igyekeztem az antibiotikum therápia néhány problémáját megvilágítani és az eddigi ismeretek alapján a követendő utat, a helyes és célszerű kezelés irányelveit kijelölni. A problémák sokrétűsége és az eldöntetlen vitás kérdések sokasága miatt számos kérdésben egységes álláspont nem alakult még ki. Nem vitatható, hogy az antibiotikumok birtokában olyan nagy hatású készítményekkel rendelkezünk, amelyekkel az eddiginél hatékonyabban vehetjük fel a küzdelmet számos fertőzés ellen, mellyel szemben eddig többé-kevésbé tehetetlenek voltunk, de ismernünk kell a mellékhatásokat, az antibiotikum-therápia árnyoldalait is. A „*primum nil nocere*” elve továbbra is kötelező számunkra. A legnagyobb és leggyakoribb hiba az, hogy kritikátlanul, kellő indikáció nélkül adjuk az antibiotikumokat „*ut aliquid*” „*ex juvantibus*” alapon. A kritikátlanul gyógyszerelő és a polypragmasia sáncai mögé visszahúzóddó orvosra vonatkozik Bacon 300 év előtti jellemzése: „*Multitudo remediorum est filia ignorantiae*”. Tartsuk szem előtt Mollaret (cit. Walter) szavait, aki a typhus betegek kezelésével kapcsolatban mondotta: „Chloramphenicolal meg lehet gyógyítani a haldokló typhus beteget, de meg is lehet ölni egy beteget, aki anélkül meggyógyult volna”.

Összefoglalás:

Szerző rövid történelmi visszpillantás után ismerteti az antibiotikumok hatásmechanizmusának és hatásszélességének néhány problémáját, majd áttekintést ad a gyakorlatban bevált antibiotikumokról. Az irodalom adatai és a saját, helyi tapasztalatok alapján foglalkozik az antibiotikus kezelés értékével és árnyoldalaival. Részletesen tárgyalja az antibiotikum allergia problémáját, hangsúlyozza a megelőzés kivételes fontosságát és ismerteti ennek módszereit. Végül tárgyalja az antibiotikus kezelés néhány modern problémáját, többek között a kombinációs kezelés és preventív adagolás kérdését.

A közlemény célja az, hogy ráirányítva a gyógyító orvosok figyelmét a lehetséges mellékhatásokra, sőt fatális incidensekre, hozzájáruljon a kritikátlan antibiotikum adagolás elleni világszerte folyó küzdelemhez.

Megjegyzés: Ezúton is hálás köszönetemet fejezem ki a közlemény előkészítésében nyújtott értékes segítségükért dr. Perényi Zsuzsanna orvosnőnek, dr. Keleti Béla o. alez.-nek, dr. Thán-Ferenc o. alez.-nek, dr. Szigyártó Gábor o. alez.-nek, dr. Sült Imréné és dr. Baghy Klára orvosnőknek.

IRODALOM:

1. Abbot, J. D. és mtsai.: Lancet. 268, 19. (1955) — 2. Abuse of antibiotics. Leading Articles: Lancet, 6873, 1059. (1955). — 3. Antibiotikum vita, O. H. 96, 1451, (1955). — 4. Arievids, A. M. és mtsai.: Szovj. Med. XIX/7. (1955). — 5. Avcin, A. P. és Berezina, J. K.: Szovj. Med. XIX/9. (1955). — 6. Ángyán J.—Barna K.—Burger J.:

