

Az antibiotikumkutatás újabb eredményei

Írta: **Borhegyi László** dr. orvosezredes

A kemoterápia fogalma *Ehrlicht*-től származik (1906), aki ez alatt fertőzések és fertőző betegségek kezelését értette antibakteriális hatású vegyi anyagokkal. Ehrlichnek sikerült éveken át tartó kutató munkával az első modern kemoterápiás szert, a Salvarsant előállítani. Az azóta eltelt hat évtized az ehrlichi meghatározás szerinti kemoterápia óriási fellendülésének volt tanúja. A harmincas évek közepén *Domagk* és munkatársai új festékanyagok kutatása közben állították elő a sulfachrysoidint, amely *prontosil rubrum*, vörös *prontosil* néven vonult be a gyógyászatba. Joggal állítható, hogy a sulfonamidok felfedezése és gyógyászati felhasználása új korszak kezdetét jelentette. A vörös *prontosil* volt az első sulfonamid készítmény, mely hathatós segítséget nyújtott számos fertőző betegség gyógyításában. Legyen szabad a *prontosillal* kapcsolatban egy rám mély benyomást gyakorló személyes élményről beszámolni. 1936 májusában szigorló orvos barátom a kórbonctani vizsgán bal kezén kis horzsolást szenvedett, aminek különösebb jelentőséget nem tulajdonított. Két nap alatt *lymphangitis*, *lymphadenitis* és *hyperacut sepsis* fejlődött ki, majd a beteg órák alatt az agonizáció állapotába került. A már elveszítettnek hitt, agonizáló betegnél a kezelőorvosok az akkoriban újonnan felhasználásra kerülő vörös *prontosillal* próbálkoztak. Előbb intravénásan adták, majd a bekövetkező javulás és az öntudat visszatérte után intravénás kezelés mellett szájon át is adagolták a gyógyszert. A beteget sikerült az acut életveszélyből kihozni, majd a *septico-pyaemia* következményeinek sebészeti kezelésével egyidejűleg adagolva a *prontosilt* sikerült a súlyos *septicus* betegséget négy hónap alatt meggyógyítani. Barátom ma is él, gyakorlatilag egészséges, orvosi működést folytat.

Az első, meglehetősen toxikus készítményt azután a további, kevésbé toxikus sulfonamid származékok hosszú sora követte (l. 1. számú ábra).

Közismert az is, hogy *Fleming* érdeme a penicillin felfedezése (1928—29), amely számára a Nobel díjat, az emberiség számára viszont az antibiotikumkorszak kezdetét jelentette. A fertőzésellenes küzdelem addig szinte elképzelhetetlen távlatai reális lehetőséggé váltak. Kemoterápiás szerek és antibiotikumok rokon fogalmak. A szűkebb értelemben vett kemoterápiás szerek laboratóriumokban, vegyi folyamatok eredményeként születnek. Az antibiotikumok olyan vegyi anyagok, melyek az élő világból származnak, gombák, baktériumok, növények stb. termékei. A két csoport között abszolút éles határt megvonni nem lehet, gondoljunk csak a szintetikus úton előállított *chloramphenicolra*, vagy a modern félszintetikus penicillin készítményekre.

A KEMOTERÁPIA FEJLŐDÉSE
(Walter—Heilmeyer nyomán)

Év	Sulfonamidok	Antibiotikumok	Tuberkulostatikumok
1929		Penicillin (Fleming megfigyelése 1928)	
1932/35	Prontosil rubrum		
1935/36	Sulfanilamid		
1938	Sulfapyridin		
1938/39	Sulfathiazol		
1939		Tyrothricin, Griseofulvin	
1939/41		Penicillin	
1944		Streptomycin (1943/44)	Streptomycin (1943/44)
1945		Bacitracin	
1946		Dihydrostreptomycin	Thiosemicarbazol (Thiomucid) PAS (1943/46)
1947	Trisulfonamidok	Polymyxin Chloramphenicol Framycetin (Neomycin—B)	
1948		Chlortetracyclin (Aureomycin) Xanthocillin Procain-penicillin	
1949		Neomycin	
1950		Oxytetracyclin (Terramycin-Tetran)	Viomycin (1946/50)
		Fumagillin, Nystatin	Isoniazid (INH)
1952		Erythromycin, Carbomycin Benzathin-penicillin (Beacillin)	Pyrazinamid
1953		Tetracyclin Penicillin—V	
1954		Spiramycin, Oleandomycin	
1955		Novobiocin Cephalosporin C Vancomycin	Cycloserin
1956	Sulfamethoxypyridazin (Quinoseptyl)		
1957		Kanamycin	
1958	Sulfaphenazol		
1959	Sulfadimethoxin		
1960		Phenethicillin Methicillin (Celbenin, Staphcillin)	
1961		Propicillin Ampicillin	Ethambutol
1962		Oxacillin, Cloxacillin	
1964/65		Dicloxacillin	

1. ábra

A modern kemoterápia az alábbi területeket öleli fel:

1. Bakteriális infekciók és fertőző betegségek, beleértve a tuberkulózist is.
2. Mykosisok,
3. Spirochaeta fertőzések,
4. Protozoák által okozott betegségek,
5. Vírusbetegségek,
6. Rickettsiosisok,
7. Féregbetegségek,
8. Legújabb terület: a tumorok kemoterápiája. Ide tartoznak a cytostaticus hatású antibiotikumok és kemoterápiás szerek.

Az 1. számú ábra *Walter—Heilmeyer* (33) részletesebb táblázata nyomán demonstrálja három évtized eredményeit. A táblázat időrendi sorrendben mutatja a sulfonamid készítmények, antibiotikumok és tuberkulostatikumok felfedezését. A táblázat világosan demonstrálja, hogy a világ legkülönbözőbb országaiban folyó kutató munka milyen hatásos fegyvereket adott a gyógyító orvos kezébe a fertőzések és fertőző betegségek elleni küzdelemben, de nem felesleges ismételt hangsúlyozni, hogy ezek a nagyhatású szerek csak a kellő tudással és felelősségerzettel rendelkező, lelkiismeretes gyógyító orvos kezében képesek hatásukat tartósan áldásos módon kifejteni, elkerülve a terápia veszélyeinek és mellékhatásainak örvényeit. Nem utolsó sorban az antibiotikumok kritikátlan javallat alapján és nem megfelelő adagban vagy módon történt adagolása az oka annak, hogy számos antibiotikummal szemben a kórokozók egyrészénél az érzékenység csökkent, vagy egyenesen rezisztencia fejlődött ki.

