

TARTALOM

TOVÁBBKÉPZÉS

- 83 Dr. Borhegyi László orvosezredes: Az antibiotikumkutatás legújabb eredményei

KLINIKAI KÖZLEMÉNYEK

- 95 Dr. Borhegyi László orvosezredes, dr. Danhauser Vera, dr. Hajdú Béla, dr. Németh István alezredes: Újabb tapasztalataink a koszorúsérbetegségek kezelésében.
- 104 Dr. Giacintó Miklós orvosalezredes: Intubálás és conicotomia.
- 111 Dr. Dózsán Gabriella, dr. Novák János orvosalezredes
dr. Czikó László: ASO-titer emelkedése égésbetegségben.

KÍSÉRLETES KÖZLEMÉNYEK

- 115 Dr. Dávid Gábor orvosalezredes, dr. Kenéz István orvosezredes: Kísérletes alkohol „abuzus” és foszfátészter mérgezés.
- 119 Dr. Sztanyik László, Mándi Erika: Az AET anyagcsereje.

EGÉSZSÉGÜGYI ANYAGELLÁTÁS

- 141 Dr. Bánhalmi Zoltán gyógyszerész alezredes, Benkő György gyógyszerész százados, Csoma Béla gyógyszerész főhadnagy: A gyógyszerek műanyag-csomagolása, különös tekintettel a tábori körülményekre.

ÚJÍTÁS

- 155 Dr. Diner Ottó orvosezredes, dr. Záborszky Zoltán orvosalezredes, Bőjtke László alezredes: Extenziós eszköz alsóvégtag szállítási rögzítéséhez.
- 159 REFERÁTUMOK 2

СОДЕРЖАНИЕ

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ

- 83 Борхедди, Л., полковник м/сл: Новые достижения в исследовании антибиотиков

КЛИНИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 95 Борхедди Л., полковник м/сл—Данхаузер В., д-р—Немет И., подполковник м/сл:
Опыты лечения заболеваний коронарных сосудов
- 104 Джачинто М., подполковник м/сл: Интубация и коникотомия. (Методы реанимации дыхания на месте происшествия.)
- 111 Дожан Г., д-р—Новак Я., подполковник м/сл: Повышение титра АСО при ожоговой болезни

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

- 115 Давид Г., подполковник м/сл—Кенез И., полковник м/сл: Экспериментальное и отравление фосфатным эфиром
- 119 Станик Л., кандидат мед. наук—Манди Э.: Обмен АЭТ

МЕДИЦИНСКОЕ ИМУЩЕСТВО

- 141 Банхалми Э., подполковник м/сл—Бенке Д., капитан м/сл—Чома Б., старший лейтенант м/сл: Пластмассовая упаковка лекарственных средств

НОВШЕСТВА

- 155 Динер О., полковник м/сл—Заборски Э., подполковник м/сл—Бейте Л., подполковник м/сл: Экстензионный аппарат для иммобилизации с вытяжением нижней конечности во время транспортировки

- 159 РЕФЕРАТЫ

Borhegyi László dr. orvosezredes, az orvostudományok kandidátusa

Az antibiotikumkutatás legújabb eredményei

Immár több mint négy évtizede annak, hogy a londoni Saint Mary kórház laboratóriumában *Fleming* staphylococcus törzsek óriási számával végzett tenyésztési kísérleteket. Egy alkalommal az egyik petricsészében valamilyen gombatelep jelent meg, köznyelven szólva a táptalaj megpenészedett. *Flemingnek* feltűnt, hogy a gombatelep körül a táptalaj fel-tisztult, a staphylococcus telepek átlátszóvá váltak, majd eltűntek, tehát a staphylococcusok növekedése megszűnt és feloldódtak. Mint a tudomány történetében már nem egyszer, ez alkalommal is egy kiváló tudós kutatótevékenysége és egy szerencsés véletlen megfigyelés találkozása következményeiben és jelentőségében korszakalkotó felfedezéshez vezetett. A Penicillium notatum-ként identifikált gombatelep terméke, melyet penicillinnek neveztek el, antibiotikus hatású vegyületnek bizonyult és ezzel kezdetét vette az antibiotikus korszak. Számos kutató próbálkozott ezután az antibiotikus hatású termék tiszta formában való előállításával, de csak 1940-ben sikerült *Florey*-nek és az „oxfordi kutatócsoportnak” (*Chain, Heatley, Abraham* és mások) a penicillint különválasztani és tiszta formában előállítani. 1941-ben, a pusztító második világháború dülése idején alkalmazták először a penicillint néhány súlyos staphylococcus és streptococcus sepsis esetében. Felismervén az új antibakteriális szer óriási jelentőségét az emberi terápiában — és nem utolsósorban a háborús sérültek gyógyításában — több angol, majd hamarosan számos amerikai tudományos-kutató és felsőoktatási intézmény és természetesen több gyógyszeripari üzem kapcsolódott be a kutató munkába és az antibiotikum termelésébe. Meg kell említeni, hogy az angol—amerikai sikeres kísérletekkel párhuzamosan másutt is folytak kísérletes kutatások, így a Szovjetunióban *Jermoljeva* kutatócsoportjának sikerült még a háború folyamán emberi gyógyításra alkalmas penicillint előállítani és sikeresen alkalmazni. A sikeres alkalmazást követően a gyógyszeripar rövid idő alatt berendezkedett a penicillin nagyüzemi gyártására. Az utolsó harminc évben óriási kutatómunka folyt a világ minden részén. A kutatók új antibiotikumok keresése közben elhagyták a laboratóriumok és gyógyszergyárak zárt falait, barlangok mélyén, a sivatagok homokjában, sőt a tengerfenék mélyén kerestek és találtak antibiotikus hatású anyagokat. A felfedezett és előállított antibiotikumok száma már sok ezerre tehető, de a gyakorlati gyó-

gyító tevékenységben alkalmazott antibiotikumok száma magas szinten dolgozó gyógyintézetekben is csak kb. 20-ra tehető, a ritkábban alkalmazott antibiotikumokat is számítva legfeljebb 30—40-et tesz ki.

Didaktikai szempontból célszerűnek látszik kitérni az antibiotikum-kemoterapeutikum fogalmának meghatározására, illetve arra a kérdésre, vajon aktuális-e még a két fogalom különválasztása. Az antibiotikus korszak kezdetén a két fogalom különválasztása indokolt és logikus volt. Azt mondtuk, hogy a kemoterapeutikumot vegyi úton, laboratóriumban, úgyszólván retortában állítják elő, míg az antibiotikum az élő világból származik, mikroorganizmusok, gombák, baktériumok és növények életműködése, anyagcseréje következtében jön létre. A két fogalmat elválasztó falon az első komoly repedést a chloramphenicol vegyi úton történő szintetizálása idézte elő. Később megjelentek a felszintetikus penicillinszármazékok, tehát a bioszintetikus úton létrejött alapvegyület vegyi úton előállított derivátumai. Legutóbb az Orvosi Hetilap 1969. évi utolsó számában olvashattuk a hírek között, hogy az amerikai *Mansfeldt* professzornak sikerült az Aureomycint és az alapvegyületet, a tetracyclint szintetikus formában előállítani, miután egy évvel előbb már az oxytetracyclint (Terramycint) szintetizálta. Leszögezhetjük tehát, hogy az antibiotikum és a kemoterápiás szer közti éles határ megszűnt, a két fogalom éles megkülönböztetése sokszor lehetetlen és gyakorlatilag talán felesleges is. Végeredményben az antibiotikumok és a szűkebb értelemben vett kemoterápiás szerek részei egy összefoglaló magasabbrendű fogalomnak, a kemoterápiának, azaz egy olyan kezelésmódnak, amelynél vegyi termékek segítségével szándékozunk antibakteriális, antivirális és újabban tumorgátló hatást elérni.

Felvetődik egy másik alapvető kérdés is, vajon szükséges és célszerű-e olyan óriási energiát fordítani új antibiotikumok kutatására és előállítására, amikor — mint fentebb már rámutattam — 20—40 jól ismert, alaposan tanulmányozott és a gyógyításban bevált antibiotikummal rendelkezünk, sőt tartalékban van még néhány száz antibiotikum, melyek hatássósága és mellékhatásai egyaránt jól ismertek. A kérdésre — sajnos — könnyű választ adni. Számos kórokozó, par excellence a kis vírusok, rezisztensek az ismert antibiotikumokkal szemben és tapasztalati tény, hogy az ismert antibiotikumok alkalmazása alatt, főleg ha az hosszabb ideig történik, a kórokozók többsége fokozatosan ellenállóvá válik az adott antibiotikummal, vagy több antibiotikummal szemben, tehát kialakul a másodlagos rezisztencia, illetve polirezisztencia. Úgy gondolom, példaként elegendő a staphylococcusokat, a Koch-bacillust és a különböző coli törzseket említeni. Számos antibiotikumnál számolni kell a szervezet szenzibilizálódásával, tehát a specifikus, antibiotikus allergia kialakulásával, mely különböző súlyosságú, sőt életveszélyes szövődményeket okozhat a betegnél és az adott antibiotikum további alkalmazását kizárja. Sajnálatos módon az emberi terápiában még mindig első helyen álló és egyébként legkevésbé toxikus antibiotikum, a penicillin okozza a legtöbb allergiás szövődményt.

Az utóbbi években az antibiotikum kutatás előterébe került a vírusok, a patogén gombák és a rosszindulatú daganatok ellen hatásosan alkalmazható antibiotikumok keresése. E kutatások jelentőségét nem kell külön hangsúlyozni, de leszögezhető, hogy az antivirális és tumorgátló antibio-

tikumok kutatása területén csak az első kezdeti, de nem lebecsülendő eredményeknél tartunk.

Meg kell említeni az antibiotikumok kutatásának még egy nem lényegtelen oldalát, nevezetesen az antibiotikumok előállításában létrejövő melléktermékek fokozódó jelentőségét. A fermentáció folyamán a célzottan előállított antibiotikumokon kívül egyéb antibiotikumok, fehérjék és vitaminok (főleg a B-vitamincsoport tagjai) keletkeznek aránylag jelentős mennyiségben. Ezek egy része az emberi terápiában is hasznosítható, például egy melléktermékként felfedezett antimikotikus hatású antibiotikum, vagy a B₁₂ vitamin. Az antibiotikumoknak fokozódó jelentőségük van az állattenyésztésben. Kiderült, hogy az antibiotikumokkal, illetve az antibiotikum-termelésnél képződött melléktermékekkel dúsított takarmányon nevelt állatok növekedése, súlygyarapodása stb. jóval meghaladja a hagyományosan táplált állatállomány megfelelő mutatóit.

Az antibiotikumkutatás kezdete óta foglalkoztatja a kutatókat az antibiotikumok hatásmechanizmusa, a hatás módja és támadáspontja a mikroorganizmuson belül. Az antibiotikumok a baktériumok anyagcseréjére és fermentrendszerére hatnak. A biokémia, az enzimkutatás és a molekuláris biológia fejlődése lehetővé tette, hogy finomabb megismerések birtokába jussunk. Már régebben is ismeretes volt, hogy a sulfonamidhatás kompetitív antagonizmuson alapul. A sulfonamidmolekula kiszorítja a sejtől a baktériumok növekedési anyagát, a para-amino-benzoésavat (PAB) és rokonvegyületeit, ezáltal az életfontosságú anyagcserefolyamatokat, nevezetesen a folsav bioszintézisét meggátolja. A hatás lényege bakteriostasis, a baktérium növekedésének gátlása. A baktériumok egy kisebb csoportja, például az enterococcusok, a PAB-at nem képesek szintetizálni, sőt a táptalajban levő PAB-at sem használják fel anyagcseréjükben. Érthető tehát, hogy a sulfonamidoknak e baktériumcsoportra nincs gátló hatása. (Walter—Heilmeyer, 98. oldal). Az antibiotikumok specifikus hatása sokkal összetettebb. Számos antibiotikum, köztük a penicillin, a cephalosporinok, a Bacitracin, a Cycloserin, a Novobiocin és mások gátolják a baktérium sejtfal bioszintézisét. A sejtfal biztosítja a baktériumok stabilitását a környezeti behatásokkal szemben. Miután a sejtfalrendszer csak a baktérium szaporodása idején épül fel, az ilyen hatásmechanizmusú antibiotikumok csak szaporodó, proliferatív stádiumban levő csirokra hatnak, nyugvó sejtekre kevésbé, vagy egyáltalán nem.

Egy más típusú hatásmechanizmus a sejt cytoplazma-membránjára gyakorolt hatáson alapul. Az antibiotikum hatás következtében károsodott membránon, permeabilitászavar lép fel, emiatt a sejtől életfontosságú anyagok, kálium, aminosavak, nucleotidok lépnek ki. Az ilyen hatás nyugvó sejteknél is lehetséges. Többek között a streptomycinnél, a Polymyxin B-nél és a Colistinnél találtak ilyen típusú hatást.

Egy további specifikus hatásmód a cytoplazma fehérje bioszintézisének megváltoztatása vagy gátlása, tehát antimetabolikus hatás. Ez a hatás aktív sejanyagcseréhez van kötve, de nem korlátozódik a baktériumok proliferációjának szakaszára. Az ilyen módon ható antibiotikumok — a chloramphenicol, a tetracyclinek, az erythromycin és a streptomycin — nyugvó stádiumban levő baktériumsejtek ellen is bizonyos fokig hatásosak, de az antibakteriális hatás fokozott anyagcserénél, szaporodó sejtek ellen nagyobb, gyorsabb és megbízhatóbb.

Az utóbbi években főleg a staphylococcus aureus sejtfalának felépítési folyamatát tanulmányozták behatóbban. Sikerült az egyszerűbb cukor, aminosav- és zsírsavvegyületekből történő oligomerek felépítését felderíteni, majd az oligomerekből történő polimerizációs folyamatát nyomon követni és ezáltal a sejtfal struktúráját pontosabban megismerni. A polimerizációs folyamatot valószínűleg egy a cytoplasma hártájában levő, de még nem izolált fermentum, a transpeptidase katalizálja. A penicillinek és a cephalosporinok erre a transpeptidase fermentrendszerre hatnak, míg más antibiotikumok, köztük a Bacitracin és a Vancomycin már az oligomerek kialakulását gátolják, tehát a biokémiai folyamat alacsonyabb fokán hatnak.

Igen sok információ gyűlt össze az utóbbi években a proteinszintézis kutatásának területén. A részletek mellőzésével röviden ki kell emelni, hogy a proteinszintézis genetikai információjának hordozója a DNS—RNS rendszer. Maga a folyamat bonyolult, sok fázisú, minden részletében még nem tisztázott. A folyamatot részletesebben a szakkönyvek tárgyalják, rövid, magvas összefoglalóját, a rendkívül bonyolult folyamat pontosabb stádiumait az érdeklődők *Walter és Heilmeyer Antibiotika-Fibel-jének* 1969-es kiadásában, a bevezető részben olvashatják. A kutatók kiderítették, hogy a chloramphenicol, a tetracyclinek és az erythromycin-csoport a bioszintézis más szakaszát gátolják mint a streptomycin, Kanamycin és a Gentamicin. A kiragadott példák illusztrálják a kutatás haladását, de a hatásmechanizmus teljes ismeretétől még távol vagyunk.

Az antibiotikumok csoportosítása történhet vegyi, biológiai, hatástani stb. szempontok szerint. Gyakorlati szempontokból legcélszerűbb *Walter és Heilmeyer* szerinti alábbi beosztást elfogadni:

I. Standard antibiotikumok:

- a) *Viszonylag székspektrumúak:* penicillin, streptomycin,
- b) *Szélesspektrumúak:* chloramphenicol, tetracyclinek, cephalosporinok, Ampicillin.

II. *Főleg grampozitív baktériumok ellen hatásos korlátozott spektrumú antibiotikumok:* Erythromycin-csoport (Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin), Novobiocin, Vancomycin, Fusidinsav, Lincomycin, Rifamicin stb.

III. *Főleg gramnegatív baktériumok ellen hatásos, korlátozott hatáskörű antibiotikumok:* Kanamycin, Neomycin, Paromomycin, Gentamicin, Polymyxin, B és E (Colistin).

IV. Egyes kórokozók ellen elektíve hatásos antibiotikumok:

- a) *Gombaellenes hatásúak:* Nystatin, Griseofulvin, Amphotericin B, Trichomycin stb.
- b) *Protozoon ellenesek:* Fumagillin, Trichomycin.

V. *Helyileg ható antibiotikumok:* Tyrothricin és Amphomycin (grampozitív csírok ellen), Xanthocyllin, Framycetin (Neomycin B) (egyes grampozitív és gramnegatív csírok ellen).

VI. *Antituberkulotikus hatásúak:* Streptomycin, Cycloserin, Kanamycin, Viocin, Capreomycin (Tetracyclin) Rifamicin.

Rátérve az újabb antibiotikumok ismertetésére, először a szélesspektrumú penicillinekkel foglalkozom. Egy angol és egy amerikai kutatócsoportnak (*Batchelor* és munkatársai, illetve *Sheehan* és munkatársai) sikerült szintetizálni a penicillin alapvázát, a 6-aminopenicillánsavat. Az alapváz felfedezése után sikerült azután az oldallánc módosítása útján egyrészt

penicillináz-stabil félszintetikus készítményeket előállítani, másrészt az aránylag szűk spektrumot áttörve az első szélesspektrumú penicillint, az Ampicillint 1961-ben létrehozni (Doyle, Nayler és Smith) mely Penbritin néven került forgalomba. Érdekes módon kémiailag a penicillin-család őseinek, a benzyl-penicillinnek (G-penicillin) vegyileg közeli rokona, alfa-amino-benzyl-penicillin (1. részletesebben: Borhegyi, 1966). Az Ampicillin grampozitív és különböző gramnegatív csirok ellen is hatásos. Nem penicillináz-stabil, tehát penicillinázképző kórokozók ellen hatástalan. Viszont saválló, szájon át is adható. A minimális gátló koncentráció 2—4-szeres mennyisége baktericid hatású. (Anderson, 1964.) G-penicillinnre érzékeny grampozitív kórokozókkal szemben 2—4-szer kevésbé hatásos, viszont jóval hatásosabb enterococcusokkal szemben, mint a többi félszintetikus penicillin, a tetracyclin és chloramphenicol. A gramnegatív kórokozók közül leginkább a Haemophilus influenzae, a Proteus mirabilis törzsek 60—85%-a és a Proteus vulgaris törzsek 30—55%-a érzékeny Ampicillinnre. A salmonellák közül különösen a S. typhosa érzékeny, míg az egyéb salmonella és shigella törzsek ellen a gátló töménység sokkal magasabb. A coli törzsek változó mértékben érzékenyek, feltehetőleg penicillináz-termelő képességüktől függően. Ampicillinnel szemben rezisztensek a klebsiellák, a pseudomonas aeruginosa, az Enteritis coli és általában minden penicillináz-képző kórokozó. Szájon át adva a bélből jól felszívódik, a vérszájban kb. 1½—2 óra múlva éri el a maximális töménységet és aránylag lassan ürül ki a szervezetből. A kiürülés nagyrészt a veséken keresztül történik, a vizeletben a mennyiség 30—50%-a mutatható ki aktív formában. Általában jól tűrik a betegek, néha azonban kellemetlen felbőgést, hányingert, rosszulétet, a bélflóra befolyásolása következtében bőséges székürítést, hasmenést, meteorismust okozhat. Ilyenkor a bélben rezisztens csirok szaporodnak fel. A szer elhagyása után a bélflóra általában 3—5 nap alatt normalizálódik. Leírtak allergiás reakciókat, toxikus hatásáról nincs tudomásunk. A kezelést mindig a kórfolyamatnak és a súlyosságai foknak megfelelően, lehetőleg célzott terápia formájában, előzetes antibiogramm alapján kell alkalmazni. Adagolása általában 6 óránként 500—750 mg. Szükség esetén a liquorba is adható, például enterococcus okozta meningitissnél. Mervev sémát nem szabad követni, a terápiás adagok széles határok között ingadoznak. Felnőtteknél haemophilus influenzae ellen naponta 1,5—2 gramm elegendő, egyéb gramnegatív csirok és enterococcusok ellen 3—5 g a szokásos napi adag, de súlyos fertőzésnél akár 15 grammot is lehet adni naponta, 3—8 órás tartós cseppinfúzióban. Ilyenkor igen magas — 70—75 gamma/ml-serumkoncentrációt is el lehet érni, a szokásos 1—8 gamma/ml terápiás szint helyett. Intravénásan és intramuscularisan 5—10%-os oldatban adható, 4—6 óránként 500 mg-t, szükség szerint emelve az adagot. Mindig friss oldatot kell használni, főleg infúzió-nál. Nagy előnye, hogy klinikai alkalmazásánál csak ritkán és igen lassan alakul ki a rezisztencia (Naumann, 1962, a, b, c), ezért például húgyúti infekcióknál krónikus adásra igen alkalmas. Alkalmazásának fő területei az alábbiak:

1. Húgyúti fertőzések, acut és chron. pyelonephritis, coli, enterococcus és proteus fertőzés esetén.

2. Enterococcus, salmonella vagy haemophilus influenzae okozta sepsis, endocarditis, meningitis és osteomyelitis.

3. Haemophylus infl. okozta pneumonia és légúti fertőzések.

4. Cholangitis, peritonitis.

5. Tyhus recidiva eseteiben igen magas napi adagok szükségesegek. *Knothe* (1959) javaslata szerint tyhus betegeknel a bacillusirites megakadalyozasa celjabol az akut stadiumban a harmadik hettol kezdve profilaktikusan kell Ampicillint adni. *Chronicus salmonella*irito knel *Whitby* (1964) negy heten at napi 4 g Ampicillin adasat javasolta. Egyideju Probenecid adassal az antibiotikum kiuruleset meg lehet lassitani, tehat magasabb vorszintet lehet elerni.