- O. H. 95, 601, (1954). — 7. *Báthory P.—Gergely K.*: O. H. 98, 812, (1957). — 8. *Beckett, A. G.—Foxell, A. W.*: *Lancet*, 6873, 1053, (1955). — 9. *Beickert Paul*: *D. Med. Wschr.* 80, 4, 148, (1955). — 10. *Bekény Gy.*: O. H. 94, 267, (1953). — 11. *Beklemisev, N. D.* és mtsai.: *Klin. Med.* XXXIII/5, (1955). — 12. *Berde K.*: O. H. 98, 369, (1957). — 13. *Berent, I. J.* és mtsai.: *Szovj. Med.* XVIII/7, (1954). — 14. *Berki E. és Takács E.*: O. H. 94, 1059, (1953). — 15. *Bezármoló az 1955. évi washingtoni antibiotikum konfr.-ról.* *J. A. M. A.* 161/6, 535 (1955). — 16. *Biró L.—Székely A.*: *Acta Med. Hungar.* 2, 481, (1951). — 17. *Biró L.—Graber H.—Kardos V.*: O. H. 93, 585, (1952). — 18. *Bishop, J. S.* és mtsai.: *J. A. M. A.* 159, 1730, (1955). — 19. *Bodor Gy.—Kiss Á.*: O. H. 97, 75, (1956). — 20. *Braun P.*: O. H. 93, 924, (1952). — 21. *Bohn, H.—Koch, E.*: *Kongresszentralblatt, Inn. Med.* 178, 9, (1957). — 22. *Brown, E. A.*: *Excerpta Med. Int. Med.* 11, 3320, (1957). — 23. *Brown jr.* és mtsai.: *J. A. M. A.* 152, 206, (1953). — 24. *Brugold, K.*: *Med. Klin.* 678, (1954). — 25. *Calvert, R. J.*: *B. M. J.* II/302, (1955). — 26. *Caplan, H.*: *Lancet*, 6897, 957, (1955). — 27. *Ciccantelli és Garry*: *Kongresszentralblatt, Inn. Med.* 179, 20, (1957). — 28. *Choremis C.* és mtsai.: *Lancet*, 6850, 1236, (1954). — 29. *Crone—Münzebrock, A.* és mtsai.: *Med. Klin.* 52/24, 1066, (1957). — 30. *Dénes I.—Langer Gy.*: *Katonaorvosi Szle.* VII/37, (1955). — 31. *Dimmling, Th.—Knothe, H.*: *Dtsch. Med. Wschr.* 82/24, 950, (1957). — 32. *Eckhardt S.—Hartai F.—Molnár E.*: O. H. 97, 1168, (1956). — 33. *Eidelstein, Sz. I.*: *Antibiotiki, II/2*, (1957), (Moszkva). — 34. *Esellier, A.—Keith, I.*: *Schweiz. Med. Wschr.* 86, 1311, (1956). — 35. *Ettlinger*: *Schweiz. Med. Wschr.* 85/12, 271, (1955). — 36. *Fairbrother*: *Kongresszentralblatt Inn. Med.* 178, 142, (1957). — 37. *Fűrész I.—Kubinyiné—Kós R.*: O. H. 95, 7, (1954). — 38. *Garrod, L. P.*: *B. M. J.* II, 756, (1955). — 39. *Gause, G. F.*: *B. M. J.* 1177, (1955). — 40. *Gimes B.—Lélek I.*: O. H. 94, 1139, (1953). — 41. *Goslings, W. R. O.* és mtsai.: *ref. Schweiz. Med. Wschr.* 86, 30, (1956). — 42. *Gorka T.*: O. H. 96, 246, (1955). — 43. *Graser F.*: *Med. Klin.* 50, 246, (1955). — 44. *Gros, H.—Tilling, W.*: *D. Med. Wschr.* 80, 6, 223, (1955). — 45. *Gsell, O.—Kesselring, F.*: *D. Med. Wschr.* 80, 1218, (1955). — 46. *Halász T.—Tébner É.*: O. H. 95, 1411, (1954). — 47. *Harrison—Feivel*: *B. M. J.* 4, 993, (1956). — 48. *Hämel, J.*: *Med. Klin.* 50, 1, (1955). — 49. *Heim, W. H.—May, I. R.—Livingstone, I. L.*: *Lancet*, 6839, 630, (1954). — 50. *Herold, M.*: *Antibiotika.* VEB. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1956. — 51. *Herrel, W. E.*: *ref. Exc. Med. Int. Med.* 859, (1954). — 52. *Hosoya—Soeda*: *Aerztliche Forschung I/155*, (1955). — 53. *Iványi I.—Réthly N.*: O. H. 98, 308, (1957). — 54. *Jennings, P. B.* és mtsai.: *Ann. Int. Med.* 40, 711, (1954). — 55. *Jung, F.*: *Das Deutsche Gesundheitswesen.* 10, 997, (1955). — 56. *Kalamikarjan, A. A.*: *Szovj. Med.* XVIII/7, (1954). — 57. *Kamarás I.* és mtsai.: O. H. 96, 2, (1955). — 58. *Kasszirszkij, I. A.* és mtsai.: *Klin. Med.* XXXII/5, (1954). — 59. *Keleti B.*: *Katonaorv. Szle.* VIII, 745, (1956). — 60. *Kirby, M.*: *Kongresszentralblatt Inn. Med.* 173, 118, (1957). — 61. *Kocsergin, I. G.*: *Klin. Med.* XXXIII/11, (1955). — 62. *Koltai—Szórádi*: O. H. 96, 1234, (1955). — 63. *Komor K.*: O. H. 95, 1358, (1954). — 64. *Korossy S.—Gózon M.*: O. H. 95, 773, (1954). — 65. *Kós R.—Kázmér N.*: O. H. 94, 1138, (1953). — 66. *Krohn, E.*: *Kongresszentralblatt Inn. Med.* 176, 14, (1957). — 67. *Kulin L.* és mtsai.: O. H. 95, 453, (1954). — 68. *Lamblin S.* és mtsai.: *Ann. Inst. Pasteur, ref. Antibiotiki* 1, 101, (1954). — 69. *László I.—Biró L.—Neuwirth M.*: O. H. 98, 595, (1957). — 70. *Leading Articles*: *Lancet*, 6959, 85 (1957). — 71. *Leemann, R.—Fehr, A. M.*: *Schweiz. Med. Wschr.* 86, 723, (1956). — 72. *Lénárt Gy.*: O. H. 98, 861, (1957). — 73. *Lewis, G. W.*: *B. M. J.* 5028, 18, (1957). — 74. *Liu-Chi-Chang és Chang-Hsish-Teh*: *Chinese Med. Journal.* 72, 303, (1954). — 75. *Louvette, R.—Lambrecht, A.*: *Kongresszentralblatt Inn. Med.* 179, 136, (1957). — 76. *Lőrinczy—Pázmányi*: *Fogorv. Szle.* 3, (1956). — 77. *Maganzini, C.*: *Kongresszentralblatt Inn. Med.* 179, 136, (1957). — 78. *Michajlova, J. M.*: *Antibiotiki, II/1*, (1957). — 79. *Miklós F.—Kriston Z.*: O. H. 93, 1460, (1952). — 80. *Milberg M. B.* és mtsai.: *ref. Excerpt. Med. Int. Med.* 11, 15 (1957). — 81. *Mohr*: *Deutsches Archiv für Klin. Med.* 56, (1954). — 82. *Mosonyi L.*: O. H. 97, 122, (1956). — 83. *Mosonyi L.—Siegler P.*: *Katonaorv. Szle.* VIII, 637, (1956). — 84. *Mosonyi L.—Szőke A.—Vajda Gy.*: O. H. 93, 946, (1952). — 85. *Münnich D.*: O. H. 95, 938, (1954). — 86. *Nádor V.* és mtsai.: *Katonaorv. Szle.* VIII, 1221, (1954). — 87. *Németh Gy.*: *Honvéderos, IV*, 128, (1952). — 88. *Nitsch, K.*: *D. Med. Wschr.* 79, 1212, (1954). — 89. *Ortel, S.*: *Das Deutsche Gesundheitswesen, XII/399*, (1957). — 90. *Osziko, G. F.*: *Antibiotiki, II/1*, (1957). — 91. *Pagliei, A.*: *Kongresszentralblatt Inn. Med.* 153, 118, (1954). — 92. *Pastinszky I.—Rác I.*: O. H. 93, 1475, (1952). — 93. *Pázsit A.*: O. H. 98, 53, (1957). — 94. *Filipp G.—Fehértai E.*: O. H. 94, 780 (1953). — 95. *Pratt, R.—Dufrenoy, J.*