A legtöbb kemoterápiás szer és antibiotikum *bakteriosztatikusan* hat, tehát bizonyos időszak elteltével a csírák szaporodását gátolja. A *baktericid* hatás lényege ezzel szemben az, hogy a szer irreverzibilis módon elpusztítja a kórokozókat a szervezet saját sejtjeinek károsodása nélkül. In vitro, kísérletes körülmények között a hatáskülönbőség inkább mennyiségi, mint minőségi, hiszen experimentális körülmények között a koncentráció és a behatás ideje önkényesen megválasztható. In vivo, a klinikai terápiában viszont az emberi szervezetben elérhető töménységben kifejtett hatás az irányadó. Ilyen kautélák szerint csak a penicillinek, a streptomycin, a neomycin, a polymyxin-csoport, az újabb szerek közül a bacitracin jöhetnek számításba baktericid szerként, megfelelő nagy adagok és kedvező terápiás körülmények esetén. Számos antibiotikumnál és az összes sulfonamidoknál bármilyen magas koncentrációban is csak bakteriosztatikus hatásra lehet számítani. Közismert tény, mégsem fölösleges hangsúlyozni, hogy mindkét fajta hatásnál a szervezet saját védekező mechanizmusai milyen nagy szerepet játszanak a fertőzés leküzdésében.

A továbbiakban teljességre való törekvés nélkül kívánom ismertetni az antibiotikumkutatás újabb, véleményem szerint legjelentősebb eredményeit és az antibiotikumok terápiás felhasználásával szorosan összefüggő néhány elméleti és gyakorlati szempontból jelentős kérdést.

1. *Streptomycin*

Főleg gram-negatív, kevésbé gram-pozitív baktériumok és coccusok, továbbá mykobaktériumok, köztük Koch bacillus ellen hatásos. A tbc. bacillusok ellen ma is leghatásosabb gyógyszerünk. A hatás a koncentrációtól, a baktériumok proliferációs stádiumától, a csíraszámától, és a behatási időtől függően bakteriosztatikus, vagy baktericid. Csak extracellulárisan elhelyezkedő kórokozók ellen hatásos. Nyugalmi stádiumban kevésbé érzékenyek streptomycinnel szemben, mint a proliferáció szakában. A hatásmechanizmus lényege a kór-

okozó cytoplasmahártyájának károsítása következményes permeabilitászavarral, emiatt kálium, nukleotidák és aminosavak lépnek ki a sejtéből, ezenkívül a proteinszintézis blokkrozása. Terápiás alkalmazása után rövidesen kiderült, hogy a streptomycin a VIII. agyideget károsíthatja. Különösen nagy a toxikus hatás veszélye kiválasztási zavaroknál (uraemia, anuria). Öregbe betegeknek biztosan kimutatható vesefunkció károsodás nélkül is gyorsabban alakulnak ki magas vérsavó értékek kumuláció következtében. Újszülötteknél a streptomycin clearance igen alacsony, a második héttől kezdve kb. két hónap alatt fokozatosan normalizálódik. A streptomycin elektive a vestibuláris rendszert károsíthatja, a dihydrostreptomycin viszont a cochlearis ideget. Bár biztosan veszélytelen adaghatár nincs, mégis a tapasztalatok alapján egy grammos napi és 30 grammos összmennyiségű streptomycin adag, illetve a ma már gyakorlatilag nem használt dihydrostreptomycin 20 grammos összmennyiségben nagy valószínűséggel nem jár toxikus mellékhatással. Túlérzékenység esetén azonban már 1 gramm streptomycin is okozhat zavarokat: egy általam észlelt esetben hetekig tartó szédülést és nystagmust okozott az első injekció!

Az újabb tisztított, megbízható készítményekből gümőkór kezelés keretében a megfelelő óvatossági rendszabályok betartása mellett különösebb veszély nélkül adnak akár 60—120 grammot is.

Föl kell hívni a figyelmet az előzőleg már hallászervi károsodást szenvedtek és hallászavarral rendelkező betegek fokozott veszélyeztetettségére (megelőző meningitis és fülbetegségek, előrement kezelés más ototoxikus antibiotikumokkal). Ezek a betegek a streptomycin kezelés előtt és elhúzódó kezelés esetén a kezelés alatt is feltétlenül fülszakorvosi ellenőrzésre szorulnak. A szakvizsgálat terjedjen ki úgy a vestibuláris, mint a cochleáris rendszerre (audiometria és otoneurológiai vizsgálat), mert a beteg szubjektív panaszaival nem jelzik idejében és megbízható módon a streptomycin kezelés megszakításának szükségességét, ami prognosztikailag kedvezőtlen lehet.

A hallóidegkárosodás prognosztikailag sokkal súlyosabb, mert irreverzibilis módon léphet fel fülzúgás, fülcsengés, nagyothallás, sőt teljes sükettség. A leg-súlyosabb károsodásokat dihydrostreptomycin intralumbális adása után figyelték meg. A toxikus hallászavar tüneteinek fellépte esetén a kezelést azonnal meg kell szakítani, mert csak így remélhető a tünetek visszafejlődése. *Specifikus terápia sajnos nincs!* Megkísérelték a neurotoxicitást azáltal csökkenteni, hogy 80% streptomycinhez 20% streptomycin-pantothenátot adtak hozzá. A várakozás ellenére az összehasonlító vizsgálatok nem hoztak kedvező eredményeket, így pl. az Amerikai Tbc. Társaság „Terápiás Bizottságá”-nak 1960-ban közzétett beszámolója is negatív eredményű. A probléma fontosságát jelzi, hogy hazánkban 1964-ben a Pavlov Ideg-Elme Szakcsoport és az Ophthalmologiai Sectio rendezésében az érdekelt szakcsoportok kerekasztal konferenciát tartottak streptomycin és egyéb gátlószerek ototoxicitása kérdésében (27.). A konferencián gyógyszerhatástani, fül-orr-gégészeti, urológiai, tüdőgyógyászati és gyermekgyógyászati referátumok hangzottak el és termékeny vita alakult ki. A konferencia javaslatában az alábbiakat hangoztatta: a streptomycin igen fontos, nagyhatású gyógyszer, még ototoxikus hatása ellenére is. Antituberkulotikumként korszerű intézeti alkalmazásban károsító hatása igen csekély. Határozottan leszögezték, hogy jelenleg *a dihydrostreptomycin alkalmazása semminemű alakjában nem indokolt.* Javasolta a konferencia, hogy a streptomycin rendelés gyermekkorban a főorvosi engedélyezés hatásosabb keresztülvitelével történjék. Az orvosok figyelmét föl kell hívni az adagolás normáira a gyermekkorban. Fülcsépekként ototoxikus antibiotikumokat különleges óvatossággal és megfontolással lehet csak alkalmazni. Ototoxikus gátló-

szerek alkalmazása előtt ajánlatos megvizsgálni a vese működését. Vesekárosodás esetén sematikus adagolás helyett kisebb dózisokat ajánlatos adni nagyobb időközökben.