Listeria fertozeseknel sokag a tetracyclinek terapias erteket emelték ki. *Weingartner* és munkatarsai (1967) Ampicillin kezelessel elert jo eredményeikrol számoltak be. *Listeria monocytogenes* fertozesben szenvedo csecsemok halalozasat 12 orankent adott, 150—250 mg/kg-nyi adagban alkalmazott Ampicillin segitsegevel az addigi 33⁰/₀-rol 16⁰/₀-ra sikerult csokenteniuk. Vizsgalataik szerint a magas vorszint mellett az epében is aranylag magas szintet lehetett kimutatni.

Megemlitendo, hogy rovidesen Semicillin néven az Ampicillinnek megfelelő hazai gyartmanyu készitmeny kerül forgalomba.

Az Ampicillin mellett ismeretesek már újabb szélesspektrumú penicillinszarmazékok is. *Adicillin* csak azért érdemel említést, mert először a cephalosporinok közé sorolták, majd vegyi szerkezetének tisztázása után kiderült, hogy penicillinszarmazék. (Szinonimák: Cephalosporin M, Penicillin M, Synnematin B, Salmotin). A legújabb szarmazékok közül 1965-től jelentek meg közlemények a *Hetacillin*ről, melyet Ampicillinből és acetontól állítottak elő. Antibakteriális hatásspektruma messzemenően egyezik az Ampicillinével. A kezdeti remények, hogy Ampicillin depot-készítményként lesz használható, nem valósultak meg, mert kiderült, hogy a szervezet gyorsan hidrolizálja Ampicillinné és acetonná. Érdekességként említhető, hogy alkalmazása után a betegek 20⁰/₀-nál észlelték a serum transaminase emelkedését, melynek jelentősége és oka ismeretlen. (*Sutherland*, 1967).

A legújabb szélesspektrumú penicillin a *Carbenicillin*, 1967-ben állították elő a Beecham Laboratories-ben. Vegyileg dinatrium-carboxy-benzylpenicillin. Antibakteriális hatásspektruma általában megegyezik az Ampicillinével, azzal a kedvező különbséggel, hogy az Ampicillinnel szemben rezisztens vagy kevésbé érzékeny *pyocyaneus* és *proteus törzsek ellen is hatásos* (*Brumfitt*, 1967, *Knudsen*, 1967). Miután nem saválló, szájon át nem adható. Adagolása egyéni. Szokásos adagja 6—8 óránként 1—2 g intramusculárisan. Súlyos esetekben intravénásan 8 óránként 5 g-ig terjedő adagot lehet adni, a napi maximum legfeljebb 30 g lehet. Az eddigi gyér tapasztalatok alapján kevés mellékhatást okoz. A kezdeti eredmények igen biztatóak húgyúti infekciónál. Jó eredményeket értek el *pseudomonas* és *proteus sepsis*nél, továbbá égési sebfertőzésekénél. A súlyos septicus esetekben csak igen nagy adagokkal lehet eredményt elérni.

Érdekes fejezete az antibiotikumutatásnak a cephalosporinok felfedezésének és terapiás alkalmazásának története. 1945-ben Sardinia szigetén sikerült egy *Cephalosporium* törzsből egy csoport antibiotikumot izolálni, melyek in vitro vizsgálatok szerint penicillinhez hasonló hatásspektrumot mutattak. A vizsgálatok három különböző típusú antibiotikum jelenlétét mutatták ki, a *Cephalosporin M, P* és *C* típust. A további vizsgálatok kiderítették, hogy az *M* típus penicillinszarmazék (*Adicillin*), a *P* típus

P₁₋₅ komponensekkel a Fusidinsavval rokon steroid típusú vegyület és csak a C típusú Cephalosporin felel meg valódi cephalosporinnak, melynek antibiotikus aktivitása a G-penicillinhez képest gyengébb ugyan, viszont hatásos penicillináz-termelő staphylococcusokkal és néhány gramnegatív kórokozóval szemben. Összetételét Abraham és Newton tisztázták 1961-ben. Sikerült az alapvázat, a 7-amino-cephalosporánsavat előállítani, mely a 6-amino-penicillánsavval rokon vegyület. Az alapváz birtokában állították elő a felszintetikus cephalosporinokat, a *Cephaloridint* és *Cephalothint*. A két készítmény antibakteriális hatásmechanizmusa és hatástípusa igen közel áll a penicillinhez. Három fő előnyük: 1. az Ampicillinhez hasonló széles hatásspektrummal rendelkeznek, 2. penicillinázzal szemben igen ellenállóak, 3. penicillinérzékeny betegek általában nem allergiások, vagy csak gyengén érzékenyek e készítményekkel szemben, tehát a kereszt szenzibilitás hiányzik, vagy enyhe. Előnyeik hangsúlyozásánál szükséges azonban rámutatni arra, hogy penicillinérzékeny betegeknél Cephaloridin adása után exanthemát, urticariát és eosinophiliát észleltek (*Gonnella*), Cephalothin alkalmazása után pedig néhány esetben cyanosist, asthmát és angioneurotikus oedémát (*Kabins*, 1965). Ismert penicillin allergiánál tehát óvatosság ajánlatos és a Cephalosporinok adását esetenként mérlegelni kell.

A Cephaloridin terápia fő indikációs területei az alábbiak: 1. grampozitív coccusok, elsősorban staphylococcusok okozta fertőzések. Külön ki kell emelni, hogy a kezelés alatt nem, vagy csak igen lassan kell a rezisztencia kifejlődésével számolni, amit rendkívül előnyös tulajdonságként kell értékelni. 2. Gramnegatív kórokozók okozta fertőzések esetei. Előzetes antibiogram készítése célszerű, mert *E. coli*, proteus és klebsiellák esetében gyors rezisztencia kialakulásával kell számolni. 3. Húgyúti infekciók. Adagolási módja: grampozitív kórokozók ellen 2—4 izben adunk 500 mg-ot naponta, gramnegatív kórokozók és enterococcusok ellen 3—4 izben 1000 mg-t. A napi adagot szükség esetén 8—12 g-ig lehet emelni (*Mössner*, 1965), de csak rendszeres vesefunkció ellenőrzés mellett, mert egyes esetekben maradék nitrogén emelkedést, sőt átmeneti anuriát is észleltek. Főleg gyermekeknél írták le hyalin és szemcsés cilinderek megjelenését a vizeletben. Néhány esetben átmeneti neutropenia lépett fel (*Stewart*, 1964), mely a szer kihagyása után megszűnt.

A Cephaloridin és Cephalothin között majdnem teljes keresztrezisztencia áll fenn. A Cephalothin adagolása lényegében megegyezik a Cephaloridinnel ismertetett irányelvekkel. Az intramuscularis injekció fájdalmas, ezért célszerű 1%-os Novocain vagy Procain oldattal együtt adni. Intravénás cseppinfúzióknál thrombophlebitis léphet fel (*Steinbrunn*, 1966). Előnyös tulajdonsága a Cephalothinnek, hogy nem nephrotoxikus, eddigi alkalmazása során renális melléktüneteket nem észleltek. Az allergiás reakciók viszont valamivel gyakoribbak, a statisztikák szerint az esetek kb. 5%-ában jelentkeznek, szerencsére általában enyhe formában. Kevés esetben átmeneti reverzibilis leukopeniát észleltek. A Cephalothint főleg az alábbi indikációk alapján alkalmazzák: 1. légzőszervi fertőzések, 2. a vese és húgyutak gyulladásos megbetegedései, 3. sebfertőzés, súlyos égés, 4. sepsis, 5. peritonitis.

Összefoglalva a Cephaloridin és Cephalothin kezelés eddigi eredményeit, leszögezhető, hogy célzottan alkalmazva jó hatás várható a legsú-

lyosabb és egyéb kezeléssel nehezen leküzdhető fertőzéseknel, számos ilyen esetben a gyógyeredmény igen impresszionáló volt. Ilyen alapon a fél-szintetikus cephalosporinok az elsőrendű standard antibiotikumok közé sorolhatók és terápiás lehetőségeinket értékesen gazdagítják. A tapasztalatok alapján célszerűnek látszik e készítményekből a súlyos esetek kezelésére bizonyos mennyiséget tartalékolni és készenlétben tartani.

A teljesség kedvéért említem meg, hogy *Cephaloglycin* és *Cephalexin* néven szájon át adható, saválló Cephalosporin származékokkal folynak terápiás kísérletek. Az eddigi kevés tapasztalat nem ad lehetőséget terápiás értékük megítéléséhez.

A tetracyclinek csoportjában is megjelent néhány újabb készítmény az utóbbi években. Az 1959-ben előállított Demethyl-chlortetracyclinnel új irányzat kezdődött, melyet a tetracyclin terápiás adagjának csökkentésére való törekvés jellemez. A Demethyl-chlortetracyclin napi adagja felnőtteknél 600—750 mg között mozog, szemben a klasszikus triász átlagos 2 g-os adagjával. A Methacyclin (Randomycin Pfizer) nevű új készítmény hatásspektruma lényegében egyezik a többi tetracyclinével. Terápiás adagolása hasonló, mint a Demethyl-chlortetracycliné. Hazánkban Kiss, Faragó és Schnitzler (1969) számoltak be a Randomycinnel végzett in vitro vizsgálatok eredményeiről és klinikai alkalmazásáról mellkasebészeti esetekben és légzőszervi megbetegedésekben. Ők magasabb, napi 900—1200 mg-os napi adagokat alkalmaztak. Néhány esetben a felső határt túllépve dyspepsiás tünetek jelentkeztek, a napi adagot 1200 mg-ra csökkentve a melléktünetek megszűntek. Szerzők véleménye szerint a Randomycin hatásossága azonos vagy kissé erősebb, mint az oxy-, vagy chlortetracycliné. 19 esetből 17 esetben jó eredményeket értek el. A Randomycint mellkasebészeti és légzőszervi megbetegedések kezelésében értékes szernek tartják, sőt egyes esetekben olyankor is hatásosnak találták, mikor az előzetesen alkalmazott Tetran- és Aureomycin hatástalannak bizonyult. A szerzők által idézett irodalmi adatok azonban eléggé ellentmondásosak, mind az in vitro vizsgálatokat, mind a klinikai alkalmazást illetően. További megfigyelések alapján lehet majd az optimális dózist meghatározni és az sem lehet vitás, hogy csak megnyugtató antibiogramm alapján lehet és kell adott esetben a leghatásosabb tetracyclin készítmény mellett dönteni.

1967-ben kezdték alkalmazni a Doxycyclin (Vibramycin Pfizer) néven az új tetracyclint, mellyel a terápiás napi adag további csökkentését lehetett elérni. A kezdő adag egy dózisban 200 mg, majd 24 óránként az eset súlyosságától függően újabb 100—200 mg adandó. Ezzel az adagolással a vizsgálatok szerint ugyanolyan terápiás szintet lehetett elérni, mint a Demethyl-chlortetracyclin háromszoros és a klasszikus tetracyclin-triász tízszeres adagjával. Az ok a készítmény kitűnő felszívódásában, a lassú kiürülésben és a savó felezési idő jelentékeny megnyúlásában rejlik. Ezek a számunkra még szokatlanul igen alacsony napi adagok jó terápiás eredmények mellett kevesebb emésztőrendszeri panaszt okoznak. Irodalmi adatok szerint a betegek 5—10%-ánál lépnek fel enyhe gastrointestinális tünetek (hányinger, hasmenés), egyes ritka esetekben photodermatosis és gyorsan múló exanthemát észleltek. (Cassan, 1967, Ley, 1967 és Schimpf, 1967). Az eddigi leghosszabb kezelési idő 22 nap volt. A készítmény megbízható értékeléséhez még további kliniko-pharmakologiai vizsgálatok szükségesek.

A *Gentamicin* nevű antibiotikumot 1963-ban izolálták a Shering-gyár kutatólaboratóriumában. Vegyileg a Kanamycin-Neomycin csoportba tartozik. Tulajdonképpen több frakcióból álló komplexum, a frakciók között a C₁ és C₂-vel jelölték a legaktívabbak. Szélesspektrumú antibiotikum, különösen gramnegatív kórokozók ellen hatásos. Igen jelentős a *Pseudomonas aeruginosa* elleni hatásossága. Bár általában keresztrezisztencia mutatható ki a csoport említett két tagjával, beteganyagból nyert egyes törzseknél azt észlelték, hogy Kanamycinnel és Neomycinnel szemben rezisztens törzsek Gentamicinnel szemben érzékenyek bizonyultak. Mellékhatásai közül kiemelendő nephrotoxikus és ototoxikus hatása. Toxicitása szorosban összefügg a vesefunkcióval, a veseműködés romlása esetén toxicitása kifejezettebb és gyakoribb. A vestibuláris károsodást szédülés, nystagmus, ataxia, Menière-szindróma jelzik. Néhány esetben a serum transaminase emelkedését észlelték, kimutatható szervi károsodás nélkül. Nagyon ritkán okoz bőrtüneteket és fotoszenzibilitást.

Klinikai alkalmazásának fő indikációja a klasszikus antibiotikumokkal szemben rezisztens törzsek okozta fertőzések. Elsősorban gramnegatív kórokozók, *Pseudomonas*, *Klebsiella* és *Proteus* okozta fertőzések esetén ajánlatos adni. Irodalmi adatok szerint idült húgyúti infekciónál lithiasis nélkül 70–80%-ban lehet gyógyulást elérni, egyidejű vesekövesség esetén az arány 40%-ig csökkenhet. A kezelést azonban ajánlatos egy-két heti tartamra korlátozni, a lehetséges toxikus mellékhatások veszélye miatt. Penicillinrezisztens gonococcus fertőzések esetében 80%-ban tudtak gyógyulást elérni Gentamicin kezeléssel. Ki kell emelni jó helyi hatását gramnegatív kórokozók és staphylococcusok által fertőzött sebek kezelésénél. Különösen bevált égési sebek ellátásánál, ahol a *Pseudomonas* superinfeció nem ritka. Általában intramusculárisan vagy intravénásan adagolják, ritkában intralumbálisan. Légúti fertőzéseknel inhalálás céljára is alkalmas. Bevált a szem- és ornyálkahártyagyulladás helyi kezelésére is. Az alkalmazás előtt, alatt és a terápia befejezése után ellenőrizni kell a veseműködést (*Leading Article*, B. M. J., 1967), lehetőség esetén a serumban is nyomon kell követni az antibiotikumszintet. Mint már említettem, elnyújtott, krónikus adása ellenjavallt. Felnőtteknél 1–2 mg/kg-os napi adagban való alkalmazását javasolják, 2–3-szori felbontásban. A legsúlyosabb esetekben sem szabad a maximális napi adagot 200 mg fölé vinni, javulás esetén azonnal 120 mg-ra vagy még alacsonyabb adagra kell visszatérni. Hazánkban *Bíró* és munkatársai közölték Gentamicinnel szerzett klinikai tapasztalataikat és a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit (1969). Összesen 100 pyelonephritis chronicában szenvedő beteg kezeléséről számoltak be. 50 beteg Ampicillin kezelésben részesült, közülük 3 hónap után is baktériummentes volt a vizelet 14 esetben, átmenetileg javult 10 beteg. A beteganyag másik felét, 50 beteget Gentamicinnel kezelték. Ennél a betegcsoportnál az eredmények kedvezőbben alakultak. 3 hónap után baktériummentes maradt 22 beteg, átmeneti 3 hetes baktériummentességet értek el további 15 főnél. Szerzők saját tapasztalataik és az irodalom alapján arra a következtetésre jutottak, hogy idült húgyúti fertőzéssel a Gentamicin értékesen gazdagítja terápiás lehetőségeinket, de csak rövid kezelésként alkalmazható, a közti időben krónikus adásra a nem toxikus Ampicillint kell előnyben részesíteni.

Bár a közlemény tematikájába közvetlenül nem tartozik, mégis célszerűnek tartom éppen a húgyúti infekciók kezelésével kapcsolatban egy

új chemotherapeutikumra, a *Nalidixsavra* a figyelmet felhívni, annál is inkább, mert rövidesen a magyar készítmény is rendelkezésünkre áll *Nevigramon* néven. (Külföldi szinonimák: Negram, Nogram, Neg Gram). Hatásos *E. coli*, *proteus*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, egyes *pseudomonas* törzsek, valamint *salmonella* és *shigella* törzsekkel szemben. A közlemények szerint kedvező therápiás hatású húgyúti fertőzéseknél, főleg heveny esetekben és polirezisztens *coli* fertőzés esetén. Kórházunk laboratóriumában eddig vegyes kórházi beteganyagból összesen 143 különböző törzs *Nevigramon* érzékenységét vizsgálták (lásd táblázat). Az adatokért *Rostás* főorvosnőnek kell köszönetet mondanom.

A baktérium megnevezése	A vizsgált törzsek száma	Érz.	Rez.
<i>Proteus</i>	26	16	10
<i>E. coli</i>	24	22	2
<i>Ps. pyoc.</i>	39	1	38
<i>Haemophylus infl.</i>	34	22	12
<i>Klebsiella</i>	4	3	1
<i>Dysp. coli</i>	6	5	1
<i>Shigella</i>	1	—	1
<i>Salmonella</i>	3	3	—
<i>Enterococcus</i>	6	—	6
	Összesen 143	72	71

A táblázatban feltűnő a *Haemophylus influenzae* törzsek aránylag nagy arányszámú érzékenysége *Nevigramon*nal szemben. Erre vonatkozó utalást a hozzáférhető irodalomban nem találtam. Érdeemesnek látszik nagyobb anyagon a vizsgálatokat folytatni, elsősorban a csecsemő és gyermekgyógyászati esetek szempontjából.

A *Nalidixsav* mellékhatásai között elsősorban a dyspepsiás tüneteket kell megemlíteni, ritkábban jelentkeznek központi idegrendszeri zavarok. Nagyobbfokú vese- és májműködési zavarnál adása ellenjavallt, ugyanígy

epilepsiánál és légzőközpont depressio esetén. Terheseknél a terhesség első harmadában nem adható. A betegek egy részénél fotoszenzibilitás lépett fel. Gyakorlati szempontból fontos, hogy adása alatt a papírcsik módszerrel végzett vizeletcukor meghatározás (pl. Dextrostix) hamis pozitív eredményt ad (Klumpp, 1965).