Antibiotics. Lippincott Co. — Philadelphia (1949). — 96. Rankin, N.: B. M. J. 4816, 918, (1953). — 97. Reimann, H. A.: Arch. of Int. Med. 94, 272, (1954). — 98. Reimann, H. A.: Arch. of Int. Med. 96, 90, (1955). — 99. Reimann, H. A.: Arch. of Int. Med. 98, 639, (1956). — 100. Renoué és mtsai.: Kongresszentralblatt Inn. Med. 176, 14, (1957). — 101. Rothe, W.: D. Med. Wschr. 79, 1080, (1954). — 102. Rudas I.—Surányi M.: O. H. 96, 547, (1955). — 103. de Rudder, B.—Vettermann, H.: D. Med. Wschr. 79, 1317, (1954). — 104. Sadler A.: Kongresszentralblatt Inn. Med. 179, 136, (1957). — 105. Schmidt, H. és mtsai.: D. Med. Wschr. 80, 140, (1955). — 106. Senn, A.: Schweiz. Med. Wschr. 432, (1956). — 107. Shelley, W. B.: J. A. M. A. 159, 1737, (1955). — 108. Spink, W. W.: Arch. of Int. Med. 94, 167, (1954). — 109. Spitzzy, K. H.: Kongresszentralblatt Inn. Med. 179, 1350, (1957). — 110. Stewart: Kongresszentralblatt Inn. Med. 173, 113, (1957). — 111. Takács—Úri—Bazsó—Sárdi: O. H. 98, 518, (1957). — 112. Tamás E.: Katonaorv. Szle. VIII/568, (1956). — 113. Teller: Aertzliche Forschung I/155, (1955). — 114. Thán F.—Dózsán G.: Személyes közlés. — 115. Úri J.—Sárdy L.: O. H. 96, 655, (1955). — 116. Vácz L.—Mihályfi I.: O. H. 94, 1097, (1953). — 117. Visconsi: Kongresszentralblatt Inn. Med. 176, 154, (1957). — 118. Walter, A. M.—Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1954). — 119. Welsch, M.: Schweiz. Med. Wschr. 85, 274, (1955). — 120. Wiessmann: Schweiz. Med. Wschr. 87, 1054, (1957). — 121. Worms, R. és mtsai.: Excerpta Med. 11, 329, (1957). — 122. Wright és mtsai.: Arch. of Int. Med. 96, 61, (1955). — 123. Wright, W.: Kongresszentralblatt Inn. Med. 173, 240, (1957). — 124. Zádor A.—Sebestyén E.: Katonaorv. Szle. VII/743, (1955).