Fentiek alapján néhány megfontolásra készítő tanács streptomycin kezeléssel kapcsolatban:

1. streptomycin kezelést csak akkor kezdjük el, ha a várható terápiás siker arányban áll a bakteriális rezisztencia fokozódásának lehetőségével és az ototoxikus károsodás veszélyével.
2. Minden hosszabb kezelés előtt ellenőrizni kell a veseműködést és audiometriás vizsgálatot ajánlatos végezni. Ha a fenti vizsgálatok kóros eltérést mutatnak, úgy vagy el kell tekinteni az ototoxikus antibiotikum, pl. streptomycin adásától, vagy alacsonyabb adagokat kell alkalmazni és ismételt otoneurológiai és audiometriás ellenőrzést kell végezni, pl. 10 grammonként.
3. Terhesség alatt az első négy hónapban lehetőleg ne adjunk streptomycint, mert fennáll a foetális hallószervi károsodás veszélye.
4. Tbc-n kívül a streptomycint lehetőleg célzott terápia formájában alkalmazzuk (coli infekció, lenta sepsis, Friedländer pneumonia, tularaemia, pestis, brucellosisok stb.). Csökkenteni kell a ma még elég gyakori „biztonsági okokból” indikált penicillin-streptomycin kombináció adását.
5. Tbc kivételével lehetőleg ne adjunk hosszú ideig streptomycint, illetve 7—10 nap múlva újabb antibiogrammal győződjünk meg arról, hogy a kórokozó érzékenysége nem csökkent-e a streptomycinnel szemben, ezáltal tudatosan csökkenthetjük a rezisztencia kialakulásának lehetőségét. Az érzékenység csökkenése esetén más antibiotikummal vagy sulfonamiddal történő kombináció jön számításba.

Fentiekből logikusan következik, hogy az ototoxicitás lehetősége és a rezisztencia kialakulásának a veszélye, mely utóbbi heveny fertőzéseknél is aránylag gyorsan léphet fel, a célzott kezelésre való törekvést írja elő számunkra. Bizonyos fokig tehát revideálnunk kell eddigi terápiás gyakorlatunkat.

II. Tetracyclinek

A széles spektrumu antibiotikumok közül az utóbbi években a tetracyclin készítmények, az *aureomycin* (chlortetracyclin), a *terramycin*, *tetran* (oxytetracyclin) és a *tetracyclin* szinte egyeduralomra tettek szert.

Lényeges eltérést fenti három készítménnyel szemben az újabb származékok sem jelentettek. A *pyrrolidino-methyltetracyclin* (Reverin) és a *dimethylchlor-tetracyclin* (Ledermycin) hatásspektruma és hatásmechanizmusa lényegében egyezik a régebbi készítményekével.

Az ismert adatokat mellőzve csak néhány újabb adattal és az azokból levonható következtetésekkel foglalkozom. (11, 16, 17, 34). 1962-ben jelentek meg közlemények (11, 21) arról, hogy a haemolyzáló streptococcusok az utóbbi években fokozatosan rezisztenssé váltak tetracyclinekkel szemben, ugyanakkor — mint ismeretes — érzékenységük penicillinnel és erythromycinnel szemben gyakorlatilag változatlan maradt. Szórványosan ugyan, de jelennek meg közlemények tetracyclin rezisztens pneumococcusokról is. Ha ez így van, úgy óvakodnunk kell a streptococcus pharyngitisek és anginák tetran kezelésétől és inkább a szűk spektrumu antibiotikumokat alkalmazzuk, ha nincs kizáró ok pl. penicillin allergia.

Az ismert mellékhatásokra nem kívánok kitérni. Meg kell említeni, hogy újabb megfigyelések szerint a terhesség alatt adott tetracyclin lera-kódhat a foetus egész csontrendszerében. A IV. hónap után, tehát az odontogenezis szakában adott tetracyclin fogelváltozásokat okozhat. A fogelváltozások felléphetnek akkor is, ha tetracyclint adunk koraszülötteknek, kisgyermeknek a harmadik életévig és néha a második fogzás idején történő kezelés után is. Először a dentin és a fogzománc sárgásan elszíneződik, majd fokozatosan megbarnul, a továbbiakban hypomineralizáció lép fel, fogzománc hypoplasiával és nagyfokú cariesképződési hajlammal. A fentieken kívül leírták tetracyclin kezelés után az ujjkörmök barnás elszíneződését onycholysissel. Nem ritka a kísérő fotodermatosis, főleg tiszta tetracyclin és demethyl-chlor-tetracyclin hosszas adása után. Érdekes az a megfigyelés, hogy a tetracyclinek osteomyelitises szövetben, csontdaganatokban, epe- és vesekövekben és gyomorcarcinómában tárolódnak. A tetracyclin fluorescentia jelensége, mely ilyenkor kimutatható, esetleg mint diagnosztikai módszer is felhasználható a tumordiagnosztikában. Leírták, hogy gyomorráknál a gyomormosó folyadékban biztosan rákpozitív esetek 44—97%-ban találtak pozitív tetracyclin fluorescentiát, viszont jóindulatú gyomorbetegségekben is a próba 5—50%-ban pozitív volt. A próba tehát eléggé széles szórással rendelkezik egyelőre. Talán a további módosítások javítják a próba diagnosztikai megbízhatóságát.

III. Kanamycin „A”

A kereskedelmi forgalomban általában mint Kanamycin-sulfat (Resistomycin) használatos. Kitűnő antibiotikum, mely célzott kezelés formájában más antibiotikumokra rezisztens kórokozók egy részével szemben is hatásos. Két-három év előtt a kanamycinnel kapcsolatban helytelen felfogás uralkodott orvosaink körében. Az volt a tévhit, hogy a kanamycin minden olyan fertőzést meggyógyít, mely a többi szokásos antibiotikumra nem reagált kedvezően. Ennek következtében súlyosabb és más kezelésre nem reagáló fertőzéseknel előbb-utóbb eljutottak a kanamycinhez. Nem voltak tudatában a kanamycin toxicitásának, ezért hosszasan adagolták és elmulasztották a kellő ellenőrzést. A túlzott bizalomnak természetesen a kanamycin sem felelhetett meg, hiszen nem panacea, nem mindenfajta fertőzés választott gyógyszere. Célzott kezelés formájában, parenterális adagolással kitűnő hatás várható kanamycintől az alábbi esetekben:

1. A húgy- és epeutak fertőzései, endocarditis, sebészi infekciók, melyeket gram-negatív, más antibiotikumokkal szemben rezisztens kórokozók idéztek elő (E. coli, proteus, shigellák, salmonellák). A streptomycin rezisztens coli törzsek nagyrésze jelenleg még érzékeny kanamycinnel szemben.
2. Staphylococcus fertőzéseknel kitűnő hatása.
3. Tbc. bacillusokkal szemben hatása nagyjából egyezik a streptomycinével.