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerző összefoglalja az antibiotikumkutatás újabb irányait és az antibiotikumok hatásmechanizmusával kapcsolatos modern ismereteket. Ismer-teti az utóbbi években felfedezett antibiotikumokat, különös figyelmet fordít az egyes készítmények javallataira és adagolási módjára, de ki-emeli mindent a lehetséges mellékhatásokat és a potenciális veszélye-ket is. Részletesebben tárgyalja a szélesspektrumú félszintetikus penicillin-készítményeket, a cephalosporinokat, az új tetracyclinszármazékokat és a Gentamicint. Végül egy új kemoterápiás szer, a Nalidixsav laboratóriumi és klinikai kipróbálásáról számol be.

IRODALOM

A) Monográfiák:

1. Walter, A. M.—Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. G. Thieme Verlag. Stutt-gart, 1969. — 2. Herold, M.—Vondracsek, M.—Necsaszek, J.—Doszkocsil, J.: Anti-biotiki. Izdat. „Medicina”. Moszkva, 1966. — 3. Mosonyi, L.: A belsőbetegségek antibiotikus kezelésének irányelvei. Medicina. Budapest, 1968. — 4. Patsch, R.: Antibiotika Ratgeber. VEB. Gustav Fischer Verlag. Jena, 1965.

B) Közlemények:

1. Anderson, K. N.: et al.: JAMA. 1964, 187, 555. — 2. Borhegyi, L.: Honvéd-orvos. 1957, IX. 352. — 3. Borhegyi, L.: Honvédorvos. 1966, XVIII/3, 179. — 4. Brumfitt, W.—Percival, A.—Leight, D. A.: Lancet. 1967, I. 1289. — 5. Biró, L.—Iván, É.—Árr, M.—Perényi, T.: Orv. Hetilap. 1969, 110, 1130. — 6. Biró, L.—Iván, É.—Árr, M.—Perényi, T.: Orv. Hetilap. 1969, 110, 1185. — 7. Cassan, C.—Breitfeld, G.: Med. Klin. 1967, 62, 1283. — 8. Gonella, J. S.: et al cit. Walter-Heilmeyer. — 9. Jones, R. I.—Lowburg, E. I. L.: Brit. Med. J. 1967/I. 79. — 10. Knothe, H.—Wagner, G.—Witt, G.: Dtsch. Med. Wschr. 1959, 84, 1820. — 11. Knudsen, E. T.—Robinson, G. M.—Sutherland, R.: Brit. Med. J. 1967/I. 75. — 12. Kabins, S. A.—Eisenstein, B.—Cohen, S.: JAMA. 1965, 193, 165. — 13. Kiss, I.—Farágó, G.—Bácsa, S.—Schnitzler, J.: Orv. Hetilap. 1969, 110, 2759. — 14. Klumpp, Th. G.: JAMA. 1965, 193, 122. — 15. Ley, H.: Med. Klin. 1967, 62, 1277. — 16. Leading Article: Brit. Med. J. 1967/II. 522. — 17. Mössner, G. — Maurer, H.—Flege, M.: Med. Klin. 1965, 69, 1944. — 18. Naumann, P.: Arzneimittelfor-schung. a) 1962, 12, 645. b) ibidem: 770. c) ibidem: 984. — 19. Rostás, J.: Szemé-lyes közlés. 1970. — 20. Sutherland, R.—Robinson, O. P. W.: Brit. Med. J. 1967/II. 804. — 21. Stewart, G. T.—Holt, R. I.: Lancet. 1964, 2, 259. — 22. Steinbrunn, W.—Hammerli, V. P.: Dtsch. Med. Wschr. 1966, 91, 2003. — 23. Schimpf, A.: Med. Klin. 1967, 62, 1280. — 24. Whitby, I. M. F.: Lancet, 1964/II. 71. — 25. Weingärtner, L.—Vertel, S.: Dtsch. Med. Wschr. 1967, 92, 1098.

Л. Борхедьи, полковник м/сл:

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ АНТИБИОТИКОВ

Автор сообщает о новых направлениях в исследовании антибиотиков и обобщает современные знания о механизме действия антибиотиков. Дает перечень выработанных в последние годы антибиотиков, уделяя особое внимание показанию и дозировке отдельных препаратов. Одновременно обращает внимание и на возможные побочные действия и опасности. Подробнее излагает следующие полусинтетические препараты широкого спектра действия: пенициллиновые препараты, цефалоспорины, новые производные тетрациклина и центамицин. Наконец сообщает об экспериментальном и клиническом испытании нового кемотерапевтического средства, нагудукоовой кислоты.

Dr. *L. Borhegyi*, Oberst d. Med. Dienstes, Kandidat der Med. Wissenschaften:

NEUESTE ERGEBNISSE DER ANTIBIOTIKAFORSCHUNG

Verfasser verhandelt über die neuen Richtungen der Antibiotikaforschung und die modernen Kenntnisse angesichts des Wirkungsmechanismus der Antibiotika. Es sind die während der jüngsten Jahre entdeckten Antibiotika erörtert worden, wobei eine besondere Aufmerksamkeit den Indikationen sowie Verabreichungsweisen einzelner Präparate geschenkt wird, dennoch auch die möglichen Nebenwirkungen und potenziellen Gefahren überall hervorgehoben werden. Die breitspektrigen halbsynthetischen Penizillinpräparate, Cephalosporine, die neuen Tetrazyklinderivate und das Gentamicin sind eingehender verhandelt. Zum Schluss hat Verfasser über die laboratorische und klinische Erprobung eines neuen chemotherapeutischen Mittels, der Nalidixsäure berichtet.

Borhegyi László dr. orvosezredes, az orvostudományok kandidátusa,
Danhauser Vera dr., Hajdú Béla dr., Németh István dr. orvosalezredes

Újabb tapasztalataink a koszorú érbetegségek kezelésében

A cardiovascularis, nevezetesen a koszorú érbetegségek világszerte észlelhető megszorodása készítetett bennünket öt év előtt arra, hogy megvizsgáljuk, vajon a hivatásos állományúak között is észlelhető-e e betegségek számának növekedése. Akkori tanulmányainkban vizsgáltuk a praedisponáló tényezőket (hypertonia, elhízás, nikotinabusus stb.), a kórcsoportok szerinti megoszlást, az első panaszok fellépte és a típusos klinikai tünetek megjelenése, illetve a kórházi kezelés szükségességének időpontja között eltelt időt. Tárgyaltuk a therápia kérdéseit, elsősorban az anticoaguláns kezelés eredményeit. Vizsgáltuk a mortalitást, az acut szak lefolyását és a szívinfartus prognózisát, mind az anticoaguláns kezelésben részesültek, mind az alvadásgátló kezelésben nem részesültek csoportjában. Akkori anyagunkban összegyűjtöttük 10 év alatt kezelt hypertóniás beteganyagunkat is. A koszorú érbetegségeket három csoportra osztottuk, angina pectoris, szívinfartus és cardiosclerosis csoportba. Tapasztalatainkról 1966-ban előadáson számoltunk be, majd azokat közlemény formájában is közzétettük (Honvédorvos, 1966). Felhívtuk a figyelmet a koszorú érbetegségek fokozódó gyakoriságára a hivatásos állományúak között és hangsúlyoztuk e betegségcsoport további növekedésének valószínűségét. Tíz év alatt a hivatásos állományúak közül összesen 31 beteget kezeltünk angina pectoris miatt, 33 beteg szívinfartus és 14 beteg cardiosclerosis miatt feküdt osztályunkon. A megbetegedések számának szaporodása ellenére arra a következtetésre jutottunk, hogy a hivatásos állományúak nincsenek az átlagpopulációnál jobban veszélyeztetve. Már akkor hangsúlyoztuk a megelőzés, a rendszeres szűrővizsgálatok és a keringési betegek gondozásának jelentőségét.

Előző tanulmányunk befejezésekor már tervbe vettük, hogy a betegségcsoport további alakulását nyomon követjük. Ezért összegyűjtöttük és feldolgoztuk a hivatásos állományúak koszorú érmegbetegedéseit az utolsó négy és fél év alatt. Célul tűztük ki magunk elé, hogy megvizsgáljuk a koszorú érbetegségek abszolút számának és megoszlásának adatait, a mortalitást és a prognózis kérdéseit, továbbá saját tapasztalataink és az újabb irodalmi adatok alapján revízió alá kívántuk venni az anticoaguláns ke-

zelés problematikáját. Az alvadásgátló kezelés jelenleg a szívinfartus therápiájának egyik igen vitatott és kényes kérdése, mivel az irodalom álláspontja e kérdésben távolról sem egységes. Előző tanulmányunkban is kitértünk az alvadásgátló kezelés problematikájára, de az esetek kis száma és az anticoaguláns kezelésben részesültek még kisebb száma miatt saját anyagunk alapján e kérdésben megnyugtatóan állást foglalni nem volt módunkban. Tartós anticoaguláns kezelésben akkori beteganyagunk elenyésző kisebbsége részesült csak.

E rövid emlékeztető után rátérünk aktuális beteganyagunk ismertetésére. A betegségek felosztásában továbbra is az angina pectoris, szívinfartus és cardiosclerosis kórformákat különítettük el. Beteganyagunkat az 1965. január 1-től 1969. június 30-ig terjedő időszakból gyűjtöttük össze.

1. sz. táblázat

Eseteink évenkénti megoszlása

	1965	1966	1967	1968	1969	Össz.
Angina pect.	10	17	22	8	7	64
Infartus	7	8	18	9	12	54
Kardioscler.	1	5	3	6	6	21
Összesen:	18	30	43	23	25	139

Az 1. számú táblázat a feldolgozott esetek évenkénti megoszlását mutatja. A táblázatból kiderül, hogy négy és fél év alatt a hivatásos állományúak közül 64 fő angina pectoris, 54 beteg szívinfartus és 22 beteg cardiosclerosis miatt állott kezelésünk alatt. Szembetűnő az anginás és szívinfartus esetek számának az 1967. évben észlelt kiugrása. Előző tanulmányunk adataival összevetve kiderül, hogy az utolsó négy és fél év alatt az angina pectoris és szívinfartus miatt kezelt betegek száma az előző tíz évben (1954—1964) észlelt esetek számának közel kétszerese. Ha az adatokat az előző vizsgálati időszak második felének (1959—1964) adataival vetjük össze, akkor e két kórforma kb. két és fél — háromszoros gyakoribbá válását regisztrálhatjuk. Logikusan vetődik fel az a kétely, vajjon az abszolút szám emelkedése nem az állomány átlagkorának emelkedéséből származik-e. Erre 2. számú táblázatunk ad magyarázatot. A táblázat a diagnózis és az életkor összefüggését demonstrálja.

A táblázatból sajnálatos módon az tűnik ki, hogy a veszélyeztetett életkor is lejjebb szállt, tehát az abszolút számon belül a negyven éven aluli angina pectoris és szívinfartus esetek száma hasonló módon növekedett, mint a leginkább veszélyeztetett 41-től 60 évig terjedő korúak csoportjában. Nem jelentős a cardiosclerosis esetek számának változása a fia-

talabb korcsoportban, bár ennek véleményünk szerint az a fő oka, hogy a cardiosclerosis diagnózisát szigorúbb kritériumok szerint állítottuk fel. Jelen feldolgozásunkban a hypertoniabetegséggel különálló csoportként nem foglalkoztunk. A hypertonia és a coronariabetegségek közötti összefüggést előző tanulmányunktól eltérően vizsgáltuk, csak azt néztük meg, hogy az esetek között mennyi a hypertoniás, illetve a normális vérnyomású.

A 3. számú táblázatból kitűnik, hogy az összes anginás esetek kb. 1/3-a szenvedett hypertoniában, míg a szívinfartus esetek felénél lehetett hypertoniát észlelni. A cardiosclerosisban szenvedő betegek kb. fele volt hypertoniás. Ki kell emelni, hogy súlyos szívinfartus eseteink egy részében ún. elhanyagolt hypertonia szerepelt, ami ismételten a gondozás és a megfelelő kezelés jelentőségére hívja fel a figyelmet.

4. számú táblázatunkban az egyes kórformák és a testsúly összefüggését tüntettük fel. A táblázatból látható, hogy az anginás csoportban a közel normális testsúlyúak száma dominál (bár a betegeknek közel 2/5-e rendelkezett némi súlyfölséggel). A szívinfartus esetek között az elhízottak száma már meghaladja a normális testsúllyal rendelkezőket, a cardiosclerosis csoportban pedig az esetek közel 3/4 része elhízott.

A heveny szívinfartus gyógykezelésének kérdéskomplexumából kiemelten tárgyaljuk az anticoaguláns therápiával szerzett saját tapasztalatainkat és ismertetjük kezelési elveinket. Bevezetőben már érintettük az anticoaguláns kezelés terén fennálló bizonytalanságot és az egységes nézetek hiányát. A kezelés értékéhez fűzött kezdeti túlzott optimizmust a későbbi nagy statisztikák alapján végzett értékelések csökkentették. E therápiás eljárásnak lelkes hívei és ellenzői vannak. Példaképpen idézzük az ismert és tekintélyes olasz cardiológus, *Condorelli* véleményét: „Intézetemben egyetlen szívinfartust sem részesítettem anticoaguláns kezelésben és ennek semmiféle hátrányos hatását nem észleltem.” A kérdést jellemzi annak az anekdotának a lefolyása, amelyet 1969. március 26-án a magyar angiológiai, a belgyógyász és a haematológiai társaság közösen rendezett és amelyen a szívinfartus actív szakának anticoaguláns kezelése terén szerzett tapasztalatokat vitatták meg. Itt a beszámoló klinikák és intézetek, egy intézet kivételével egységes állásponton voltak abból a szempontból, hogy a szívinfartus acut szakában alvadásgátlókat kell adni, amennyiben valamilyen ellenjavallat nem áll fenn (korhatár?!). Kiderült ugyanakkor, hogy az alvadásgátló kezelésben részesültek aránya az egyes intézetekben 18—85% (!) között ingadozott, ami arra utal, hogy a beteganyag nyilvánvalóan különböző összetétele mellett az *ellenjavallatok megítélése* is egészen különböző volt és intézetenként változott. Ugyanilyen nagyfokú ingadozást mutattak az egyes intézetek statisztikái a szívinfartus heveny szakának mortalitási adataiban is, függetlenül attól, hogy a betegek részesültek-e anticoaguláns kezelésben vagy sem. Az anticoaguláns kezelés alatti optimális prothrombin szintet a többség 20—30% között jelölte meg, bár egyes helyeken 15%-os alsó és 40%-os felső határt is megengedhetőnek tartanak. Az elmúlt évek során számos közlemény vitatta a tartós anticoaguláns kezelés értékét. A tartós kezelés az alvadásgátló szer hosszú hónapokig, évekig, sőt akár életfogytiglan tartó adását jelentette. A tartós kezelés jogosságát és szükségességét erősen kétségessé tették azok az irodalmi adatok, melyek szerint a tartós kezelés sem a reinfartusok számát,

KOR	1965			1966			1967		
	A	I	SCL	A	I	SCL	A	I	SCL
21—30									
31—40	2	1		3	1		5	2	
41—50	2	5	1	11	2	1	11	7	1
51—60	5	1		3	5		6	7	2
61—70	1					4		2	
71—									
Össz.	10	7	1	17	8	5	22	18	3
	18			30			43		

sem a betegség prognózisát döntően nem befolyásolják. Idéztük már *Condorellit*, de hallottuk az amerikai *Russek* véleményét (Amerikai Cardiológiai Vándorfakultás budapesti előadásorozata) és hivatkozhatunk a szerzők sorára.

Mi a szerzők túlnyomó többségének véleményével megegyezően a *szívinfartus acut szakában anticoaguláns kezelést alkalmaztunk*. A kezelést Heparinnal vezetjük be, majd általában a második naptól kezdve Syncumar kezelést kezdünk, s a terápiás prothrombinszint (30% körül) elérése után a Heparin kezelést beszüntetjük. Ilyen kautélák mellett szívinfartus anyagunkban az anticoaguláns therápia semmiféle szövödményét, illetve mellékhatását fenti időszakban nem észleltük. Az acut szak lezajlása után együttműködésre alkalmas és hajlamos betegeinknél az anticoaguláns kezelést kezdetben további 1/2—1 évig folytattuk, a legutóbbi 2 évben azonban a tartós kezelés tartamát általában 1/2 évre rövidítettük le. Megfigyeléseink szerint ugyanis ezután azoknál a betegeknél, akiknél az acut szak lényeges szövödmény nélkül zajlott le és a mobilizálás során sem jelentkeztek komolyabb panaszok, a továbbiakban életrendjüket betegségüknek megfelelően alakították ki, az anticoaguláns kezelés elhagyása után sem lépett fel recidiva, míg másoknál a tartós anticoaguláns kezelés mellett és közben lépett fel újabb szívinfartus. Az a benyomásunk alakult ki, hogy praedisponáló endogen és exogen tényezők fennállása esetén anti-

életkor és kórforma szerint

1968			1969			Össz.		
A	I	SCL	A	I	SCL	A	I	SCL
1	2	2	1	4	1	12	10	3
5	4	1	3	5	3	32	23	7
1	2	2	2	3	2	17	18	6
1	1	1	1			3	3	5
8	9	6	7	12	6	64	54	21
23			25			139		

coaguláns kezeléssel sem tudjuk a reinfarctust kivédeni, viszont a kezeléssel elnyújtásával a potenciális veszély lehetőségét és a mellékhatásokat (vérzések, allergia, inoculatio hepatitis) szükségtelenül fokozzuk. Nem hanyagolható el a gyakori orvosi ellenőrzések, a vérvételek és az állandó gyógyszeresedés psychés károsító hatása sem, mert ezek a beteget állandóan betegségükre emlékeztetik, normális életritmusok kialakulását, tehát közvetve rehabilitációjukat zavarják. Természetesen az anticoaguláns kezelés elhagyása után is biztosítani kell a szívinfarctuson átesettek további gondozását. A kifejtett szempontok szerint 54 szívinfarctusos betegünk közül az acut szakban mindössze 6 nem részesült anticoaguláns kezelésben. A 6 eset közül 5 esetben ún. elambulált, tehát az acut szakban fel nem fedezett, szövődménymentes, enyhe esetről volt szó, a hatodik esetben az idős sclerotikus beteg kórelőzményében cerebrális ictus szerepelt. Ez utóbbi esetben óvatosságunk indokoltnak bizonyult, mert a beteg az első napon szívruptura és tamponád következtében exitált.

Szívinfarctusos beteganyagunk mortalitása az alábbiak szerint alakult: betegeink közül a legkorábbi szakban 4 beteget veszítettünk el, ezek közül egy szívrupturában, 3 beteg pedig cardiogen shockban exitált. Ezt a 4 beteget a rendelkezésünkre álló összes therapiás kísérletek dacára 24 órán belül veszítettük el. A kórlefolyás során további 3 betegünk exitált. Az egyik beteg alvadásgátló kezelés alatt állott és therapiás prothrombinszint

A hypertonia gyakorisága feldolgozott eseteinkben

	Angina pect.		Infarctus		Kardioscler.	
	Norm.	Hypert.	Norm.	Hypert.	Norm.	Hypert.
1965.	8	2	3	4	1	—
1966.	8	9	4	4	2	3
1967.	14	8	8	10	1	2
1968.	7	1	6	3	3	3
1969.	5	2	6	6	4	2
Össz.:	42	22	27	27	11	10

Az elhízás gyakorisága feldolgozott eseteinkben

	Angina pect.			Infarctus			Sclerosis			Össz.
	Norm.	+	++	Norm.	+	++	Norm.	+	++	
1965.	3	4	3	3	2	2		1		18
1966.	11	1	5	5	2	1	1	1	3	30
1967.	14	2	6	11	3	4	1		2	43
1968.	3	3	2	3	1	5	2	1	3	23
1969.	4	3		4	2	6	2		4	25
Össz.	35	13	16	26	10	18	6	3	12	139

mellett a második héten kialakult tüdőembolia vezetett exitushoz. Egy másik betegünket a hetedik napon fellépett szívruptura következtében, harmadik esetünket a harmadik héten hirtelen fellépett rithmuszavar és cardiogen shock következtében veszítettük el. Fenti beteganyagunk *összmortalitása 12,9⁰/₀ volt.* Ha azonban a legkoraibb szakban meghalt négy esetet leszámítjuk, a *további acut szak mortalitása 6⁰/₀-ra csökken.* Megjegyezni kívánjuk, hogy az angina pectoris csoportban mortalitás nem volt.