Д-р Л. Борхеди подполковник м/сл.:

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ

После краткого исторического очерка автором трактуются некоторые проблемы механизма и широты действия антибиотиков, потом автор дает обзор об испытанных в практике антибиотиках. На основе литературных данных и собственного, местного опыта занимается ценностью и недостатками терапии антибиотиками. Подробно трактуется аллергия антибиотиков, подчеркивается чрезвычайная важность профилактики и даются методы последней. Наконец, говорится о несколько современном проблеме лечения антибиотиками, между прочим вопрос комбинированной терапии и превентивной дозировки.

Публикация преследует цель — обращая внимание врачей на возможные побочные эффекты и более того на фатальные случаи — способствовать всемирной борьбе с некритичной дозировке антибиотиков.

Dr. L. Borhegyi, Oberstl. d. San.:

KRITISCHE WERTUNG DER ANTIBIOTICA-THERAPIE

Nach kurzem historischem Rückblick befasst sich Verfasser mit einigen Problemen des Wirkungsmechanismus und der Wirkungsbreite von Antibiotica und gibt einen Überblick über deren klinischen Anwendung. Ihr Wert, sowie die Nebenwirkungen werden auf Grund von Literaturangaben und eigener Erfahrungen besprochen. Besonders eingehend werden die allergischen Reaktionen, die Prophylaxe und deren Methoden erörtert. Zum Schluss wird auf einige moderne Probleme, u. a. die Kombinationstherapie und die prophylaktische Anwendung eingegangen.

Das Ziel der Mitteilung besteht darin, dass das Augenmerk der Ärzte auf die möglichen Nebenwirkungen, ja sogar fatale Vorkommnisse gelenkt wird, wodurch ein Beitrag zum allgemeinen Kampf gegen die kritiklose Anwendung der Antibiotica geleistet wird.