Orálisan adva alig szívódik fel, ezért salmonellák, shigellák, coli és staphylococcusok által előidézett izolált belfertőzéseknel per os adásra alkalmas. Használható továbbá ilyen módon bélen keresztüli tartós bacillus-ürítők kezelésére, ún. vastagbél sterilizálásra. A proteus törzsek egy része érzékeny, a pseudomonas baktériumok viszont rezisztensek. A staphylococcusokkal ellentétben a streptococcusok rezisztensek kanamycinnel szemben.

Hatásmechanizmusának lényege a kórokozó proteinszintézisének gátlása, főleg a proliferáció szakában.

A legnagyobb probléma a kanamycin neuro- és nephrotoxicitása, bár ez enyhébb az ugyanebbe a csoportba tartozó neomycin és paromomycin toxicitásánál. A neurotoxicitás a VIII. agyideget érinti, nevezetesen a cochlearist. A cochlearis károsodás még kifejezettebb, mint dihydrostreptomycinnél. Szórványosan leírtak egyéb idegrendszeri zavarokat is, átmeneti látászavar, nyugtalanság, fejfájás és perioralis paraesthesia formájában. A nephrotoxicitás jeleként cylindruria, albuminuria, pyuria, ritkábban haematuria és nagyon ritkán oliguria észlelhetők, súlyosabb esetekben a maradék nitrogén és serum kreatinin emelkedésével. A betegek 6—20%-nál kezelés után eosinophilia észlelhető, allergiás reakciók ritkák. Fentiekre való tekintettel főleg megelőző streptomycin, neomycin, stb. kezelés után a kanamycin terápia kezdetekor lehetőleg audiometriás ellenőrzést kell végezni, egyébként a kezelés folyamán 10 napi kezelés után. Ha fülzúgás lép fel, vagy ha az audiometriás ellenőrzés alkalmával a magas frequentianál kiesés jelentkezik, be kell szüntetni a kezelést. Nagyfokú óvatosság ajánlatos az alábbi esetekben: 1. cardiális és renális eredetű kiválasztási zavar, 2. diabeteses Kimmelstiel-Wilson syndroma, shock vese, 3. exsiccosis, 4. öregkorban és újszülötteknél.

Összefoglalólag le kell szögeznünk, hogy jelenleg a kanamycin egyik legértékesebb antibiotikumunk, de csak célzott kezelés formájában és toxicitásának tudatában alkalmazható.

IV. A penicillinek

A penicillin a legrégebb antibiotikumunk, mégis az utóbbi évtized kutatásai éppen a penicillinszármazékok előállítására és terápiás felhasználására terén érték el a legnagyobb eredményeket. A penicillin létezésének és hatássosságának felfedezése után csak több mint egy évtizeddel később sikerült a hatóanyagot in substantia előállítani és nagyszerű kemoterápiás hatását exakt kísérletekben és vizsgálatokban beigazolni, majd az emberi terápiában a lelkesítő győgyeredményeket észlelni. A hatóanyag izolálása, tisztítása, valamint a kémiai struktúra megállapítása során kiderült, hogy a gombák egymáshoz alapvető hatásban és kémiai felépítettségben nagyon hasonló, de a molekula oldalláncában egymástól eltérő struktúrájú penicillineket termelnek, bioszintetizálnak. Fermentáció alatt a tenyészfolyadékhoz megfelelő savat, vagy savderivátumot adagolva a gomba a kívánt penicillint termeli túlnyomó mennyiségben. Ilyen módon több száz bioszintetikus penicillint állítottak elő, ezek között legkedvezőbb tulajdonságú a benzylpenicillin, más néven a „G” penicillin és ezért ennek sói használatosak legkiterjedtebben a gyógyászatban. Ha általában penicillinről beszélünk, a „G” illetve benzylpenicillint értjük alatta. 1945-ben állították elő a phenoxymethylpenicillint, a „V” penicillint mely orálisan is adható, nálunk Vegacillin néven van forgalomban. A „G” és a „V” penicillin ma is az antibiotikus terápiának megbízható alapján képezi és sok szempontból megközelíti az ideális antibiotikummal szemben támasztott követelményeket (1,33): rendkívül kis adagban hatnak az érzékeny kórokozókra és teljesen toxicitásmentesek, emiatt az adag elméletileg tetszőleges mértékben emelhető. Gyakorlatilag azonban a lokális reakció határt szab az adagnak. Extrém nagy dózisok, napi 20—30 millió E. penicillin adása után neurotoxicus károsodásokat, görcsöket észleltek, főleg öregeknél és kiválasztási zavarokban szenvedőknél, ezért lehetőleg napi 10 milliónál többet ne adjunk. A hatás különö-

sen nagyobb adagokban baktericid, a rezisztencia igen lassan alakul ki, pl. a streptococcusok, meningococcusok és gonococcusok ma is változatlanul penicillin érzékenyek.

A klasszikus, bioszintetikus penicillineknek azonban fokozatosan kiütözköztek a terápiás alkalmazást korlátozó hiányosságai is: 1. *szűk spektrumúak*, csak a gram-pozitív kórokozók ellen hatnak. 2. *penicillináz-érzékenyek*, ami azt jelenti, hogy a penicillinázt termelő staphylococcusok, melyeknek száma az évek folyamán főleg kórházi körülmények között rohamosan emelkedett, a klasszikus penicillinekkel szemben rezisztensek, 3. további hátránya a penicillinek, hogy *allergizál*. Ez utóbbi hiányosságot az új felszintetikus penicillinekkel sem lehetett kiküszöbölni.

Uri 1962-es közleményében (30) az alábbiakat írja: „Az elmúlt három év intenzív kutatásai alapján jelentős eredmények születtek a penicillin kémiájában, fermentációjában, biológiájában, előállításában és terápiás alkalmazásában. Az új eredmények alapján meg kell változtatni eddigi elképzeléseinket, elméleteinket, tanainkat a penicillin hatásáról, hatásmódjáról és általában a penicillin terápiáról. Ugyanakkor az új eredmények alapján új lehetőségek teremtődtek már eddig is a gyakorlat számára, főleg a mind fenyegetőbbé váló penicillin rezisztencia leküzdésére és a penicillin hatásterületének kiszélesítésére”.