Összehasonlítás céljából röviden ismertetjük a négy és fél évet felölelő időszakban szívinfartus anyagunk az osztály *egyéb beteganyagában* (hivatásos állományúak hozzátartozói, honvédségi polgári alkalmazottak és hozzátartozóik, egyéb polgári betegek). Ebben a beteganyagban négy és fél év alatt összesen 34 szívinfartus fordult elő. A betegek átlagos életkora 58 év volt, szemben a hivatásos állományba tartozó szívinfartus betegek 45 éves átlagkorával. A 34 betegből összesen 11 exitusunk volt, ami *32,3⁰/₀ mortalitásnak felel meg.* A 11 letálishan végződött esetből 6 beteget az első 24 órában veszítettünk el. Ha ezeket az összmortalitásból levonjuk, úgy a fennmaradó 28 betegből az acut szakban exitált további öt eset kb. 18⁰/₀-os mortalitásnak felel meg. Az „egyéb” beteganyag mortalitási adatai tehát sokkal rosszabbak mint a ht. állományúak csoportjában. A nagy különbség oka elsősorban a jóval magasabb átlagéletkorban keresendő, de nem jelentéktelen szerepet játszhatott az a körülmény sem, hogy a hivatásos állományú betegek betegség esetén általában gyorsabban kerülnek gyógyintézetbe, így szakkezelésük és megfelelő ápolásuk gyorsabban megkezdődhet. Jellemzőnek tartjuk azt a tényt is, hogy a 34 esetből csak 17 részesült anticoaguláns kezelésben, tehát ebben a csoportban az ellenjavallatok (súlyos hypertonia, kifejezett sclerosis, magas kor) gyakoriak voltak. A 11 elhunyt betegből 5 beteg kapott, 6 nem kapott anticoaguláns kezelést.

Összesítve az osztály egész beteganyagát, a tárgyidőszakban 108 szívinfartus esetet kezeltünk, közülük 18 beteg exitált, az összmortalitás tehát 20,4⁰/₀. A korai szakban elveszített 10 beteget leszámítva, a fennmaradó 78 esetből további 8 exitusunk volt, így a korai szak utáni időszak mortalitása (78 esetből 8) 10⁰/₀-ot tesz ki. A mortalitási adatok összesített beteganyagunkban a klinikák és a kórházi belosztályok jó átlagos adatainak felelnek meg.

MEGBESZÉLÉS

Második ízben tanulmányoztuk osztályunk hivatásos állományú beteganyagában a coronariabetegségben szenvedőket. Első ízben tíz év, jelen tanulmányban négy és fél év anyagát dolgoztuk fel. Szembeötlőek a számszerű különbségek, hiszen az utóbbi négy és fél évben kétszer annyi koszorú érbeteget kezeltünk mint előzőleg tíz év alatt. Ez a tény fokozott mértékben húzza alá mind a megelőzés és gondozás, mind az acut esetek korszerű kezelésének javítását. Különösen elszomorító adat a coronariabetegségek jelentkezésének fiatalabb korcsoportra történő előrekúszása. Bár eseteink aránylag kis száma döntő következtetések levonására nem alkalmas, saját teendőink meghatározására megfelelő alapul szolgálhat. Az adatok feltétlenül megerősítik azt a követelményt, hogy a veszélyeztetett

korban levők rendszeres szűrővizsgálatát az eddigieknél alaposabban kell végrehajtani, a hypertoniában, kezdődő cardiosclerosisban szenvedő, vagy anginás panaszokkal jelentkező betegeket rendszeres gondozásban kell részesíteni. A súlyos koszorúérbetegségek, nevezetesen a heveny szívinfartus esetek számának növekedése korszerű acut belgyógyászati részleg szervezésének szükségességét veti fel, megfelelő személyi és technikai ellátottsággal. Az intenzív betegellátás követelményeit kielégítő korszerű acut belgyógyászati részleg szervezésének részleteibe jelen tanulmányunk keretében nem kívánunk belemenni, de nem vitás, hogy a problémakörrel a közeljövőben behatóbban foglalkoznunk kell.

Irodalommal szerzők készséggel szolgálnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők másodízben dolgozták fel osztályuk hivatásos állományú beteganyagában a coronariabetegségeket. Az előző időszakhoz képest a szívinfartus és angina pectoris esetek számának jelentős növekedését találták. Állást foglalnak az acut szak anticoaguláns kezelése mellett, a tartós alvadásgátló kezelési időtartamát általában 3—6 hónapra csökkentették. Saját tapasztalataik és irodalmi adatok alapján vitatják az anticoaguláns kezelés terápiás értékét. A mortalitás aránylag alacsony volt, összehasonlítva az osztály egyéb beteganyagával és a többi gyógyintézetek mortalitási adataival. Szerzők hangsúlyozzák a hypertoniabetegek és a kezdődő koszorúérbetegségben szenvedők gondozásának, az egész hivatásos állomány időnkénti rendszeres szűrővizsgálatának jelentőségét a megelőzés szempontjából. Végül hangsúlyozzák a korszerű belgyógyászati intenzív részleg szervezésének jelentőségét.

Л. Борхедьн, полковник м/сл—В. Данхаузер, д-р—Б. Хайду, д-р—И. Немет, подполковник м/сл:

ОПЫТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Авторы во второй раз обработали свой контингент больных кадрового состава с коронарными заболеваниями. По сравнению с предыдущими данными, наблюдали значительное повышение числа случаев инфаркта миокарда и грудной жабы. Они высказываются за антикоагулянтную терапию в остром периоде, но срок продолжительного антикоагулянтного лечения сокращают до 3—6 месяцев. На основании своих опытов и литературных данных, авторы спорят против терапевтической ценности антикоагулянтную лечения. Смертность была относительно невысокой в сопоставлении с остальным контингентом больных отделения и с данными смертности других лечебных учреждения. С точки зрения профилактики, авторы подчеркивают важность ухода лиц с гипертонической болезнью и с начинающимся коронарным заболеванием и значение периодического освидетельствование всего кадрового состава. Наконец подчеркивают значение организации отделения интенсивной терапии по современным принципам.

Dr. L. Borhegyi, Oberst d. Med. D., Kandidat der Med. Wissenschaften, Dr. V. Danhauser, Dr. B. Hajdu, Dr. I. Németh, Oberstltn. d. Med. D.:

NEUERE ERFAHRUNGEN MIT DER BEHANDLUNG DER KORONARERKRANKUNGEN

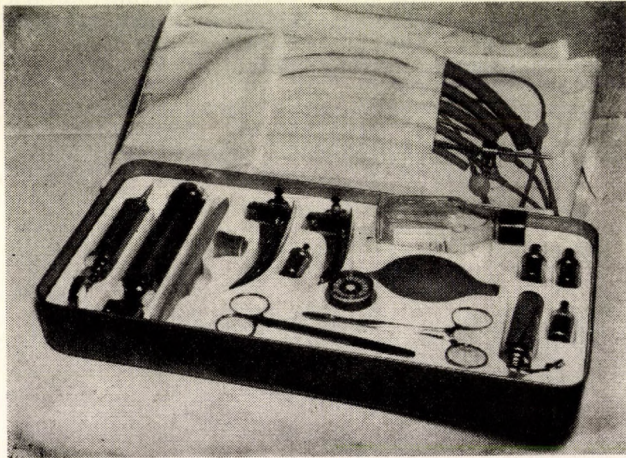
Verfasser haben an ihrer Abteilung die Koronarkrankheiten eines Krankengutes, das zum Berufsstand gehörte, zum zweitenmal aufgearbeitet. Im Vergleich zu dem vorangehenden Zeitabstand fand man eine erhebliche Steigerung der Anzahl von Herzinfarkten sowie der Angina pectoris. Verfasser haben neben einer Antikoagulantientherapie des akuten Stadiums Stellung genommen, sie haben die Dauer einer Dauertherapie mit Antikoagulantien im allgemeinen auf 3—6 Monate gekürzt. Auf Grund eigener Erfahrungen und Angaben aus der Literatur bestritten sie den therapeutischen Wert einer Antikoagulantientherapie. Im Vergleich zum sonstigen Krankengut der Abteilung sowie zu den Mortalitätsangaben anderer Heilstätte erwies sich die Mortalität als relativ niedrig. Vom Standpunkt einer Vorbeugung aus wurde von Verfassern die Bedeutung einer Fürsorge für die Hypertoniekranken sowie diejenigen, die an einer initialen Koronarerkrankung leiden betont, fernerhin die Wichtigkeit einer periodisch regelmässig durchgeführten Reihenuntersuchung des Berufsstandes unterstrichen. Zum Schluss wird die Bedeutung der Organisation moderner Abteilungen intensiver Therapie hervorgehoben.

Intubálás és conicotomia

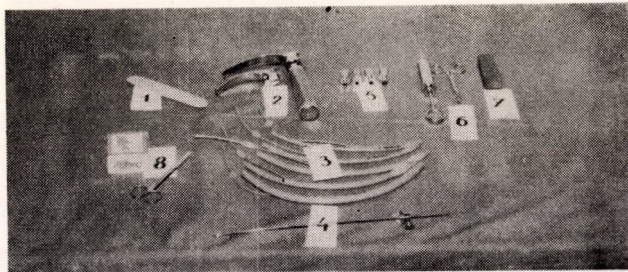
A légzési reanimatio módszerei a baleset színhelyén

A honvédségi mentőgépkocsik korábban rendszeresített reanimációs készlete intubáló felszereléssel bővült. Emiatt találtuk szükségesnek, hogy a készlet alkalmazására rövid emlékeztetőt állítsunk össze, s egyben megemlékezzünk a légutak felszabadításának másik gyors módszeréről, a conicotomiáról is.

Az intubáló készletben dobozban csomagolva találjuk az endotrachealis intubáláshoz szükséges felszerelést.



1. ábra. Az intubáló készlet.



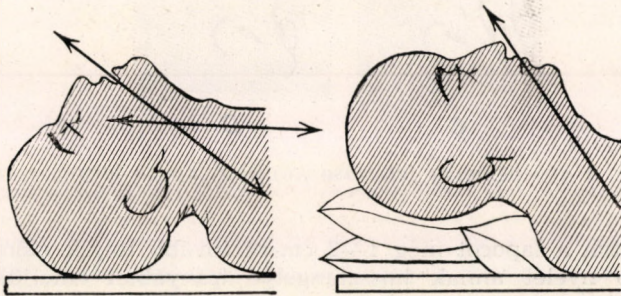
2. ábra. Az intubáló készlet tartalma.

1. Szájterpesztő falapoc — 2. laryngoscop felnőtt- és gyermek-méretű világító spatulával — 3. különböző méretű manzsettás endotrachealis tubusok — 4. tubusvezető — 5. tubuscsatlakozók különböző méretben — 6. fémfecskendő a manzsetta levegővel való felfújásához és érfogó a levegővezeték leszorítására — 7. harapásvédő — 8. ragtapasz és olló a tubus rögzítésére.

Az intubálás indikációja: a műtéti altatás céljára végzett endotrachealis intubáláshoz a beteget intravénás narkotikummal szoktuk elaltatni és izomzatát rövidhatású izomrelaxanssal lazítjuk el. Az eszméletlen súlyos sérültön sem narkózisra nincs szükség, sem izomellazításra: az intubálást éppen a légutak eszméletlenség és izomellazulás miatti elzáródásának elhárítására végezzük. Öntudatnál levő sérültön a baleset helyszínén vagy szállítás közben intubálásra nincs szükség. Csak eszméletlen, légzésbénult, vagy deprimált légzésű, köhögési reflexétől megfosztott, súlyos comás betegen szükséges a baleset helyén való intubálás (masszív eszméletvesztéssel járó koponyasérülések, súlyos mellkas-sérülések, mérgezések). Ilyenkor azonban ez a leggyorsabban elvégezhető életmentő beavatkozás. Intubálással a légutakat szabadon tarthatjuk; vér, nyál, gyomortartalom aspirációját megakadályozzuk; a már aspirált folyadékot a tubuson át leszívhatjuk; megteremtjük a mechanikus lélegeztetés lehetőségét. Az intubálás indiciós területe úgy foglalható össze, hogy amikor régebben — egy-két évtizeddel ezelőtt — sürgős tracheotomiát kellett volna végeznünk a klasszikus orvostudomány elvei szerint, ma a gyorsabb és kíméletesebb intubálás elvégzése indokolt.

Az intubálás technikája:

Ahhoz, hogy az endotrachealis tubust a szájon át a légcsőbe tudjuk vezetni, a beteget alkalmas helyzetbe kell fektetnünk. A hanyattfekvő emberen a szájüreg és a garat képzeletbeli tengelye előre nyitott tompaszöget zár be. E tengelyek egymáshoz való közelítésére, a bevezetendő tubus útjának kiegyenesítésére kétféle fektetési mód használatos.



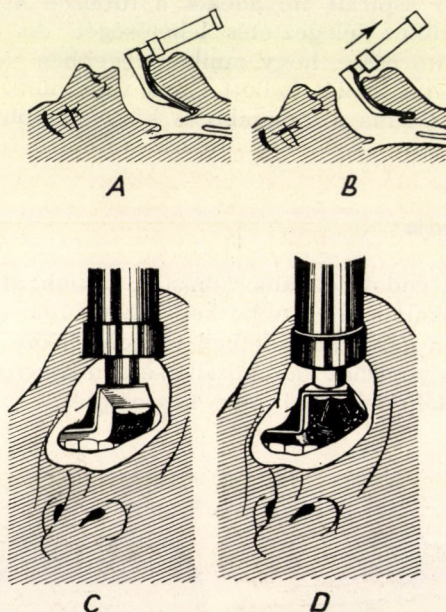
3. ábra. A beteg fektetése intubáláshoz.

a) Jackson-féle helyzet, b) javított Jackson-féle helyzet.

1. *A klasszikus Jackson-féle helyzet:* (3/a ábra): a beteget laposan, párna nélkül hanyatt fektetjük, s fejét homlokára helyezett tenyerünkkel az atlanto-occipitalis ízületben hátrahajlítjuk, ezzel a nyaki gerincet is retroflectáljuk. Ez a fektetési mód az esetek zömében beválik. A szájüreg és a légcső tengelye egymáshoz közeledik, így a gégebemenet (hangrés) a laryngoscop világitólapocával látótérbe hozható.

2. A javított Jackson-féle helyzet (3/b ábra): a hanyattfekvő beteg tarkója alá mintegy 10—15 cm vastag párnát (összegöngyölt ruhadarabot) helyezünk és fejét csak annyira hajlítjuk hátra, hogy a száját kinyithassuk. A szájüreg és garat tengelye így kiegyenesedik, gyakorlatilag egybeesik, s a laryngoscoppal betekintve lefelé találjuk a hangrészt. Ez a fektetési mód főleg piknikus, rövidnyakú, kövér betegeken és merev nyaki gerinc esetén könnyíti meg az intubálást.

Az így fektetett beteg feje mögé állva a laryngoscop nyelét bal kézzel marokra fogjuk és a hajlított világitólapocot a nyelv középvonalaiban a szájüregbe vezetjük. A nyelvgyökhöz közelítve látótérbe kerül a felülről lelógó epiglottis (4/a ábra).



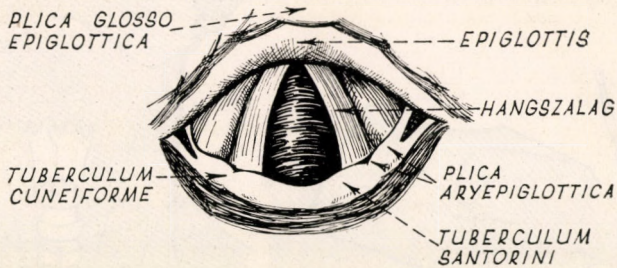
4. ábra. A gégebemenet feltárása hajlított lapocú laryngoscoppal.

Ezt megpillantva a lapocot még 1—2 cm-re tovább toljuk előre, miközben a laryngoscop nyelét annak hossz tengelye irányában emeljük. Nem támaszkodunk ilyenkor a felső fogsorra és nem billentjük a laryngoscop nyelét magunk felé, mert fogsérülést okozunk! Az így előretolt lapoc vége a nyelvgyök és az epiglottis közé kerül, a plica glosso-epiglotticába, és a nyelvgyök felemelésével együtt felemelkedik a gégefedő is és feltárul a csúcsával felfelé álló háromszög alakú hangrés (4/b és 5. ábra).

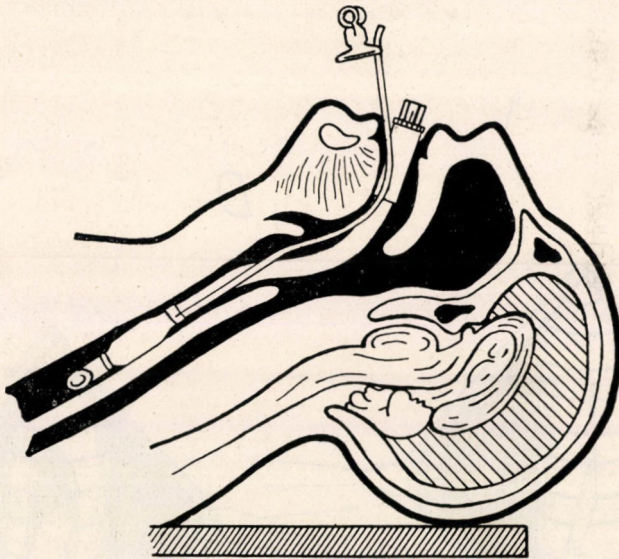
A jobb kezünkben tartott endotrachealis tubust így a jobb szájzugból a hangrésbe illesztjük és a tracheába vezetjük. Szemünk ellenőrzése mellett 4—5 cm-rel tovább toljuk előre a tubust, míg annak manzsettája a hangrésben eltűnik. Arról, hogy a tubus valóban a tracheában van és bevezetés közben nem csúszott a nyelvcsőbe, legegyszerűbben úgy győződhetünk meg, hogy fülünket közvetlenül a tubus végéhez tartjuk és kezünk-

kel a mellkas felső részére enyhe lökést gyakorolunk. Ilyenkor a levegő lökészerű kiáramlását halljuk a tubuson át.

Puha anyagból készült, tartás nélküli tubusnak a hangrésbe illesztését megkönnyíti a behelyezett vezető drót. Ennek segítségével a tubust szükség szerint meggörbíthetjük. Mielőtt azonban a tubust a hangrésen túl előre tolnánk, a vezető drótot ki kell húzni, nehogy légső-sérülést okozzon.