Az antibiotikumkutatásnak és ezen belül a penicillinkutatásnak a döntő lökést a *6-amino-penicillánsav* (röviden: 6—APS) felfedezése adta meg, melyet egy angol és egy amerikai kutatócsoport (*Batchelor* és munkatársai, illetve *Sheehan* és munkatársai) szintetizált tiszta formában. A megelőző kutatásokban számos kutatócsoport munkássága volt jelentős, említsük meg köztük a hazai kutatókat, *Urit* és munkatársait is (29, 30, 31).

Rövidesen kiderült, hogy az összes penicillinet úgy tekinthetjük, mint a *6—APS acil-derivátumait*. A felfedezés lehetővé tette, hogy szintetikus, helyesebben felszintetikus penicillin készítmények elméletileg korlátlan mennyiségben és minőségben előállíthatók legyenek. Kialakult tehát a penicillin családon belül két nagy csoport:

1. *bioszintetikus penicillinek*. Ezeket a gombák termelik bioszintézis útján, az egyes penicillinkészítmények termelésére azáltal „szorítjuk rá” a gombát, hogy a tenyészfolyadékhoz bizonyos vegyi anyagokat, pl. savakat adunk hozzá. *Az egész molekulát a gomba építi fel.*
2. *Felsőszintetikus penicillinek*. A molekulának a 6—APS része bioszintézissel készül és csak a szintetikus oldallánc bevitele a molekulába, kapcsolása a 6—APS amino-nitrogénjéhez történik kémiai szintézissel.

A felszintetikus penicillinek két elvileg és gyakorlatilag óriási jelentőségű változást jelentettek: sikerült penicillináz-stabil penicillinkészítményeket előállítani, más készítményeknél pedig a klasszikus penicillinek szűk spektrumát áttörve széles spektrumú penicillinféleségeket előállítani. A felszintetikus penicillinek előállítása sem oldotta meg az ideális antibiotikum problémáját, mert nem egyetlen új penicillinkészítmény küszöböli ki a különböző hiányosságokat. A széles spektrumú új készítmény, az ampicillin pl. nem penicillináz-stabil, a penicillináz-stabil methicillin és oxacillin viszont szűk spektrumú. Az allergiás reakciók veszélye az új készítményeknél is fennáll, mert kiderült, hogy a *6—APS maga az allergén*. Problematikus, hogy egyetlen készítménnyel sikerül-e valaha az összes hiányosságokat kiküszöbölni, viszont a struktúra és a hatás közötti összefüggés tanulmányozása, azaz, hogy milyen struktúra szükséges a spektrum szélesítésére, a pe-

indikáció esetén megbízható, szájon át adható készítmény, de lényeges előrehaladást a „V” penicillinnel szemben egyik sem jelentett.

A penicillináz-termelő staphylococcusokkal szemben az első hatásos készítmény a *methicillin* volt (Celbenin). Ez volt az első penicillináz-rezisztens félszintetikus penicillinkészítmény, 1960-ban állították elő a Beecham Kutató Laboratóriumban. A vegyület vízben jól oldódó fehér kristályos por, mely savra érzékeny, de jellemző tulajdonsága, hogy nagyfokú a penicillináz-stabilitása. A penicillin bevezetésének időszakában csaknem minden genykelő staphylococcus aureus törzs érzékeny volt vele szemben. Fokozatosan kiszelektálódtak azonban a rezisztens, penicillinre nem érzékeny törzsek és ezek terjedtek el az egész világon, elsősorban kórházakban, ahol már a 80—90 (sőt több) százalékot is eléri a rezisztens, penicillinre nem érzékeny törzsek száma. Ezek a rezisztens és erősen kórokozó törzsek mind penicillináz-termelők. A penicillináz-enzim a penicillin molekulát elhasítja és ezáltal hatástalanítja. A mikrobiológiai és klinikai vizsgálatok rövidesen bebizonyították, hogy a methicillin csaknem teljesen rezisztens a staphylococcus penicillinázal szemben.

Indikációs területe az alábbi:

1. elsősorban penicillináz-képző staphylococcusok által előidézett fertőzés;
2. súlyos staphylococcus sepsisnél a kezelés kezdetén methicillin és „G” penicillin együtt adható az antibiogramm elkészültéig.
3. Kórházban fellépő staphylococcus fertőzés esetei, ahol a rezisztencia ismert, vagy valószínű, a vizsgálatok elkészültéig.

Hatástalan a methicillin gram-negatív baktériumok és enterococcusok ellen. Nem saválló, tehát per os nem adható. Meg kell továbbá említeni, hogy penicillinérzékeny törzsek ellen kevésbé hatásos mint a „G” és „V” penicillin, tehát adása ellenjavallt minden „G” penicillinérzékeny törzsszel történt fertőzésnél. Az ellenjavallat természetesen penicillin allergiára is vonatkozik. A methicillint és a később ismertető oxacillint csak gondos mérlegelés után, pontos javallat alapján, célzott kezelés formájában lehet és szabad használni, főleg azért mert az eddigi terápiás eredmények annyira jelentősek, hogy a rezisztens törzsek felléptének és szelekciójának a rizikóját nem szabad vállalni. A methicillin hátrányaként kell megemlíteni, hogy drága készítmény. Megjegyezni kívánom, hogy számos nyugati közlemény is negatív értelemben említi költséges voltát.

A hazai methicillinnel végzett vizsgálatok szerint (32) 508 pathogen staphylococcus aureus törzs érzékenységét vizsgálva, 2—8 gamma/ml koncentrációban levő methicillinnel szemben egyetlen mérsékelten érzékeny vagy rezisztens törzset sem találtak. *Bíró* és munkatársai (2, 3, 4) klinikai anyagok vizsgálták a hazai gyártású methicillint és oxacillint. Klinikai anyagokban és állatkísérletekben egyaránt azt találták, hogy mindkét készítmény kitűnő hatású rezisztens staphylococcusok ellen. Vizsgálataik egyértelműen a methicillin és oxacillin fölényét mutatták erythromycin kezeléssel szemben. Staphylococcus sepsisnél az erythromycinnel kezelt csoportban 9 közül 4 gyógyult, míg a félszintetikus készítményekkel kezelt csoportban mind a 15 esetben gyógyulást tudtak elérni. Mellékhatást egyetlen esetben sem észleltek.

Legújabbban *Kaszás* és munkatársai (35) számoltak be 44 gyermek methicillin kezelése kapcsán tett klinikai megfigyeléseikről. Különösen kiváló eredményt észleltek staphylococcus pneumóniánál, sepsisnél és osteomyelitiséknél. Mellékhatást nem észleltek.

A methicillin nem saválló, ezért csak injekcióban parenterálisan adható, intramusculárisan, intravénásan, esetleg intravénás infúzió formájában. Az oldatot mindig a felhasználás előtt frissen kell elkészíteni. A serumban a maximális koncentráció kb. fél óra múlva alakul ki, majd 4 óráig hatásos szinten marad. Probeneciddel együtt adva a hatásos szint a savóban 6 órára emelhető. I.v. adás után a hatásos szint gyorsabban csökken mint intramusculáris adásnál. Meningitisnél, tehát kóros agyhártyán keresztül a savószint egy tizede érhető el a liquorban. Részben belediffundál a pleura, pericard és ascites folyadékba is. Jól működő májszövetnél a savószint 20—50%-a érhető el az epében. A veséken keresztül a vizelettel 4 óra alatt kb. 40%, 12 óra alatt 60—75%, ürül ki változatlan, aktív formában. Izomba adva gyakran fájdalmas beszűrődést okoz, ezért lassan és mélyen kell befecskendezni. Intravénás adás után néha phlebitist észleltek, ezért a szokásos 1½ ml helyett 5 ml desztillált vízben kell oldani a methicillint és lassan kell befecskendezni. Átlagos adag felnőtteknek 4—6 óránként 1 gramm. Gyermeknek napi adagja testsúlykilogrammonként 100 mg négy egyenlő adagra elosztva.

Allergiás reakció esetén penicillináz készítmény (Neutrapen) adása természetesen felesleges, más antiallergiás szerekhez kell folyamodni (steroid készítmény, antihistaminok, tonogén, stb.). Hosszantartó adása után néhány esetben neutropeniát észleltek, igen ritkán vesekárosodást. Súlyos veseműködési zavarnál emiatt naponta 2—3 grammnál többet ne adjunk. Ügyelni kell arra is, hogy más antibiotikummal, különösen streptomycinnel és neomycinnel együtt ne adjuk, mert gyorsan inaktíválhatják egymást.

A penicillináz-stabil félszintetikus készítmények másik csoportját az *isoxasolyl penicillinek* képezik. Ide tartozik az *oxacillin* (methyl-phenyl-isoxasolyl-penicillin), továbbá a *cloxacillin* és a *dicloxacillin*. Előnyük a methicillinnel szemben, hogy saválló, tehát szájon át is adhatók. Veseműködési zavarnál a serum koncentráció lényegesen nagyobb ugyan, de a máj gyorsan leépíti és kiválasztja, így nem szükséges ilyen esetben sem csökkenteni a napi adagot. Penicillin allergia esetén nem adhatók, mert e csoport tagjai is a kereszt-allergia jelenségét mutatják a különböző egyéb penicillin készítményekkel. A szervezet úgy per os mint parenterális adásnál jól tűri. Az oxacillin a methicillinhez hasonlóan penicillináz-stabil, sőt feltehetően inaktíválva is a penicillinázt. *Rolinson* (25) 1963-ban a stuttgarti kemoterápiás kongresszuson számolt be egy esetről, amelynél az eredetileg „G” penicillin rezisztens kórokozók oxacillin kezelés következtében elveszítették penicillináz termelő képességüket és „G” penicillin érzékennyé váltak.

Az oxacillin szájon át, étkezés előtt, üres gyomorra szedendő, tehát vagy étkezés előtt egy órával, vagy étkezés után 2—4 órával. Átlagos adagja 4—6 óránként két 250 mgr-os kapszula, azaz napi 2—3 gramm. Súlyosabb fertőzésben az átlag adagok kétszerese is adható. Ha az orális bevétel nem lehetséges, vagy súlyos folyamat kezdetén az injekciós kezelést részesítjük előnyben, 6 óránként 250—500 mgr-ot fecskendezünk be intramusculárisan, mélyen. Gyermekeknél a fertőzés súlyosságától függően testsúlykilogrammonként 50—100 mg a napi adag, 6 óránkénti elosztásban. 40 kg testsúlyon felüli gyermekek a felnőtt adagot kapják.

Mellékhatásként az allergiás reakciók mellett egyes esetekben a fehérjelabilitási próbák pozitivitását és a serum transaminase érték emelkedését észlelték, aminek jelentősége eddig még nem tisztázott.

Az oxacillin javallatai lényegében megegyeznek a methicillinnél már felsoroltakkal.

Az első széles spektrumú penicillin készítmény az *ampicillin* (alfa-amino-benzyl-penicillin). Ha a 2. számú ábrára vetünk egy pillantást rögtön kiténik, hogy struktúrája a „G” penicillintől csak abban különbözik, hogy a benzyl gyökön alfahelyzetben egy aminocsoport helyezkedik el. *Doyle, Naylor* és *Smith* állították elő 1961-ben. Penbritin néven került forgalomba (12). Az első széles spektrumú penicillin, mely úgy gram-pozitív, mint gram-negatív csírák ellen is hatásos. Saválló, tehát szájon át is adható. A minimális gátló koncentráció 2–4-szerese baktericid hatású. Nem penicillináz-stabil, tehát „G” penicillin rezisztens staphylococcusok ellen nem adható. „G” penicillinre érzékeny gram-pozitív kórokozókkal szemben 2–4-szer kevésbé hatásos (20). Hatásos viszont enterococcusok ellen a gram-negatívak közül a haemophylus influenzae ellen. A proteus mirabilis törzsek 60–85, proteus vulgaris törzsek 30–55%-a érzékeny vele szemben. A salmonella typhosa érzékeny, egyéb salmonellák és sighthellák kevésbé érzékenyek. A coli törzsek változó mértékben érzékenyek, feltehetőleg penicillináz-termelő képességüktől függően. Rezisztensek ampicillinnel szemben a klebsiellák, a pseudomonas aeruginosa, az enteritis coli és általában minden penicillinázképző kórokozó. Per os adva jól felszívódik, a serumban kb. 1 1/2–2 óra múlva éri el a maximumot és az eddigi készítményeknél lassabban ürül ki a szervezetből.

Adagolása: 6 óránként 500–750 mgr. Szükség esetén a liquorba is adható, pl. coli vagy enterococcus meningitissnél. Az ampicillin nagyrésze a veséken keresztül választódik ki, a vizeletben a mennyiség 30–50%-a mutatható ki aktív formában. Szájon át adva általában jól tűrik a betegek, bár néha kellemetlen felbőgést okoz, hányinger, rosszullet léphet fel. A bélflóra befolyásolása következtében bőséges székürítés, hasmenés, meteorizmus léphet fel, főleg a rezisztens csírok felszaporodása következtében. A terápia kihagyása után a bélflóra általában 3–5 nap alatt normalizálódik. Allergiás reakciókat leírtak. Toxikus reakciókról még nem számoltak be. Az ampicillin kezelést mindig a kórfolyamatnak és a súlyossági foknak megfelelően egyéni kezelésként kell alkalmazni, célzott terápiaként, antibiogramm alapján. Az adagolás elég széles határok között mozog, nem szabad merev sémát követni. Felnőtteknél pl. a gram-pozitív haemophylus influenzae ellen 1 1/2–2 grammot adunk naponta, míg gram-negatív csírok és enterococcusok ellen 3–4 grammot. Általában orálisan adjuk, de intravénásan és intramusculárisan is adható 5–10%-os oldatban, 4–6 óránként 500 mgr-t, Mindig friss oldatot használjunk, főleg infúziónál.