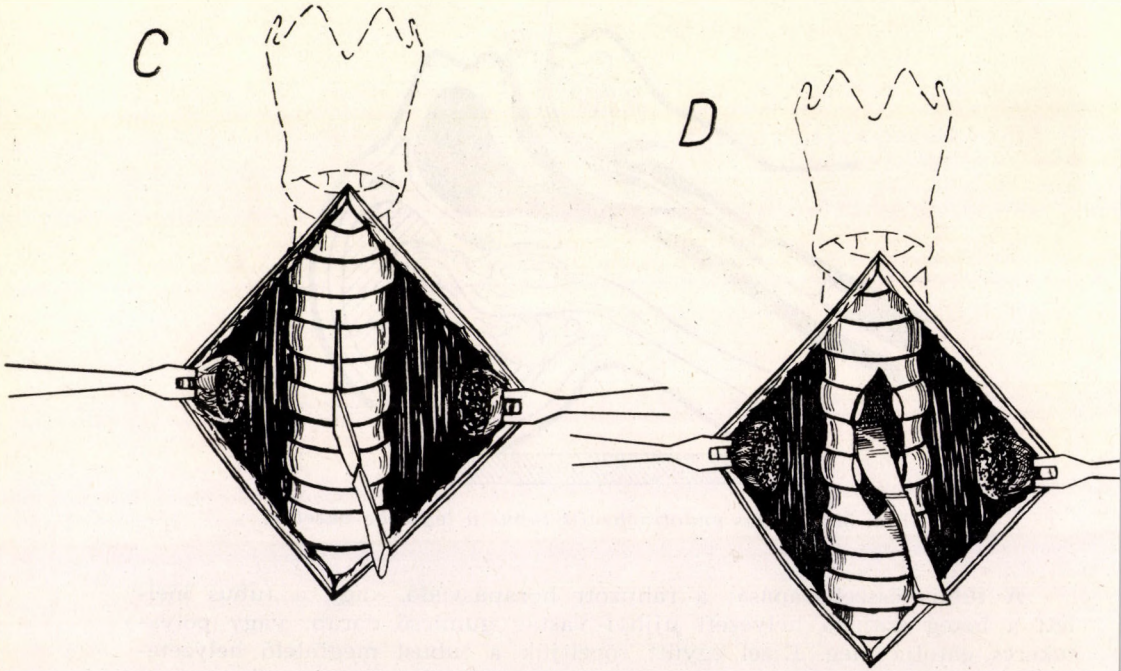
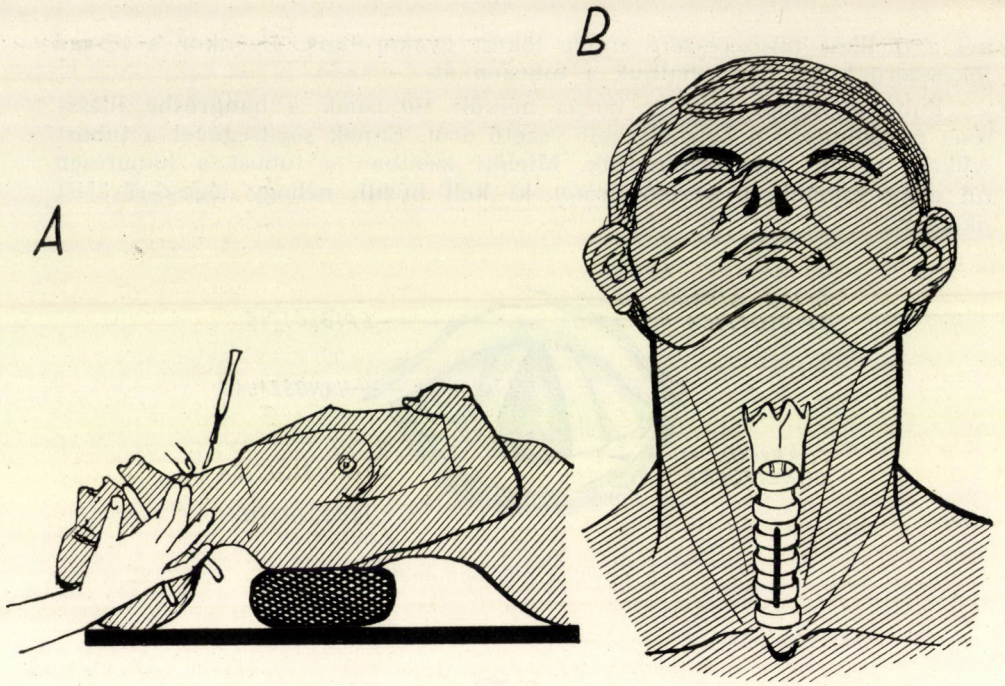


5. ábra. A gégebemenet.



6. ábra. Manzsettás endotrachealis tubus a légsőbe vezetve.

A tubus összeharapását a ráhúzott harapásvédő, vagy a tubus mellett a beteg szájába helyezett ujjnyi vastag gumicső darab, vagy pólyatekerics gátolja meg. Ezzel együtt rögzítjük a tubust megfelelő helyzetében, úgy, hogy két db 30 cm hosszú, ujjnyi széles ragtapsz csíkkal tekerjük körül és azokat keresztalakban a beteg arcára ragasztjuk.

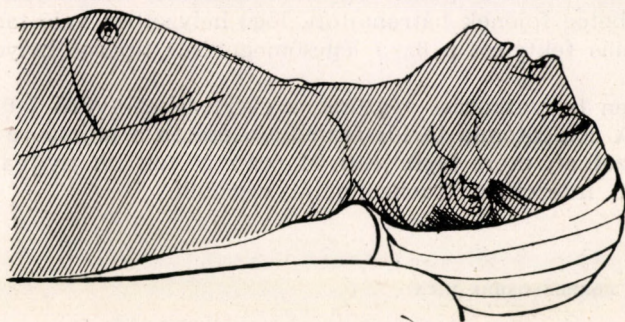


7. ábra. Tracheotomia.

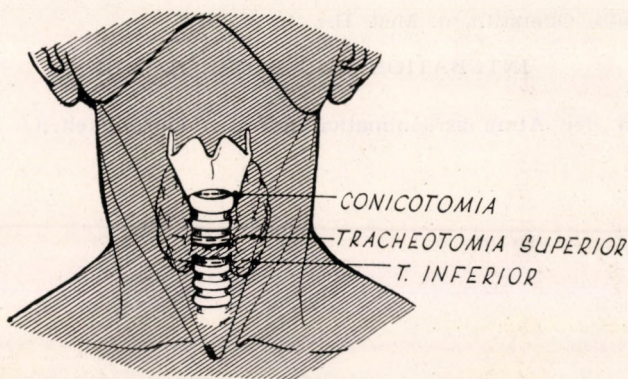
a) fektetés — b) lágyszövetmetszés — c) a 2—3. tracheagyűrű megnyitása — d) a nyílás nyitvatartása.

A tubus felfújható manzsettájába ezután fecskendővel 6—8 ml levegőt fújunk és a légvezetékét érfogóval leszorítjuk. A felfújt légpárna a légcső falának fekvő légmentesen tömít: meggátolja folyadék lecsurgását és aspirálását, lélegeztetéskor pedig levegő elszökését a tubus mellett.

A tubus proximális végébe illesztett megfelelő vastagságú fémcsatlakozóval köthetjük ezután a tubushoz a rugalmas lélegeztető ballont.



8. ábra. Fektetés conicotomiához lógó fejjel.



9. ábra. A légcsőmegnyitás típusos helyei.

A *tracheotomia* mai felfogásunk szerint nem sürgős beavatkozás olyan értelemben, hogy azt a baleset színhelyén kellene elvégeznünk. A tracheotomiához relatíve nyugodtan fekvő beteg, megbízható sterilitás, asszisztencia és legalább 5—10 perc idő szükséges. Csak így kerülhetők el a súlyos azonnali (melléksérülés, vérzés, aspiratio) és késői szövődmények (fertőzés, granuloma, stenosis). Mindez legjobban úgy biztosítható, ha a tracheotomia előtt a beteget intubáljuk és a műtétet kórházban végezzük. A tracheotomiához alkalmas fektetést és a műtét főbb fázisait vázlatosan a 7. ábra mutatja.

Teljes légúti obstructio esetén, ha intubálásra felszerelés vagy hozzáértés hiányában nincs mód, helyesebb *conicotomiát* (cryothyreotomiát) vé-

gezni. Ez a sürgős trachea-megnyitás leggyorsabb módja, ami egy percen belül elvégezhető.

A *conicotomia technikája*: a beteg fejét hyperextendálni kell, vállát alápárnázva, fejét hátra lógatva. A pajzsporc alsó szélét kitapintjuk, ujjunkkal rögzítjük és haránt irányban szúrjuk be a szikét a nyak bőrére át a pajzsporc és gyűrűporc között, a membrana cricothyreoideán (ligamentum conicum) át a tracheába. A nyílásba kanült helyezünk, ennek hiányában a keresztbe fordított szike-nyéllal vagy más eszközzel támasztjuk ki. A nyitva tartásban a beteg fejének hátrahajtott, lógó helyzetben való tartása is segít. A conicotomiás fektetést a 8., a légsőmegnyitás típusos helyeit a 9. ábra mutatja.

Bármilyen beavatkozást végzünk, az első trachea-gyűrű feltétlenül megkímélendő. A conicotomia tartós fennállása esetén a pajzsporc vagy gyűrűporc necrotizálhat, ezért legfeljebb 24 órán át tartjuk nyitva, s ha szükséges, később intézetben tracheotomiát végzünk.

М. Джачинто, подполковник м/сл:

ИНТУБАЦИЯ И КОНИОТОМИЯ
(МЕТОДЫ РЕАНИМАЦИИ ДЫХАНИЯ НА МЕСТЕ ПРОИСШЕСТВИЯ)

Dr. M. Giacinto, Oberstltn. d. Med. D.:

INTUBATION UND KONIKOTOMIE
(Methoden der Atmungsreanimation auf den Unfallsstellen.)

ASO-titer emelkedése égésbetegségben

A májműködésnek az égésbetegség lefolyása során bekövetkező zavarát illetően több szerző (1, 2, 3, 4, 5, 6.) egyetért abban, hogy a shock okozta hypoxia és a toxikus anyagcseretermékek, valamint a bakteriális toxinok károsítják a májat. *Haferkamp* (7) autoimmuntesteket mutatott ki. *Fajers* (8) szerint az intravasalis vörösvérsejt-aggregatio felelős a májműködés zavaráért. Morphologiailag a korai fázisban dystrophiás elváltozásokat és focalis necrosisokat írnak le, a késői fázisban a zsírmáj a jellemző (9).

A májfunkciózavar igazolására *Arturson* (10) és *Reichard* (11) az emelkedett SGOT-értékekre hivatkoznak. *Bocanegra és munkatársai* (12) ezt a betegek egy negyedénél észlelték és azt találták, hogy ezen esetek 30%-ában az első hét végén a serum SGOT-szint emelkedik, a 2.—3. hét végén normális lesz. *Arturson* (13) az emelkedett enzimszint okát vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy magas értékek esetén a keringő enzim egy része a sérült szövetekből származik. *Allgöwer* (5) alacsonyabb prothrombin-szintet ír le. Lényegében hasonló eredményre jutottak *Kovács és munkatársa is* (14).

Baker (15) nem tartja a májlaesiót az égésbetegség obligát jelenségének. *Sevitt* (4) úgy véli, hogy a különböző laboratóriumi eredmények nem igazolják egyértelműen a májműködés jelentős zavarát.

Rehn és Koslowski (16) hangsúlyozzák, hogy a máj működési zavarának kimutatása az égésbetegség lefolyása során nem könnyű feladat. Osztályunkon is a gyanú esetén elvégzett bromsulfoleïn próba minden esetben negatívnak bizonyult. A SGOT-vizsgálatok, kevés kivétellel, élettani értéket adtak. A szokásos kolloid (ún. májfunkciós) próbák (thymol, arany-sol) szintén nem utaltak májlaesióra, kivéve néhány inoculatiós hepatitis esetet, valamint azokat az égetteket, akiknél már előzőleg májbetegség maradványtünetei álltak fenn.

Dózsán és munkatársai (17) kimutatták, hogy a hepatitisben gyakran emelkedett ASO-titer aspecificus és a béta-lipoproteinek felszaporodása okozza. (Amennyiben a béta-lipoproteinek kicsapása után is emelkedett értéket kaptak, az valóban fajlagos antigén-antitest-reakcióból eredt).

Fenti tapasztalatokból kiindulva feltételeztük, hogy az égésbetegség májműködési zavarának egy újabb — kiegészítő — indexéhez juthatunk.

Az ASO-titer regisztrálása azért is tűnt célszerűnek, mert az égési seb-felszínnek saját — több éves — beteganyagunk 21%-ában *Streptococcus* fertőzöttek voltak. Várható volt tehát, hogy az ASO-érték az élettanit meghaladja.

Az antistreptolysin-O-titernek égett beteganyagon történő meghatározásáról irodalmi adatot nem találtunk.

Módszer

Összesen 56 égettnél történt az ASO-titer meghatározása, 84 alkalommal. Párhuzamosan elvégeztük a kolloid-próbákat is (ezek pozitivitása esetén a bromsulfoleïn-próbát és a SGOT-szint meghatározását), valamint a sebfelszínről kitegyesztettük a kórokozókat.

A béta-lipoproteinek kicsapásával végzett ASO-meghatározás a *Burstein és Samaille* (19) által leírt azon elven alapszik, hogy a heparin meghatározott CaCl_2 -ionkoncentráció mellett selective és quantitative kicsapja a serumban lévő béta-lipoproteineket. Ezeknek mennyiségi vagy minőségi változása, ami bizonyos betegségekben, elsősorban pedig a máj megbetegedéseiben észlelhető, igen jelentősen emeli az ASO-titer értékeit. Ezért minden olyan esetben elvégeztük a béta-lipoproteinek kicsapását, ahol emelkedett ASO-titert kaptunk. Ezzel az eljárással a reakció specificitását biztosítottuk. Azon esetekben tehát, ahol a magas titerérték a béta-lipoproteinek kicsapása után normális szint alá csökkent, vagy ezt megközelítette, számolni kell a vér béta-lipoprotein-szintjének mennyiségi, ill. minőségi változásával. Ez viszont elsősorban a májműködés zavarára utal.

A sebváladékból minden esetben bakteriológiai tenyésztést is végeztünk.

Eredmények

ASO-érték	N°	+ Koll. pr.	Strepto. pos.
300 alatt	36	0	1
301—400	10	4	3
401—500	3	0	0
500 felett	7	1	3
Összesen:	56	5	7

Pozitív kolloid-próbát kaptunk 5 sérültnél, ezek ASO-titere 333, 336, 336, 336 és 1344-nek bizonyult. Májbetegségre utaló anamnestikus adatot egyiküknél sem találtunk. Közülük tenyésztéssel két beteg sebfelszínéről lehetett *Streptococcus* kimutatni (ASO-érték: 336,1344).

Összesen 7 esetben (12⁰/₀) tenyésztett ki a sebváladékból *Streptococcus haemolyticus*. Ezek közül 1 betegnél az ASO-titer 300 alatt maradt, 3 égettnél 300 és 400 között volt, míg a hátralévő 3 égettnél 500 felett. (ASO-titek: 120, 336, 336, 800/336, 1344/677 és 1600/1344. A nevező a béta-lipoproteinek kicsapása utáni értéket jelzi.)

Többszöri meghatározás olyan kevés betegnél történt, hogy ebből következtetést levonni még nem lehet. Négy betegnél az emelkedett titer fokozatos csökkenést mutatott. Közülük kettőnek a sebfelszínéről tenyésztett ki *Streptococcus haemolyticus*, később ez a sebfelszínről eltűnt.

Megbeszélés

A betegek és a végzett vizsgálatok száma aránylag kicsiny. Ezért a talált eredményekből végleges következtetést nem vonhatunk le. Bizonyos óvatosságot követel az a tény is, hogy az ASO-val párhuzamosan nem határoztuk meg *minden esetben* a SGOT és a prothrombin szintjét, sem a bromsulfoleín értékét. Úgy véljük azonban, hogy az eredmények a további vizsgálatokhoz kellő alapot nyújtanak és néhány mértéktartó, előzetes következtetésre módot adnak.

Vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a *Streptococcus haemolyticus*nak az égési felszínen történő — akárcsak átmeneti — megtelepedését az esetek többségében (7 közül 6 betegnél) az ASO-titer emelkedése kíséri. Másfelől viszont az 500-at meghaladó ASO-titer háttérében 7 égett közül 3 beteg volt kimutatható

a Streptococcus a sebfelszínen. (Az értékek a következőképpen alakultak: 800/336, 1344/677 és 1600/1344.)

A 4. égettnél, akinek sebváladékából a Streptococcus nem tenyésztett ki, de titer-emelkedést találtunk: 560/480, 672/336, 1120/480 és 1344 volt az ASO.

Vizsgált betegeink száma még nem elegendő ahhoz, hogy az ASO-titert a májműködési zavar újabb indexeként értékelhessük. Mindenesetre tény, hogy a kolloid-próbák pozitív eredményt adtak azoknál, akiknél a 300-nál magasabb ASO-titer nem párosult a Streptococcus haemolyticus megtelepedésével a sebfelszínen.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az ASO-titer alakulását vizsgálták égettek serumában. Kis-számú betegen szerzett tapasztalataik alapján feltételezik, hogy a sebfelszínen megtelepedett Streptococcus haemolyticus — az esetek zömében — specifikus ASO-titer emelkedést okoz. Amennyiben az emelkedett titer mellett a Streptococcus nem mutatható ki, az — egyéb vizsgálatokkal együtt — a májműködés zavarára utalhat.

IRODALOM

1. Válfy F.: Honvédorvos 15 (1963) 112. — 2. Allgöwer M., Siegrist J.: Verbrennungen. Springer, Berlin, 1957. — 3. Artz C. P., Reiss E.: Burns and their treatment. Saunders, London, 1957. — 4. Sevvitt S.: Burns. Butterworth, London, 1957. — 5. Sternberg T., Hegemann K.—E.: Research in Burns c. tanulmánykötetben, pp 171. Ed.: Artz C. P., Washington, 1960. — 6. Benaim F., Pattin M., Rappaport M.: u. ott, pp. 185. — 7. Haferkamp O.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962) 118 és Virchows Arch. path. Anat. 337 (1963) 65. — 8. Fajers C.—M., Gelin L.—E.: Acta path. microbiol. Scand. 46 (1959) 97. — 9. Teodorij M. I., Hazanov A. J., Snürenkara O. V.: Szovjetszkaja Med. 1967. 1. 50. — 10. Arturson G.: Acta chir. scand. 120 (1961) 303. — 11. Reichard H., Liljedahl S.—O., Birke G.: Acta chir. scand. 126 (1963) 45. — 12. Bocanegra M., Hinostroza F., Kefalides N. A.: Ann. Surg. 157 (1963) 438. — 13. Arturson G., Wallenius G.: Acta chir. scand. 126 (1963) 34. — Kovács M., Gavallér L., Novák J.: Honvédorvos 19 (1967) 351. — 15. Baker G.: Am. J. Path. 21 (1944) 717. — 16. Rehn J., Koslowski L.: Praktikum der Verbrennungskrankheit. Enke, Stuttgart, 1960. — 17. Dózsán G., Pintér Z., Jánosi I.: Orvosi Hetilap 108 (1967) 206. — 18. Böszörményi J.: Orvosi Hetilap 98 (1957) 1401. — 19. Burstein M., Samaille J.: Clin. Chim. Acta 3 (1958) 321.

Г. Дожан д-р—Я. Новак, подполковник м/сл:

ПОВЫШЕНИЕ ТИТРА АСО ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Авторы изучали изменения титра АСО в сыворотке обожженных. На основании опыта, полученного при небольшом числе больных, предполагают, что оседлые на поверхности ран гемолитические стрептококки — в большинстве случаев — вызывают специфическое повышение титра АСО. Если при повышенном титре стрептококки не выделяются, то это может свидетельствовать — вместе с результатами других исследований — о нарушении печеночной функции.

Dr. Gabrielle Dózsán, Dr. J. Novák, Oberstltn. d. Med. D., Dr. L. Czikó:

ERHÖHUNG DES ASO-TITERS IN VERBRENNUNGSKRANKHEIT.

Es wurde das Verhalten des ASO-Titers im Serum der Verbrennungskranken untersucht. Anhand der Erfahrungen bei einem geringzahligen Krankengut wird angenommen, dass die hämolytischen Streptokokken, die sich an der Wundoberfläche haften, in der Mehrzahl der Fälle eine spezifische Erhöhung des ASO-Titers verursachen. Falls neben einem erhöhten Titer kein Streptokokkus nachweisbar ist, so wird daraus — samt anderen Versuchen — auf die Störung der Leberfunktion geschlossen.