Fő indikációi az alábbiak: 1. húgyúti fertőzések pl. acut és chronikus pyelonephritis, coli, enterococcus és proteus fertőzés esetén. 2. sepsis endocarditis, meningitis, ha a folyamatot az előbbi kórokozók valamelyike vagy haemophylus influenzae okozza. 3. Haemophylus influenzae okozta pneumonia és légúti fertőzések. 4. Peritonitis cholangitis. 5. Salmonella ürítőknél terápiás kísérletet lehet végezni ampicillinnel. Ilyen esetekben 4 héten át naponta 4 grammot adunk Probeneciddel együtt. *Knothe* javasolta, hogy a typhus betegeknek a bacillusürítés megakadályozása céljából a harmadik héten ampicillint kellene adni (18.).

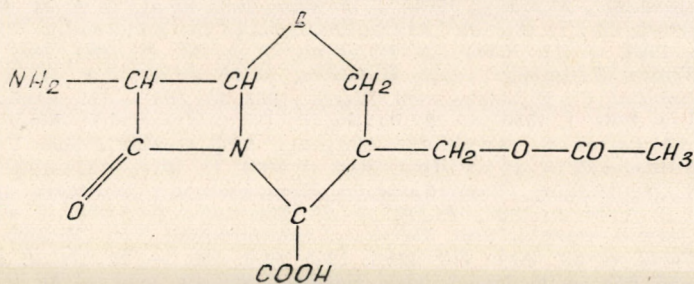
Az eddigi adatok alapján tehát az ampicillin terápiás javallatai kétségtelenül a penicillin indikáció kiszélesítését jelentik. Ma még nem lehet azonban véglegesen eldönteni, hogy az ampicillin a már régebben alkalmazott és ismertebb széles spektrumú antibiotikumok között milyen helyet fog elfoglalni.

Néhány szóban ki kell térni a penicillin allergia jelentőségére, ami úgy a klasszikus, bioszintetikus, mint az új félszintetikus készítmények alkalma-

zásánál, bár nem teljesen egyforma gyakorisággal, de fakultatíve mégis fel-
léphet. (5, 6, 7, 8, 10). *Feinberg* 1961-es közleménye szerint évente kb. 100—
—300-ra tehető a korai, anaphylaxiás típusú, halálosan végződő reakciók
száma! (13). A penicillinérzékenység kiderítésére különböző érzékenységi
próbák szolgálnak, természetesen a kórelőzmény gondos felvételén és előre-
ment érzékenység kiderítésén kívül. Sajnos a negatív allergiás próba sem
nyújt teljes biztonságot későbbi allergiás reakció felléptével szemben, ugyan-
akkor a próba maga is allergiás helyi és általános reakciót válthat ki, mely
— szerencsére ritkán — életveszélyes lehet. Ezért kell minden újabb olyan pró-
bát örömmel üdvözölni, mely a betegre nézve semmi kockázattal nem jár,
mégis jelzi az allergiás készséget. Ilyen próbának ígérkezik az *indirekt baso-
phyl degranulációs próba* (15, 26). A próba úgy történik, hogy egy csepp be-
tegsavó és egy csepp penicillinoldat keverékéhez tengeri malac leukocytasus-
penziót adunk. Antigén-antitest reakció esetén a basophyl leukocyták gyor-
san fokozódó degranulációja figyelhető meg. A próba tehát komplikáltabb,
mint az általunk eddig alkalmazott szkarifikációs és intrakután bőrpróba,
vagy a conjunctivális próba, mégis abszolút veszélytelen volta miatt cél-
szerű volna az új módszert saját laboratóriumainkban is kipróbálni.

V. Befejezésül röviden foglaloznunk kell az újonnan felfedezett, a peni-
cillinhez vegyileg nagyon közel álló, kibővített spektrumú *cephalosporinok-*
kal. Az első ilyen anyag a *cephalosporin C* volt, melynek antibiotikus akti-
vitása a „G” penicillinhez képest igen gyenge ugyan, de hatásos penicillináz-
termelő staphylococcusokkal és néhány gram-negatív kórokozóval szemben.
Összetételét *Abraham* és *Newton* (cit. *Breddehorst*) tisztázták 1961-ben. Egy
amerikai kutató csoportnak (*Chauvette* és *mtsai*, cit. *Breddehorst*) sikerült a
cephalosporin C-ből az alapvázat, a *7-amino-cephalosporánsavat* előállítani.
Ennek acilálása révén állították elő a *Cephalothint* (7 thiophen-2-azetami-
do-cephalosporánsav). Hatásosságáról 1962-ben *Roos* (cit. *Breddehorst*), 1965-
ben *Turck* és *mtsai* számoltak be (28). Spektruma kiterjed penicillinérzékeny
és rezisztens staphylococcusokra és egyes gram-negatív csirokra is. Bár sav-
álló, az emésztőcsatornából gyakorlatilag nem szívódik fel, így csak paren-
terálisan adható. Ép veseműködés esetén i.m. adás után 6 órával kb. 60%-a
ürül ki a vizelettel, ezért elsősorban húgyúti infekciók ellen alkalmazták
napi 2—4 grammos adagban. *Anderson* (cit. *Breddehorst*) 40 húgyúti fertő-

7-AMINOCEPHALOSPORAN SAV



3. ábra*

* A 6-APS-től abban különbözik, hogy az 5 tagú thiazolidingyűrű helyett itt 6 tagú dihidrothiazingyűrű kapcsolódik a B-lactamgyűrűhöz.

zésben szenvedő betegéből 25-nél sikerült baktériummentességet elérni, 13 betegnél azonban fertőzéscsere lépett fel, ebből 7 esetben volt superinfekció pseudomonással. A kezdeti eredmények tehát nem nagyon biztatóak. A szerzők többségének véleménye szerint sem penicillináz—stabilitása, sem hatásspektrumszélessége nem jelent lényeges előrehaladást az ismert széles spektrumú és az újabb félszintetikus penicillinkészítményekkel szemben. Perspektivikus jelentőségét mégis abban kell látnunk, hogy a penicillinhez közelálló vegyi rokonság és a félszintetikus készítmények előállíthatóságának szinte korlátlan volta talán a jövőben olyan újabb antibiotikumok előállítását teszi lehetővé, amelyek a penicillinhez hasonló antibiotikus tulajdonságokkal rendelkeznek, anélkül, hogy a penicillinallergia veszélye fenyegetne, mert annyi már az eddigi tapasztalatok alapján is ismert, hogy penicillinérzékeny betegek is részesíthetők cephalosporin kezelésben allergiás reakció veszélye nélkül.