SEBÉSZORVOSOK

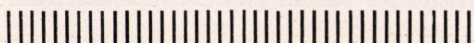
FIGYELMÉBE!



- A Medicor atraumatikus sebészeti varrótű olyan egyszerhasználatos eszköz
- — amelynél a fonállal való egyesítés gyárilag történik,
- — a tű és a fonal gyakorlatilag azonos keresztmetszetű,
- — rendkívül finom hegygel készíthető,
- — könnyen nyitható, megbízhatóan steril csomagolású,
- — azonnal felhasználható.

A Medicor Művek atraumatikus sebészeti varrótűje az alkalmazott varróanyagokkal együtt megfelel a modern sebészet követelményeinek.

GYÁRTJA A MEDICOR MŰVEK



Dávid Gábor dr. orvosalezredes, az orvostudományok kandidátusa,
és Kenéz István dr. orvosezredes

Kísérletes alkohol „abuzus” és foszfátészter mérgezés

Előző közleményünkben beszámoltunk a reszerpin és a foszfátészterek interakciójáról. Időközben, konkrét eset kapcsán, felmerült a kérdés: vajon az alkohol abuzus hogyan befolyásolja az organofoszfát mérgezést. Ugyanis észlelésre került egy Wofatox mérgezést szenvedett férfibeteg, aki a kórházi ápolás második-harmadik napján nagyfokú delirium tüneteit mutatta. A kezelőorvosban joggal merült fel a kétség, hogy vajon a deliriumnak nem lehet-e oka az intenzív atropin-terápia, vagy a beteg alkoholista lévén a kórházi ápolás ideje alatt alkohol elvonásos tünetek léptek fel, és ez felelős a deliriumért. Később, a hozzátartozók kikérdezése kapcsán kiderült, hogy a mérgezett beteg idült alkoholista. A mérgezés lefolyása továbbra is felszínen tartotta a jogos kérdést, hogy a kórképnek súlyossá válásáért mennyiben felelős az alkohol abuzus. A kérdés tisztázására, — vagy legalábbis bizonyosfokú megközelítésére — célszerűnek láttuk néhány experimentális vizsgálat elvégzését.

Módszer

Vizsgálatainkhoz szükséges volt, hogy kellő számban „alkoholista” kísérleti állatok álljanak rendelkezésünkre. Ezért 40 db 120—130 g súlyú Wistar-eredetű, hazai tenyésztésű patkánynak (20 hím, 20 nőstény) 4 hónapra keresztül víz helyett ad libitum alkohol oldatot adtunk inni. Ez gyakorlatilag úgy történt, hogy a táplálásra szolgáló szintetikus patkánytáp mellett ivás céljára az első héten 5⁰/₀-os, a második héten 7,5⁰/₀-os, a harmadik héttől kezdve 10⁰/₀-os vizes alkoholt kaptak. Egy-egy ketrecben 5—5 állat volt elhelyezve. Naponta értékeltük a fogyasztott folyadék mennyiségét, ami a második hónaptól kezdve állatonként napi 10—15 ml körül volt. (Megjegyezzük, hogy az egész kísérleti periódus a nyári időszakban zajlott, az állatok folyadékigénye és folyadékfogyasztása megnőtt, ami kísérleti célkitűzéseinknek jól megfelelt.) Az alkohol utáni vágy kifejlődését úgy kontrolláltuk, hogy minden hónap végén az állatok ketrecére két itatóedényt tettünk. Az egyikben az alkohololdat volt, a másikban csapvíz. Kezdetben a vizet részesítették előnyben, majd ebből is abból is ittak, de a negyedik hónap végén az alkoholt fogyasztották szívesebben.

A kísérleti periódus végére állataink megnöttek, testsúlyuk a kezdeti 120—130 g-ról 230—250 g-ra növekedett.

Mikor állatainkon kifejlődött az alkohol utáni vágy és már több hónapon keresztül az alkohol hatása alatt állottak, szerves foszfátészterrel mérgeztük őket.

Kontrollként hasonló súlyú és korú 20 hím és 20 nőstény állat szolgált.

A mérgezést 4 mg/kg dozisú diizopropilfluorofoszfát intraperitoneális injekciójával hoztuk létre.

Eredményeink és azok megbeszélése

Eredményeink áttekintő értékelését az 1. sz. táblázaton foglaltuk össze.

C SOPORT	MÉRGEZVE	ELPUSZTULT	ELPUSZTULÁS %-ban
KONTROLL	40	8	20
„ALKOHOLISTA”	40	15	37,5

Ez az összefoglaló táblázat önmagában csak annyit mond, hogy az „alkoholista” állatokból majdnem kétszer annyi pusztult el, mint az egészséges nem „alkoholista” kontroll állatokból. Sokkal érdekesebb fényben mutatja vizsgálatainkat, ha a nemek szerinti megoszlás szempontjaival egészítjük ki észlelésünket. Nevezetesen közismert és legtöbb, a kolineszterázbenítő organofoszfátokkal foglalkozó kézikönyv leszögezi, hogy ezekkel az ágensekkel szemben különböző a nőstény, illetve a hím állatok rezisztenciája. Tulajdonképpen ez a tény is közrejátszott kísérleteink tervezésében, amikor ugyanannyi hím és ugyanannyi nőstény állattal végeztük kísérleteinket mind az alkoholista, mind a kontroll csoportban. A nemek szerinti megoszlás alapján a kísérletek eredményét a 2. sz. táblázaton foglaltuk össze.

Csoport	Nem	Mérgezve	Elpusztult	Elpusztulás %-ban
Kontroll	HÍM	20	8	40
	NŐSTÉNY	20	0	0
„Alkoholista”	HÍM	20	12	60
	NŐSTÉNY	20	3	15

Ez a táblázat, ha végelemzésben nem is nagyszámú egyedre vonatkozik, mégis beszédesen bizonyítja:

1. A foszfátészter-mérgezéssel szemben a hím állatok érzékenyebbek, mint a nőtények (20 hím állat közül 8, míg 20 nőtény állat közül egy sem (!) pusztult el ugyanolyan dózisu foszfátészter hatására.)

2. Az alkohol abuzus hatására az organofoszfáttal szembeni érzékenység mind a hím, mind a nőtény állatokon jelentősen fokozódott.

3. Ez az érzékenységfokozódás talán még nagyobb mérvben érintette a hím állatokat, de ezt fenntartással kell elfogadni, mert a nőtények szempontjából sem jobb a helyzet, hiszen az elpusztulás $\frac{0}{0}$ -a 0-ról 15-re ugrott.

A kísérletek során szövettani vizsgálatokat is végeztünk. 12 heveny mérgezésben elpusztult „alkoholista” állat máját dolgoztuk fel. A halál után az állatokat azonnal felboncoltuk, májukat kivettük, a máj egyik felét 10 $\frac{0}{0}$ -os formolban, másik felét glukózzal telített jeges 96 $\frac{0}{0}$ -os alkoholban fixáltuk.

Az „alkoholista” állatok májából készült metszeteken semmi kóros elváltozás nem volt észlelhető, sem a máj struktúráját, sem pedig a zsír, illetve glikogén-tartalmát illetően. Véleményünk szerint ez a tény még inkább aláhúzza észlelésünk jelentőségét. Ugyanis a bekövetkezett toxicitás-növekedésért nem tehető felelőssé az esetleges májparenchima károsodás, a máj detoxikáló funkciójának felborulása. Bár a hisztológiai, hisztokémiai vizsgálatok tájékoztató jellegűek, mégis a glikogén-tartalomnak a kétféle fixálással történt összehasonlító vizsgálata igen érzékeny jellemzője a májparanchyma károsodásának (*Dávid, Tanka, Czuppon*).

A relatíve rövid alkoholitási periódus alatt még nem alakult ki számottevő, szövettanilag kimutatható májkárosodás, mégis az organofoszfát toxicitása növekedett.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők 4 hónapon keresztül patkányoknak víz helyett 10 $\frac{0}{0}$ -os alkoholt adtak inni. Mikor állataikon az alkohol utáni vágy kifejlődött diizopropilfluorofoszfáttal mérgezték őket. Megállapították, hogy az „alkoholista” állatok érzékenysége a mérgező anyaggal szemben fokozódott. Jellegetes volt a hím és nőtény állatok közötti differencia. Az a közismert tény, hogy nőtény egyedek rezisztensebbek az organofoszfáttal szemben itt is megmutatkozott, azonban nőtények érzékenysége is fokozódott az alkohol hatására. A szövettani vizsgálatok értékelhető májkárosodást nem mutattak, ezért eredményeiket úgy értékelték, hogy az alkohol abuzus önmagában — még észlelhető májlézió nélkül — fokozza az organofoszfáttal szembeni érzékenységet.

*

A szövettani vizsgálatokat *Dallos György dr.* orvosalezredes elvtárs végezte, amiért ezúton is hálás köszönetünket fejezzük ki.

G. Давид, подполковник м/сл—И. Кенез, полковник м/сл:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИУЧЕНИЕ (ABUSUS) К АЛКОГОЛЮ
И ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФАТНЫМ ЭФИРОМ

Dr. G. Dávid, Oberstltn. d. Med. D., Kandidat d. Med. Wissenschaften, Dr. I.
Kenéz, Oberst d. Med. Dienstes:

VERSUCHE MIT PHOSPHATESTERVERGIFTUNG BEI KÜNSTLICH
„ALKOHOLIKER“ GEWORDENEN RATTEN



A szerző a gyermekgyógyászat évről évre növekvő ismeretanyagát gondos súlypontozással és a terjedősség kerülésével aránylag rövid terjedelemben foglalja össze. A prophylaktikus szemléletet szolgálja a csecsemő élettanának, fejlődésének, táplálásának, gondozásának, védelmének, részletesebb tárgyalása. A klasszikus kórképek klinikai problematikájával együtt ismerteti pathogenesisük élettani, biokémiai, genetikai alapjait. Az újabb súlyponti kérdéseket, az öröklött és szerzett praenatalis károsodásokat, a neonatológiát, a psychés fejlődést, az anyagcsere-anomaliákat és autoimmun betegségeket megfelelő terjedelemben tárgyalja. Noha a könyv nem lép fel egy kézikönyv teljességének igényével, mind a gyakorló, mind a szakorvos megtalálja benne az aktuális és lényeges gyermekgyógyászati kérdések korszerű ismertetését.

Sztanyik László dr., az orvostudományok kandidátusa és Mándi Erika

Az AET anyagcseréje

3. Intraperitoneálisan injiciált és per os adott ^{14}C -AET ürülése az egér szervezetéből

Előző két közleményünkben (*Sztanyik és Mándi, 1968; 1969*) ismertettük azokat a kísérleteinket, amelyekben meghatároztuk az intraperitoneálisan injiciált és per os adott AET (S,2-aminoethylisothiuronium.Br.Hbr.) felszívódását és szöveti eloszlását az egér szervezetében.

További kísérleteinkben az AET ürülését vizsgáltuk az egerek vizeletében, székletében és kilégzett levegőjében. Irodalmi adatok szerint (*Mozzsuhin és mtsa., 1964.*) a vegyület főleg a vizelettel ürül az emberi és állati szervezetből. Egyébként emellett szólnak azok, a már korábban közölt saját észleléseink is, hogy a szöveti eloszlás vizsgálata során igen magas koncentrációban találtuk az AET-t a vesében. Ettől függetlenül, elvégeztük a többi excrement részletes analizisét is, hiszen nem zárható ki eleve, hogy a vegyület a széklettel is ürül, különösen per os adás után.

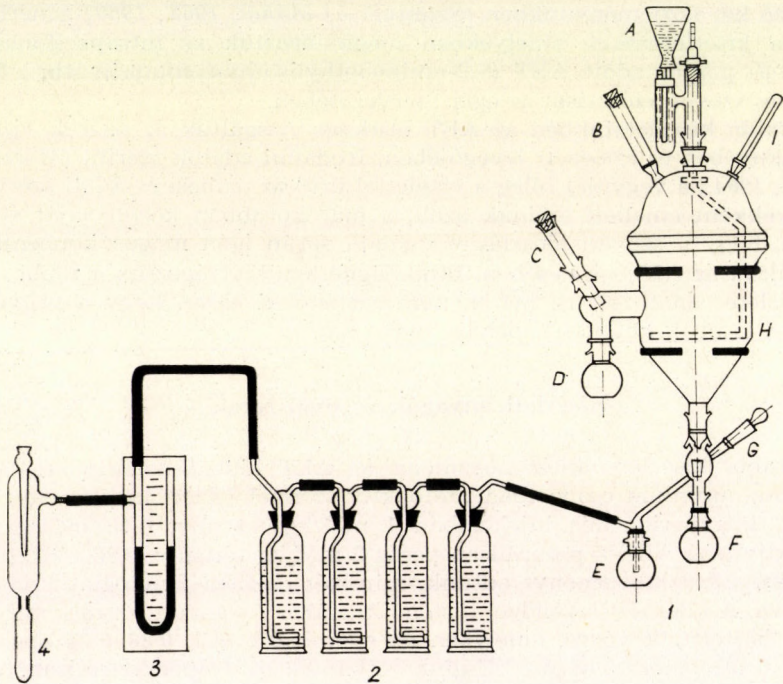
Kísérleti anyagok és módszerek

Korábbi kísérleteinkhez hasonlóan az AET kiürülésének vizsgálatához is az isothiuronium csoportban radioaktív szénnel jelzett készítményt használtunk. Intraperitoneális injekcióban 1 mM/kg testsúly, 0,18 mCi/g specifikus aktivitású AET-t, perorálisan pedig 2 mM/kg testsúly, 0,88 mCi/g specifikus aktivitású készítményt adtunk, mindkét esetben fiziológias konyhasóban oldva. A kilégzett levegővel történő kiürülés vizsgálata során kontroll kísérletet hajtottunk végre, amelyben az egerek 0,2 μCi , 0,28 Ci/g specifikus aktivitású általánosan jelzett ^{14}C -glukozt kaptak intraperitoneálisan.

Az AET excretiojának meghatározásához összesen 100 db, átlagosan 25 g súlyú, him, fehér egeret használtunk fel. Kísérleteink egyik részében 10—10 állatot Simex típusú anyagcsereketrecbe helyeztünk 8—24 órára. Ez a berendezés egyrészt lehetővé tette a vizelet és széklet elkülönített gyűjtését, másrészt — megfelelő kiegészítésekkel — a kilégzett széndioxid gyűjtését is (1. ábra). A spontán ürített vizelet félóránként, a székletet nagyobb időközönként eltávolítottuk. Kísérleteink másik részében 10—10 egér vizeletét egyedileg gyűjtöttük össze egy-egy kémcsőbe, mégpedig az intraperitoneális injekciót követő első órában 5—10 percenként, később ugyancsak félóránként. A felfogott vizeletet desztillált vízzel kiegészítettük adott térfogatra, majd 0,5 ml-s mintákat készítettünk belőle aktivitásméréshez. Hasonló módon dolgoztuk fel a székletmintákat is, azzal a különbséggel, hogy az adott térfogatra kiegészített ürületekből előbb egyenletes szuszpenziót készítettünk Potter-féle üveghomogenizátor segítségével.

A kilégzett levegővel széndioxid formájában ürülő ^{14}C mennyiségének

meghatározása céljából 4 db, egyenként 100 ml normál nátronlúgot tartalmazó gázmosó palackot csatlakoztattunk az anyagcsereketrecekhez. A levegőt vízlégszivattyúval szivattuk át a rendszeren konstans nyomás mellett, amit közbeiktatott manométerrel ellenőriztünk. A nátronlúgban elnyelt széndioxidot 2 ml-es mintákból 5 ml 0,3 báriumhidroxiddal lecsaptuk. A báriumkarbonát csapadékot ismételten mostuk desztillált vízzel és alkohollal, majd alumínium tányérkára vittük át, gondosan és egyenletesen szétterítettük és súlyállandóságig beszárítottuk. Mérlegelés után Prohorova és mtsa. (1959) szerint mértük a minták radioaktivitását. Az aktivitásmérés felteteleit és a minták ^{14}C -AET tartalmának meghatározását előző közleményeinkben részletesen ismertettük.



1. ábra: Kísérleti berendezés az AET-anyagcsere vizsgálatához.

1. Anyagcsereketrec — a) légtisztító, b) itató edény, c) etető edény, d) hulladékgyűjtő, e) edény a vizelet gyűjtésére, f) edény a széklet gyűjtésére, g) átöblítő nyílás, h) rács az állatok tartására, öblítővel, i) hőmérő. — 2. Gázmosópalackok — 3. Manométer — 4. Vízlégszivattyú

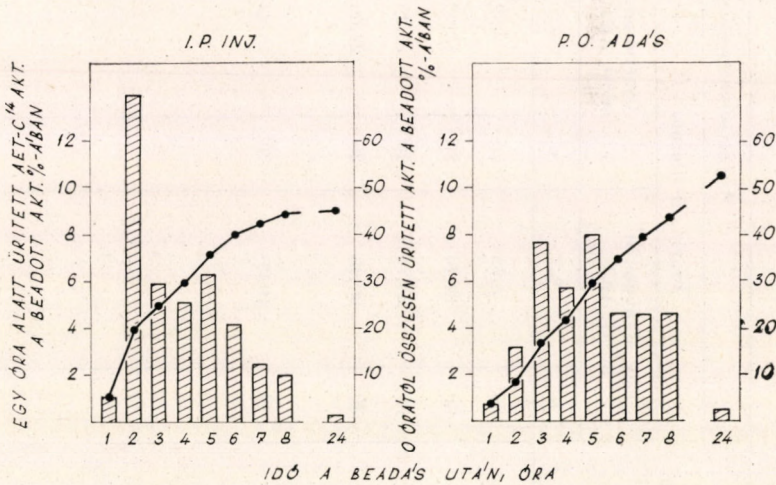
Kísérleti eredmények

1. A $^{14}\text{CAET}$ ürülése a vizelettel:

Az 1. táblázatban foglaltuk össze eredményeinket a $^{14}\text{CAET}$ -nek az anyagcsereketrecbe helyezett egerek vizeletével történő *spontán ürülésére* vonatkozóan. A 3. és 6. oszlopban feltüntetett számadatok egy-egy egér óránkénti, átlagos $^{14}\text{CAET}$ ürítését jelentik az intraperitoneálisan injiciált, illetve per os beadott mennyiség %-ában. A 4. és 7. oszlopban a beadás után összesen kiürített mennyiség látható, ugyancsak egyenként és átlagértékekben. A táblázat adatai alapján szerkesztettük meg a 2. ábrát, amely jól szemlélteti az ürítés sebességét és mér-

$^{14}\text{CAET}$ ürülése az egerek vizeletével különböző idővel a vegyület intraperitoneális injekciója, illetve per os adás után
(a beadott összaktivitás %-ában)

Idő a beadás után, óra	Intraperitoneális injekció			Per os adás		
	n	Egy óra alatt	A beadás után összesen	n	Egy óra alatt	A beadás után összesen
1	2	3	4	5	6	7
1	30	5,65	5,65	20	4,98	4,98
2	30	13,55	19,20	20	3,05	8,03
3	30	5,52	24,72	20	7,67	15,70
4	30	4,94	29,66	20	5,52	21,22
5	30	6,12	35,78	10	7,88	29,10
6	30	4,22	40,00	10	4,53	33,63
7	20	2,50	42,50	10	4,52	38,15
8	10	2,07	44,57	10	4,59	42,74
24	10	0,05	45,45	10	0,52	51,16

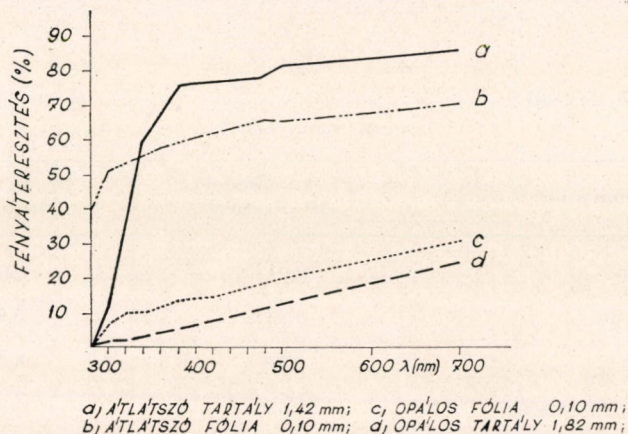


2. ábra: $^{14}\text{CAET}$ ürítésének sebessége és méréve különböző idővel a vegyület intraperitoneális injekciója, illetve per os adása után.