Összefoglalás

Szerző a kemoterápia utolsó három évtizedes fejlődését röviden méltatva, az antibiotikum kutatás újabb eredményeit igyekszik röviden ismertetni. Az oto- és nephrotoxikus antibiotikumok közül tárgyalja a streptomycin kezelés veszélyeit és az ésszerű kezelési elveket. Röviden foglalkozik a tetracyclinek néhány kevésbé ismert mellékhatásával, majd a kanamycin kezeléssel kapcsolatos legfontosabb tudnivalókkal. Részletesebben tárgyalja az új félszintetikus penicillin készítmények indikációs területét, alkalmazási módját, kedvező és negatív tulajdonságait. Az új készítmények alkalmazása utáni allergiás reakciók lehetőségét hangsúlyozza. Befejezésül röviden ismerteti a penicillinhez vegyileg közelálló cephalosporinok eddigi alkalmazásában szerzett tapasztalatokat és utal ezen újabb készítmények perspektivikus jelentőségére.

IRODALOM

1. *Alphonse, P.*: Vierteljahrschr. f. schweizer. Sanitätsoffiziere 1964. 41/2, 116.
- 2. *Biró, L.*: Gyógyszereink. 1964, 16, 193. — 3. *Biró L. et al.*: Orv. Hetilap. 1965, 106, 61. — 4. *Borhegyi, L.*: Honvédervos. 1957, IX. 352. — 6. *Borhegyi, L. et al.*: Orv. Hetilap. 1961, 102, 547. — 7. *Borhegyi, L.*: Orvosképzés, 1961, XXXVI, 428. — 8. *Borhegyi, L.*: Fül-orr-gégegyógyászat. 1962, 3/120. — 9. *Brededorst, H. G.*: Münchener Med. Wschr. 1963, 105/46, 2302. — 10. *Brown, B. C. et al.*: J. A. M. A. 1964, 189, 599.
11. — *McCormack, R. C. et al.*: cit *Walter-Heilmeyer*. — 12. *Doyle, F. P. et al.*: Nautre. 1961, 191, 1091. — 13. *Feinberg, S. M.*: J. A. M. A. 1961, 178, 815. — 14. *Jegorov, N. Sz.*: Osznovi ucsenija ob antibiotikah (Alapvető ismeretek az antibiotikumról). Izdat. „Viszsaja skola”. Moszkva, 1964. — 15. *Katz, H. I. et al.*: J. A. M. A. 1964, 188, 351. — 16. *Kienitz, M.*: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964. — 17. *Kline, A. H. et al.*: J. A. M. A. 1964, 188, 178. — 18. *Knothe*: cit. *Walter-Heilmeyer* — 19. *Kutscher, A. H. et al.*: J. A. M. A. 1963, 184, 586. — 20. *Naumann, P.*: Deutsche med. Wschr. 1963, 88, 165. — 21. *Parker, M. T. et al.*: Brit. Med. J. 1962, I. 1550. — 22. *Pataky, I.*: Új gyógyszereink. Medicina, Budapest, 1963. — 23. *Patsch, R.*: Antibiotika Ratgeber. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1965. — 24. *Rolinson, G. N. et al.*: Brit. Med. J. 1961, II. 191. — 25. *Rolinson, G. N.*: Előadás a III. Nemzetközi Chemoterapiás Kongresszuson. Stuttgart, 1963. — 26. *Shelley, W. B.*: J. A. M. A. 1963, 184, 171. — 27. *Streptomycin Anket* (A streptomycin és egyéb gátlószerek ototoxicitása. Kerekasztalkonferencia). Orv. Hetilap. 1964, 105, 2267. — 28. *Turck et al.*: Ann. Int. Med. 1965, 63/2, 199. — 29. *Uri J. et al.*: Orv. Hetilap. 1955, 96, 655. — 30. *Uri J.*: Orv. Hetilap, 1962.103, 1777. — 31. *Uri J. et al.*: Orv. Hetilap, 1963 104, 1729. — 32. *Váczy, L. et al.*: Orv. Hetilap. 1963. 104, 37. — 33. *Walter, A. M.—Heilmeyer, L.*: Antibiotika—Fibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965. — 34. *Witkop, C. I. et al.*: J. A. M. A. 1963. 185, 1008.— 35. *Kaszás, T. et al.*: Gyógyszereink, 1966, XVI/2, 56.

НОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИБИОТИКОВ

Автор оценивает результаты химиотерапии последних трех десятилетий и кратко осматривает новые успехи исследований антибиотиков. Из антибиотиков обладающих ото- и нефротоксическим действиями рассматривает опасность стрептомициновой терапии и принципы целесообразной терапии. Кратко излагает побочное действие менее известных тетрациклинов и знания терапии канамицином. Более подробно рассматривает показания, область применения, положительные и отрицательные стороны действия новых, полусинтетических пенициллиновых производных. Подчеркивает возможность аллергической реакции после применения новых препаратов. Наконец, излагает опыт применения цефалоспоринов, близких по своей химической структуре к пенициллину и указывает на их перспективность. X—X—X—X—X

Dr. L. Borhegyi, Oberst d. Med. D.:

NEUERE ERGEBNISSE DER ANTIBIOTIKUMFORSCHUNG

Nach einer kurzen Bewertung der Fortschritte der Chemotherapie während der letzten 3 Jahrzehnten versucht Verfasser einen kurzgefassten Überblick der neueren Erfolge aus dem Gebiete der Antibiotikumsforschung zu geben. Von den oto- und nephrotoxischen Antibiotika wird auf die Gefahren einer Streptomycinbehandlung hingewiesen, sowie die Grundlagen einer rationellen Behandlung erörtert. Fernerhin befasst sich der Autor mit einigen weniger bekannten Nebenwirkungen der Tetrazykline und mit den wichtigsten Wissenswerten hinsichtlich der Kanamycinbehandlung. Es wird eingehender über das Indikationsgebiet halbsynthetischen Penizillinpräparate, über deren Anwendungsweise, sowie die vorteilhaften, bzw. ungünstigen Eigenschaften verhandelt. Man unterstreicht die Möglichkeiten allergischer Reaktionen die nach Verwendung dieser neueren Präparate auftreten können. Zum Schluss sind kurz jene Erfahrungen, die man im Zusammenhang mit der bisherigen Anwendung dem Penizillin nahestehender Cephalosporine erworben hatte, erörtert, sowie die perspektivische Bedeutung dieser neueren Präparate hervorgehoben worden.