Intrapertitonódísim injeciált 14CAET ürülése az egerek vizeletével különböző körülmények között (a beadott mennyiség %-ában)

Az injekció után eltelt idő, óra	Anyagcsereketekben tartott állatok spontán ürítése										Egyedileg (kényszer) vizeltetett állatok ürítése		
	Ivóvíz ad libitum				Ivóvíz megvonása esetén				Ismételten adott AET	n	%	n	%
	Egy alkalommal adott AET		Ismételten adott AET		Egy alkalommal adott AET		Ismételten adott AET						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1.	30	5,65	20	8,82	10	2,53	10	4,22	20	19,18	20	19,18	
2.	30	19,20	20	16,93	10	14,16	10	8,74	10	22,80	10	22,80	
3.	30	24,72	20	23,25	10	25,65	10	19,92	5	25,14	5	25,14	
4.	30	29,66	20	29,60	10	31,40	10	30,73	5	28,17	5	28,17	
5.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6.	30	40,00	20	38,83	10	38,70	10	39,94	5	39,48	5	39,48	

vét. Látható, hogy a jelzett AET, illetve radioaktív szén tartalmazó metabolitja már az első órában megjelenik a vizeletben. A továbbiakban az ürítés fokozódik, és 8 óra alatt a bevitt mennyiség 40–50⁰/₀-a kiürül függetlenül attól, hogy a vegyület intraperitoneális injekcióban, vagy pedig per os juttatjuk az egér szervezetébe. A bevitel módja az excretio mérvében tehát nem okoz lényeges különbséget. Szembetűnő különbség van azonban az excretio ütemében. Amíg az intraperitoneálisan beadott ¹⁴CAET-nek közel 20⁰/₀-a az első két óra alatt megjelenik a vizeletben, és különösen intenzív az excretio a második órában (13,5⁰/₀), addig a per os adás utáni ürítés sokkal egyenletesebb. Csak mérsékelt (5,5–5,7⁰/₀-os) maximumot látunk a 3–5. óra között, amely a továbbiakban fokozatosan csökken. A beadás után 24 órával az óránként ürített mennyiség már mindkét esetben jóval 1⁰/₀ alatt maradt.



3. ábra. Az ürülő ¹⁴CAET aktivitása egerek 5–10 percnként provokált vizeletében.

Természetesen a spontán ürített vizelet aktivitása nem tükrözi hűen a kiválasztás sebességét, hiszen a vizelet rövidebb-hosszabb ideig retineálódik a hólyagban. Ezért néhány kísérletben az intraperitoneálisan injekciózott állatok vizeletét egyedileg fogtuk fel kémcsőbe. Az egerek ugyanis rendszerint vizeletürítéssel reagálnak külső ingerekre. Elegendő az állatokat időközönként a kémcső fölé tartani ahhoz, hogy a hólyagjukban lévő vizelet kicsorogjon. Ilyen módon összesen 20 egérrel 4 parallel kísérletben meghatároztuk az 5–10 percnként provokált vizeletben ürülő ¹⁴CAET aktivitását. A 4 kísérlet eredményét a 3. ábrán tüntetjük fel. Látható, hogy a ¹⁴CAET kiválasztása a veséken át valóban gyorsabb lehet, mint amilyenek a spontán ürített vizelet aktivitásának meghatározása alapján adódott (ábrán a vastag eredmény vonal). A ¹⁴CAET 10–20⁰/₀-a már az első félóra alatt kiválasztódik. A hosszabb időperiódus (6–8 óra) alatt ürített mennyiség azonban nem különbözik lényegesen az anyagcsereketrechen tartottak spontán vizeletével ürülő mennyiségtől (2. táblázat).

Nincs szignifikáns különbség az első injekció után 24 óra múlva ismételtén adott, azonos mennyiségű AET és az egy alkalommal adott AET ürülésének sebessége és mérve között (2. táblázat). Ez arra enged következtetni, hogy a vegyület egyrészt nem retineálódik tartósan az egér szervezetében, másrészt az alkalmazott dózisban magát a vizeletválasztást sem befolyásolja ilyen hosszú ideig.

Kiváncsiak voltunk arra is, hogy az ivóvíz megvonása okoz-e valamilyen változást a ¹⁴CAET ürülésének sebességében és mérvében. Azt találtuk, hogy a vegyület közel azonos mennyiségben ürül ki az első 6 óra alatt (kb. 40⁰/₀) függetlenül attól, hogy az állatok kaptak-e kísérlet közben ivóvizet, vagy sem. Ezzel szemben az ivóvíz megvonása esetén, határozottan alacsonyabb volt a kiürülés sebessége az első 1–2 órában, akár egy alkalommal kaptak AET-t az egerek, akár ismételtén (2. táblázat).

2. A $^{14}\text{CAET}$ ürülése a széklettel:

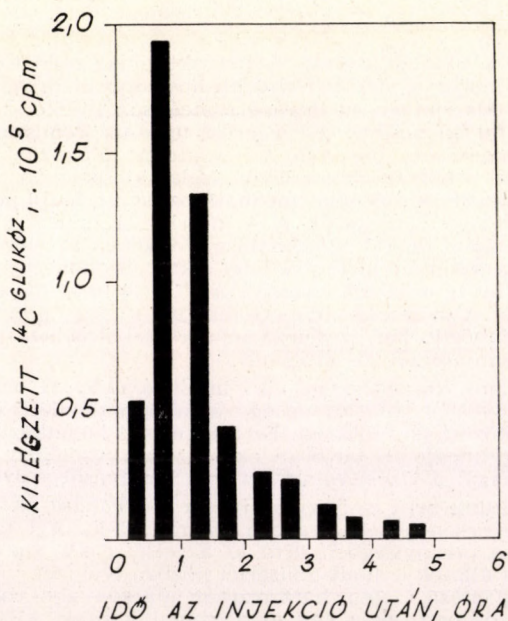
Az *intraperioneális* injekció után csak alig mérhető mennyiségű radioaktivitást lehetett kimutatni az egerek 24 óra alatt gyűjtött székletében. A parenterálisan bevitt AET tehát, a vizelettel ürített mennyiséghez képest, csak elhanyagolható mennyiségben ürül a széklettel.

Bizonyos mértékig meglepett bennünket, hogy *per os adás* esetén is aránytalanul kevés $^{14}\text{CAET}$ -t találtunk az egerek székletében. A 24 óra alatt ürített széklet radioaktivitása egyik kísérletünkben alig 1,5%-át, másik kísérletünkben is mindössze 7%-át tette ki az összesen bevitt radioaktivitásnak (3. táblázat). Előző közleményünkben ismertettük, hogy a szöveti eloszlás vizsgálata során a tápcsatorna bennéinek $^{14}\text{CAET}$ tartalma ugyanennyi idő alatt gyakorlatilag nullára csökkent. Ez azt jelenti, hogy a vegyület enterális bevitel esetén is szinte teljesen felszívódik, és ugyanúgy ürül, mintha parenterálisan juttattuk volna az állatok szervezetébe.

3. táblázat

$^{14}\text{CAET}$ mennyisége az egér székletében a vegyület perorális beadása után
(a beadott mennyiség %-ában)

Idő-intervallum a beadás után	1. sz. kísérlet (10 db egér)	2. sz. kísérlet (10 db egér)
0—60 perc	0,013	0,012
60—180 perc	0,333	0,93
3—24 óra	1,24	6,07
0—24 óra (összesen)	1,586	7,012



4. ábra: ^{14}C -Glukóz beadása után kilégzett $^{14}\text{CO}_2$ kiürülésének dinamikája.

Az irodalomban egyébként nem találtunk adatokat arra vonatkozóan, hogy más kísérleti állatok, vagy emberek székletében ki tudták-e mutatni az AET-t, illetve anyagcseretermékeit a vegyület enterális bevitele után. A kutatók általában vagy csak a vizelettel történő ürítést vizsgálták, vagy pedig az excretumokat egyesítették, és az összesen kiürített mennyiséget határozták meg.

3. A $^{14}\text{CAET}$ ürülése a kilégzett levegővel:

Végezetül kísérleteket végeztünk annak tisztázására, hogy az AET-vel bevitt radioaktív szén, vagy annak bizonyos hányadát ürítik-e az egerek a tüdön keresztül. Elvileg elképzelhető ugyanis, hogy metabolizmusa során az AET izotiuonium csoportjába épített radioaktív szén részben vagy egészben széndioxidá oxidálódik, és a kilégzett levegővel együtt távozik ugyanúgy, mint például a glukozban található szén. Ezért a kísérleti módszereknél ismertetett módon határoztuk meg az anyagcsereketrebe helyezett egerek kilégzett levegőjével ürülő radioaktivitást. Megállapítottuk, hogy a jelzett AET intraperitoneális injekcióját követő 24 óra alatt a kilégzett széndioxid nem tartalmaz mérhető mennyiségű radioaktív szén. Ugyanakkor, a ^{14}C -vel jelzett glukoz beadása után a párhuzamosan beállított kontroll kísérletben szépen követhető volt a radioaktív széndioxid kiürülésének dinamikája (4. ábra).

Ezek szerint az AET biztosan nem szenved olyan átalakulást az egér szervezetében, amely az izotiuonium csoport szénatomjának széndioxidá történő oxidációját eredményezné.

Egészeben véve tehát megállapíthatjuk, hogy az enterálisan és parenterálisan beadott AET egyaránt tökéletesen felszívódik az elsődleges depot-ból, és nagyrészt a vesén keresztül hagyja el a szervezetet, vagy eredeti formájában, vagy az állat szervezetében szenvedett átalakulások után. Utóbbi kérdésre vonatkozóan csak a vizelet alaposabb elemzése adhat érdemleges választ. Jelenleg folynak kísérleteink, amelyekben papírkromatográfias és rádiókromatográfias módszerekkel vizsgáljuk, hogy az AET milyen metabolitjának felel meg a kiürülő aktív termék. Hasonló vizsgálatoknak vetjük alá azoknak a szöveteknek a homogenátumát is, amelyekben az AET koncentrációjának alakulása döntő jelentőségű lehet a vegyület sugárvédő hatásának nagysága és időtartama szempontjából. Ezekről a kísérleteinkről későbbi közleményünkben fogunk beszámolni.

Az eredmények megbeszélése

Régóta ismeretes, hogy különféle vegyületek csökkentik a biológiai objektumok sugárérzékenységet. E vegyületek hatásmechanizmusára azonban még ma sincs általánosan elfogadható magyarázat (Bacq, 1965). Kétségtelen tény, hogy a besugárzás alatt jelen kell lenniök a szervezetben. Éppen ezért, a radioprotectiv vegyületek anyagcseréjének ismerete, elsősorban annak megállapítása, hogy hol és milyen formában található a szervezetben a sugárbehatás idején, amikor a protectiv hatás manifesztálódik, hozzájárulhat a hatásmechanizmus tisztázásához is.

Jelenlegi és előző két közleményünkben azokat az eredményeinket ismertettük, amelyek az egyik legjobb sugárvédő vegyület, az S₂-amino-aethylisothiouronium (AET) felszívódására, szöveti eloszlására és kiürülésére vonatkozóan kaptunk egérkísérletekben. Az AET metabolizmusával számos közlemény foglalkozott már a korábbi években is. E közlemények azonban távolról sem adnak teljes képet a vegyület felszívódásának, eloszlásának és kiürülésének dinamikájáról. Legtöbb kutató csak a beadás után, bizonyos időpontban vizsgálta a vegyület megoszlását a különböző szövetek között. Még ennek az időpontnak a megválasztása sem volt minden esetben szerencsés. Első közleményünk bevezetőjében már említettük, hogy Bradford és mtsai. (1961) az intraperitoneális injekciót követő 45. percben, Shapiro és mtsai. (1963) viszont az injekció utáni 20. percben határozták meg az

^{35}S —AET szöveti eloszlását. Ezen túlmenően, jelentős eltérések voltak az irodalomban közölt hasonló kísérletek között a használt állatfajban, a jelzett AET adagjában, a feldolgozás technikájában és a kísérleti eredmények kiértékelésének módjában is. Így egyáltalán nem meglepő, hogy a különböző irodalmi adatok nemegyszer ellentmondanak egymásnak.

Saját kísérleteinkben a molekula amidin csoportjába épített radioaktív szénatom kimutatása és koncentrációjának meghatározása alapján követtük a vegyület sorsát az állatok szervezetében. Vizsgáltuk, hogy a koncentráció hogyan változik a vérben, a különböző szervekben és szövetekben, valamint az excretumokban a beadást követő idő függvényében, és hogyan befolyásolja a koncentráció alakulását az enterális, illetve parenterális beviteli mód. A korábbi kísérletekben csaknem kivétel nélkül az AET szulfhidril csoportját jelezték radioaktív ^{35}S izotóppal. Így eredményeink összevetése az irodalmi adatokkal jól kiegészítheti a vegyület metabolizmusára vonatkozó ismereteinket. Ha ugyanis a különböző helyeken jelzett AET-vel egybevágó eredményeket kapunk, akkor nagy valószínűséggel kizárható, hogy a metabolizmus során a vegyület kisebb komponenseire esik szét, s az SH-csoportot hordozó molekularész másképpen viselkedik, mint a radioaktív szénnel jelzett amidin, illetve izotiuonium csoport.

Természetesen nem állíthatjuk azt, hogy kísérleti eredményeink az eredeti AET molekula (^{14}C —AET) felszívódását, elosztását és kiürülését jelentik. Ezért vezettünk be egy óvatos írásmódot az AET-ből származó radioaktív szén jelzésére: $^{14}\text{C}^{\text{AET}}$, amellyel azt akartuk kifejezni, hogy eredményeink csak ennek a szénatomnak a jelenlétét és koncentrációját tükrözik függetlenül attól, hogy az eredeti molekulában, vagy annak valamilyen fragmentumában található.

1. Az AET felszívódása

Különösen hiányos és nehezen összevethető irodalmi adatok állnak rendelkezésünkre az AET felszívódására vonatkozóan. Az enterálisan vagy parenterálisan adott AET megjelenését és koncentrációjának alakulását az állatok vérkeringésében úgyszólván nem is határozták meg. *Conte és Melville (1957)* eredményeiből, az eredeti közlés hiányában, csak annyi ismeretes számunkra *Andrews és Sneider (1958)* hivatkozása révén, hogy patkány vérplazmában az intraperitoneális injekciót követő 8—10. percben észleltek maximális AET-koncentrációt, és az intraarteriálisan adott AET koncentrációja exponenciálisan csökkent. Ezekkel az adatokkal jól egyeznek saját kísérleti eredményeink.

Egérplazmában a vegyület *intraperitoneális injekciója* utáni 5—15. perc között találtunk maximális $^{14}\text{C}^{\text{AET}}$ -koncentrációt, amikor a vérplazma egy-ségnyi térfogata a beadott ^{14}C -AET összmenyiségének 1,5—2,2⁰/₀-át tartalmazta. Ez 100—150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ AET-t jelent, tehát körülbelül felét annak, ami elméletileg várható a vegyület egyenletes eloszlása esetén. A 15. perctől kezdve a koncentráció exponenciálisan csökken egészen a beadást követő 4. óráig.

Az AET koncentrációjának alakulására vonatkozó adatok hiányában érdemes megemlíteni, hogy *Verley és mtsai. (1954)* szerint hasonlóan csökken egérvérben az ^{35}S aktivitása 150 mg/kg jelzett ciszteamin (MEA) intraperitoneális injekciója után 15 perc és 6 óra között.

Meglehetősen különböznek egymástól a keringésben lévő AET koncentrációjának azonos időpontban mért konkrét értékei is az irodalomban. *Shapiro és mtsai.* (1963) kísérletében normál egerek vérszéruma az intraperitoneálisan adott 140 mg/kg ^{35}S -AET-ből 4,3⁰/₀-ot, 280 mg/kg-ból pedig 6,8⁰/₀-ot tartalmazott milliliterenként az injekciót követő 20. percben. Ezek az értékek elég magasnak tűnnek. A nagyobbik dózis esetén például 1,4—1,7-szer magasabbak, mint ami egyenletes elosztás esetén várható. Kísérleteinkben azonos időpontban 280 mg/kg AET-ből 1,51—0,06⁰/₀-ot találtunk az egerplazmában, ami az átlagos szöveti koncentrációnak mindössze egyharmada. Inkább a mienkhez hasonló eredményeket kaptak egérkísérletben *Lauber és mtsai.* (1958) 75 mg/kg ^{35}S -ciszteamin intraperitoneális injekciója után. A vér ^{35}S aktivitása a beadást követő 15. percben körülbelül fele, a 30. percben még ennél is kisebb hányada volt a vegyület egyenletes eloszlása esetén elméletileg várható értéknek.

Az eltérő eredményekre nehéz magyarázatot találni. Aligha tétélezhető fel reálisan, hogy a szérum és plazma koncentrációja között több, mint négyszeres különbség lehetséges. Nem magyarázhatja az eltérést az AET molekula gyors szétesése és a radioaktív szénatomot, illetve kénatomot tartalmazó molekulafragmentumok eltérő viselkedése sem. *Shapiro és mtsai.* (1963) ugyanis elvégezték a szérumban lévő ^{35}S -AET kromatográfiás szétválasztását, és azt találták, hogy 55⁰/₀-a fehérjéhez kötött merkaptotilguanidin, 25⁰/₀-a pedig guanidoetanszulfinsav volt, és csak 20⁰/₀-a oxidálódott anorganikus szulfáttá. Ezek szerint az AET-vel bevitt kén- és szénatom 80⁰/₀-a a 20. percben még együtt van a molekulában.

Nagyjából hasonló a helyzet az enterálisan adott AET felszívódására vonatkozóan is. Kis állatokkal nem is végeztek ilyen kísérleteket. Két közlemény található az irodalomban, amely adatokat tartalmaz a radioaktív kén koncentrációváltozására kutyák vérében különböző idővel az ^{35}S -AET per orális beadása után. *Belokonszki és mtsai.* (1961) hólyagfisztulás kutyáknak adtak 6 mg/kg ^{35}S -AET-t, majd meghatározták a vér és vizelet aktivitását. Az állatok vérében 1 óra múlva az aktivitás 10—12⁰/₀-át, 3 óra múlva 20—29⁰/₀-át, 6 óra múlva pedig 17—20⁰/₀-át tudták kimutatni. Ezek az eredmények még akkor is elképesztően magasak, ha az egész vérmenyiség ^{35}S -tartalmát jelentik. A közleményben azonban nincs semmi utalás arra, hogy egyidejűleg meghatározták volna az állatok vértérfogatát. Így az irreális eredményeket minden bizonnyal methodikai hiba okozhatta. *Mihajlova* (1962) ugyancsak a vér radioaktivitásának változása alapján határozta meg a per os adott 30 mg/kg (4000 cpm/g) ^{35}S -AET felszívódását kutyában. A beadás után egy óra múlva a vér közepes relatív specifikus aktivitása 0,137 volt, amely a második és hatodik óra között 0,25—0,27-re emelkedett, de 24 óra múlva már egy nagyságrenddel alacsonyabb volt.

Saját vizsgálataink azt mutatták, hogy egér gyomor-béltraktusából még gyorsabban felszívódik az AET. Gyomorszondán át 560 mg/kg jelzett készítményt adtunk az állatoknak, és már 5 perc múlva mérhető aktivitást találtunk a vérben, illetve vérplazmában. Ezt követően a koncentráció gyorsan emelkedett a 10—60. perc közötti maximális értékig, majd fokozatosan, de jóval lassabban csökkent, mint intraperitoneális injekció után. A maximális koncentráció a beadott aktivitás 0,7—1,1⁰/₀-a között mozgott, ami ugyanúgy 100—150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ AET-nek felel meg, mint a kisebb adagban injiciált AET nagyobb arányú felszívódásakor. A teljes vér relatív specifikus aktivitása

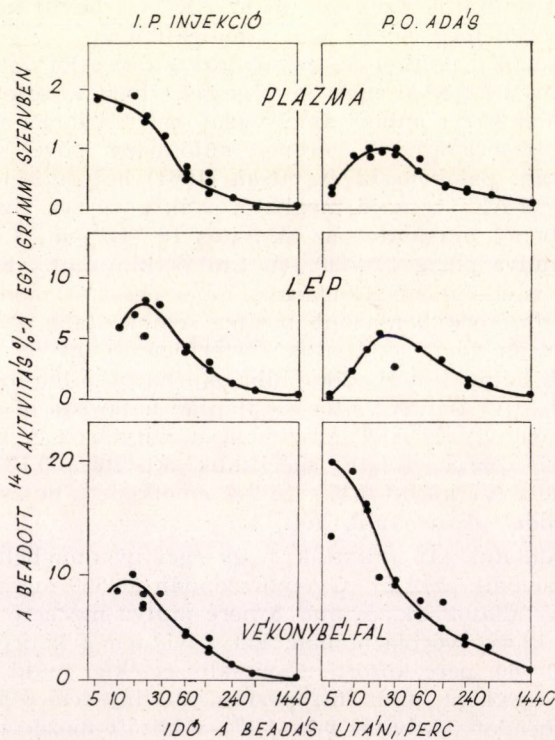
az első óra végén 0,15 volt, tehát csaknem pontosan azonos azzal, amit Mihajlova talált kutyában.

Kollmann és mtsai. (1963, 1964) kísérleteiben a normál és leukaemiás egerek vérszéruma a 30. percben 1,9⁰/₀-ot, illetve 1,7⁰/₀-ot tartalmazott milliliterenként a per os beadott 400 mg/kg ³⁵S-AET-ből. Ez a koncentráció közel másfélszer akkora, mint amit azonos időpontban mértünk.

Figyelemre méltó, hogy a ¹⁴CAET koncentrációját a vérsejtekben mindig alacsonyabbnak találtuk, mint a plazmában. Általában nem haladta meg annak 25–30⁰/₀-át. Ez talán magyarázatot szolgáltathat arra a korábbi észlelésünkre, hogy míg haemolysatumban az AET és származékai aequimolaris mennyiségű methaemoglobint képesek redukálni, addig erythrocytáknak ennek csak körülbelül egyharmadát (Sztanyik és mtsai., 1965). Felmerül a kérdés ezzel kapcsolatban, hogy nem marad-e az AET nagyobb hányada a szövetekben is extracellularisan, és ha igen, mi a jelentősége a vegyület toxicitása és sugárvédő hatása szempontjából.

2. Az AET koncentrációja a szervekben és szövetekben

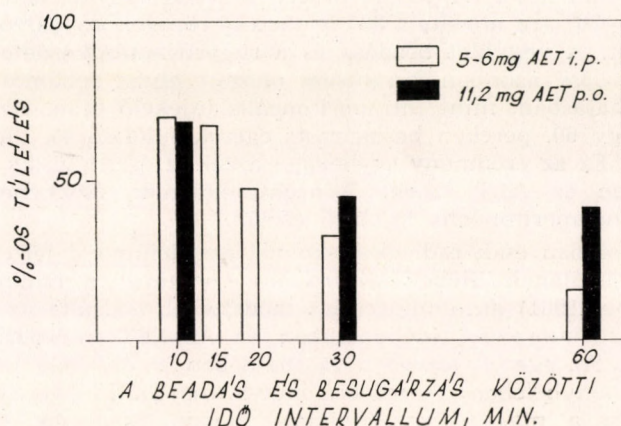
Említettük, hogy kísérleteinkben azokat a szerveket és szöveteket vizsgáltuk, amelyek sugárkárosodása — jelenlegi tudásunk szerint — döntő mértékben felelős az egész szervezet pusztulásáért, mint a vérképző szövet-



5. ábra: Intraperitoneálisan és per os adott ¹⁴CAET koncentrációjának változása az egér vérplazmájában, lépében és vékonybélfalában a beadástól számított idő függvényében.

tek és a tápcsatorna, vagy amelyek szerepet játszhatnak a vegyület anyagcseréjében, lebontásában, raktározásában, kiürülésében, például a máj és a vese, illetve farmakodinámiai hatásában. Így az agyszövetbe és izomba kerülő AET felelős lehet a toxicus mellékhatásokért, elsősorban a bradycardiáért, hypotoniáért, anoxiáért és görcsökért, míg a hereszövet AET koncentrációja meghatározhatja a genetikai sugárlaesiók elleni kémiai védekezés lehetőségét, a vázizomzat pedig mind a sugárvédő, mind a farmakodinámiai hatás szempontjából többé-kevésbé indifferens szövet.

Kísérleteinkben a $^{14}\text{C}^{\text{AET}}$ koncentrációjának időbeli változása az egér valamennyi szövetében bizonyos hasonlóságot mutatott. A beadást követő első időszakban a koncentráció meredeken emelkedik. Ezt követően rövidebb-hosszabb ideig ingadozik a maximális érték körül, majd a harmadik periódusban az idő logaritmusával fordított arányban csökken. Végül a negyedik, utolsó fázisban lassú és tartós koncentrációcsökkenés látható. Az egyes fázisok időtartama és a konkrét koncentrációértékek szövetről szö-



6. ábra: Különböző idővel a sugárbehatás kezdete előtt intraperitoneálisan, illetve perorálisan adott AET sugárvédő hatása.

vetre változnak a beadás módjától függően (5. ábra). Intraperitoneális injekció után a 10–30. perc között mértünk maximális koncentrációt a vizsgált szervek túlnyomó többségében. A következő időszakban a koncentráció olyan rohamosan csökkent, hogy az 50–60. percre a kialakult maximumok általában megfelelődték, a 4–5. órára pedig 1/10-ükre csökkentek. Ezzel szemben a per os adott AET maximális koncentrációja, a tápcsatorna falától eltekintve, csak a 15–60. perc között alakult ki, és legalább 60–120 percre volt szükség a maximális szint 50%-os csökkenéséhez. Ezek szerint, amennyiben a sugárvédő hatás egyáltalán függ a vegyület szöveti koncentrációjától, úgy a maximális hatás az intraperitoneális injekciót követő 10–30. perc közötti, vagy a per os adást követő 15–60. perc közötti időszakban várható.

Az AET szöveti koncentrációjának változása és a sugárvédő hatás alakulása közötti összefüggést kísérleti eredményeink teljes mértékben megerősítették (Sztanyik és Sántha, 1968). Intraperitoneálisan adott AET sugárvédő hatása szempontjából optimálisnak bizonyult az 5–15 perces

intervallum az injekció és a besugárzás kezdete között. Kísérleti feltételeink mellett a röntgensugárzás minimális abszolút letális dózisa 800 R, amelynek kiszolgáltatásához 60 cm-es focus-testközépv távolság és 35 R/min átlagos dózisteljesítmény mellett 20—25 percre van szükség. A sugárbehatás tehát éppen az injekciót követő 10 és 30. perc között éri a szöveteket, amikor maximális koncentrációban tartalmazzák a radioprotectív vegyületet. Ilyen körülmények között 280 mg/kg (1 mM/kg) AET-vel előkezelt egerek 65—70%-a túléli az egyébként 100%-ban halálos dózisu besugárzást. Ezzel szemben a sugárbehatás kezdete előtt 20, 30 és 60 perccel adott, ugyanolyan mennyiségű AET már csak 45, 35, illetve 15%-os túlélést biztosít (6. ábra).

A per os adott AET felszívódása lehetővé teszi, hogy a toxicitás fokozódásának veszélye nélkül is nagyobb mennyiségben adjuk a vegyületet, s így nagyjából azonos koncentrációt érünk el a szövetekben, mint intraperitoneális injekcióval. Sugárvédelmi kísérleteinkben azt találtuk, hogy 560 mg/kg (2 mM/kg) AET 10—15 perccel a besugárzás kezdete előtt adva, ugyancsak 65—70%-ra növelte a 800 R dózissal röntgenbesugárzott egerek 30 napos túlélését. A vegyület beadása és a sugárbehatás kezdete közötti intervallum növelése azonban korántsem okozott olyan rohamos csökkenést a sugárvédő hatásban, mint intraperitoneális injekció után. Az előkezelést követő 30. vagy 60. percben besugárzott egerek túlélése 45, illetve 40%-os volt (6. ábra). Ez az eredmény egybevágó azzal az észlelésünkkel, hogy per os adás esetén az AET szöveti koncentrációjának csökkenése kevésbé gyors, mint intraperitoneális injekció esetén.

Az irodalomban csak radioaktív kénnel és tríciummal jelzett AET szöveti koncentrációjának időbeli változására vonatkozóan található néhány adat. *Ruszanov* (1961) autoradiografiás módszerrel vizsgálta az egérszervek radioaktivitását különböző időpontokban az ^{35}S -AET intraperitoneális injekciója után. Az egerek szívében és tüdejében az injekció után azonnal, lépében és vékonybelében negyed óra múlva, májában és veséjében fél óra múlva észlelte a maximális aktivitást. *Maisin és mtsai.* (1963, 1965) ^3H -AET-vel végrehajtott hasonló kísérletsorozatában a vese, máj, lép és vékonybélfa a 10. percben maximálisan jelzett volt és az aktivitás 20 perc múlva már 60—80%-kal csökkent. A kezelés után 3 nappal csak a máj és vese tartalmazott radioaktivitást nyomokban. Per os adás esetén a gastro-intestinális tractus maximális mennyiségű jelzett vegyületet tartalmazott az első 30 percen belül. *Conte és Melville* (1957) szintén az intraperitoneális injekció utáni 20. percben talált maximális AET-koncentrációt patkányok nyirokcsomójában, májában, lépében és csontveléjében.

Az AET szöveti koncentrációjának nagymérvű időbeli változásához képest meglepőek *Verly és mtsai.* (1954) adatai arról, hogy 150 mg/kg ^{35}S -MEA intraperitoneális injekciója után 6 óra múlva magasabb volt az egerek májában mért radioaktivitás, 24 óra múlva pedig mindössze 30—35%-kal volt alacsonyabb, mint a beadás utáni 15. percben. A bélfa és pancreás aktivitása pedig az egész idő alatt gyakorlatilag egy szinten maradt. Csak a vese ^{35}S koncentrációjában találtak jelentősebb, körülbelül háromszoros csökkenést 24 óra alatt. *Lauber és mtsai* (1958) viszont azt találták, hogy 75 mg/kg ^{35}S -MEA intraperitoneális injekciója utáni 15. és 60. perc között a máj aktivitása 40%-kal, a lépé 45%-kal, a veséé pedig több, mint 50%-kal csökkent. *Titov és mtsa.* (1969) ugyanezen szervek radioaktivitását 150 mg/kg jelzett cisztamin intraperitoneális injekciója után

30 perccel már 15—20%-kal, a bélfalét pedig 30%-kal alacsonyabbnak találta, mint volt a 15. percben. *Mihajlova* (1962) patkányban határozta meg a szervek radioaktivitását 1 és 3 órával a 100 mg/kg ^{35}S -AET intraperitoneális injekcióját követően. A vesében ezen idő alatt csaknem harmadára, a lépben, májban, tüdőben, agyban és vázizomban pedig 45—60%-kal csökkent az ^{35}S koncentrációja.

Meglehetősen nagyok az ellentmondások az irodalmi adatok között abban a kérdésben, hogy az AET *felhalmozódik-e selectiven* valamely szövethelyezésben. *Bradford és mtsai.* (1957) szerint emlősökben legintenzívebben veszi fel a jelzett AET-t a csontvelő, lép, bélmucosa, vese, szív és máj. *Conte és Melville* (1957) 20 perccel a vegyület intraperitoneális injekciója után legnagyobb koncentrációban találta az ^{35}S -AET-t patkányok nyirokcsomóiban, májában, lépében és csontvelőjében, míg a lencse és gonadok AET-koncentrációja a legalacsonyabb volt. *O'Gara és mtsai.* (1959) szerint egérben a jelzett AET elsősorban a májban, vesében, vékonybélben, lépben, csontvelőben és az epiphysisporban koncentrálódik, míg az izom, bőr, agy és tumorszövet relatíve alacsonyabb koncentrációt tartalmaz. *Doherty* (1960) azt írja összefoglaló munkájában, hogy intraperitoneális és intrarteriális injekcióban, valamint per os adott AET egyaránt a májban, lépben, csontvelőben és intestinális mucosában halmozódik fel, kevesebb található az izomban, vérben és agyban. *Ruszanov és mtsai.* (1960, 1965) autoradiográfiás vizsgálatai szerint az ^{35}S -AET beadása után negyed órával leölt egér szerveinek aktivitása a következő sorrendben csökken: vékonybél, vese, szívizom, máj, lép és tüdő. A félóra és egy óra múlva leölt állatok szerveinek aktivitási sorrendje viszont: vese, máj, szívizom, vékonybél, lép és tüdő. *Mihajlova* (1962) kísérletében normál patkány szervei közül egy és három órával 100 mg/kg jelzett AET intraperitoneális injekciója után legtöbb ^{35}S -t tartalmazott a vese és csontvelő, kevesebbet a máj, lép és tüdő, legkevesebbet az izom- és agyszövet. *Shapiro és mtsai.* (1963) szerint nem befolyásolja lényegesen a szervek és szövetek relatív ^{35}S -AET koncentrációját a beadott mennyiség. Normál egérben 140 és 280 mg/kg jelzett AET intraperitoneális injekciója után 20 perccel legnagyobb a vese, máj, vékonybél és lép ^{35}S koncentrációja, alacsonyabb a csontvelő, here, gyomorfal és nyirokcsomóké, legalacsonyabb a carcass és agyszöveté. *Kollmann és mtsai.* (1963) 400 mg/kg jelzett AET per os adása után 30 perccel a következő aktivitási sorrendet állapították meg: kiugróan legmagasabb a gyomorfalé, majd nagyságrenddel alacsonyabb a máj, vese, lép, csontvelő, carcass és hereszöveté. *Pliess és Franke* (1963) 150 mg/kg ^{35}S -AET intraperitoneális injekciója után 1, 2, és 5 és 24 óra múlva leölt patkányok szerveinek ^{35}S -tartalmát autoradiogrammon határozta meg. Legmagasabb aktivitást találtak porc- és csontszövet matrixában, a vesetubulusokban, májban, mellékvesében és szívizomban. Alacsony volt a pancreas, lép, csontvelő és nyirokcsomók aktivitása. Ezzel szemben *Maisin és mtsai.* (1965) egérben ugyancsak autoradiográfiás módszerrel azt állapították meg, hogy az intraperitoneálisan injiciált ^3H -AET legmagasabb koncentrációban halmozódik fel a vesében, májban, szívben és gastrointestinalis traktusban, kevésbé a mellékherében, pancreasban, agyban, lépben, csontvelőben, nyirokcsomókban és tüdőben, legkevésbé a herében, illetve ováriumban, izom- és csontszövetben.

Az irodalmi adatok összehasonlításából nyilvánvalóan kiderül, hogy a szervek és szövetek relatív AET koncentrációját nemcsak a beadás módja

Szerv	Az AET			
	10 perc		20 perc	
	i. p.	p. o.	i. p.	p. o.
Plazma	118 ± 6	125 ± 13	105 ± 4	125 ± 13
Csontvelő*	1,39	1,82 ± 0,14	2,56	2,97 ± 0,07
Lép	442 ± 64	328 ± 43	461 ± 53	736 ± 161
Vékonybélfal	572 ± 69	2700 ± 433	498 ± 28	1300 ± 59
Máj	725 ± 60	931 ± 106	536 ± 43	631 ± 50
Vese	701 ± 122	1222 ± 227	670 ± 70	1156 ± 144
Here	376 ± 24	62 ± 17	342 ± 50	97 ± 21
Agy	—	41 ± 4	—	85 ± 10
Szívizom	—	312 ± 25	—	451 ± 34
Vázizom	—	143 ± 20	—	367 ± 20

* Egy pár femurból kimosható csontvelőben.

befolyásolhatja, hanem jelentős mértékben függ a beadás után eltelt időtől is. Éppen ezért saját kísérleti eredményeinkből táblázatot állítottunk össze, amelyen a szövetek ¹⁴C-AET koncentrációját tüntetik fel különböző idővel a jelzett vegyület intraperitoneális injekciója és per os adása után (4. táblázat). Ebből az összeállításból az derül ki, hogy 20 perccel a vegyület intraperitoneális injekcióját követően, tehát a maximális sugárvédő hatás manifesztálódása idején legnagyobb aktivitása van a vese, a máj, vékonybél és lépszövetnek. Per os adás után 30 perccel csak az említett szervek egymáshoz viszonyított sorrendje változik.

Mint érdekességet említjük meg anélkül, hogy túlságosan messzemenő következtetéseket akarnánk levonni belőle, hogy az AET sugárvédő hatásának alakulása intraperitoneális és per os adás után egyaránt meglepő párhuzamot mutat a máj ¹⁴C^{AET} koncentrációjának változásával. Ilyen szoros párhuzam sem a lép, sem a vékonybél esetében nem fedezhető fel (5. táblázat). Lehetséges, hogy azok az anyagcserefolyamatok, amelyeket a vegyület jelenléte a májban befolyásol, vagy amelyeknek maga a vegyület megy keresztül, alapvető jelentőségűek a sugárvédő hatás érvényesülésében.

A csontvelő AET-koncentrációjára vonatkozó, rendkívül ellentmondó adatok okát minden bizonnyal a methodikai nehézségekben kell keresnünk. A csontvelő kimosása a femurból semmiképpen sem tekinthető exact, kvantitatív módszernek. Másrészt arra sincsenek megbízható adataink, hogy az egér aktív csontvelő-állományának hányad része található a femurban.

AET koncentrációja a szövetekben különböző idővel a beadás után

koncentrációja, $\mu\text{g/g}$ szerv					
30 perc		60 perc		120 perc	
i. p.	p. o.	i. p.	p. o.	i. p.	p. o.
62±10	129±17	46±3	107±12	24±3	57±7
3,17	3,78±0,62	2,42	3,64±0,42	1,87	2,97±0,38
556±50	343±55	272±17	594±63	214±20	466±112
559±60	1260±136	241±18	1000±91	173±18	935±130
589±78	698±72	270±20	582±66	173±11	347±64
772±178	888±144	271±8	735±105	211±21	500±95
293±36	153±38	184±84	190±18	74±9	136±14
—	86±14	—	122±18	—	67±7
—	444±44	—	588±77	—	428±69
—	367±60	—	571±66	—	417±36

A szakirodalom egybehangzó véleménye szerint, valamennyi szerv között a gonadokban és az agyszövetben található a legkevesebb AET. Koncentrációja a beadást követő első órában nagyságrenddel alacsonyabb, mint a többi szervben. Talán ennek tulajdonítható az a jól ismert tény, hogy a radioprotectorok sokkal kevésbé befolyásolják az emlősök genetikai sugárkárosodásait és központi idegrendszeri szimptomáit, mint az egyéb somaticus laesiokat.

Figyelemre méltó az a jelentős különbség is, amely a gastrointestinalis tractus ^{14}C AET koncentrációjában mutatkozott a vegyület intraperitoneális injekciója és per os adása esetén. Ez a 2—5-szörös koncentrációbeli különbség nem tükröződik a sugárvédő hatásban, feltehetően azért, mert az adott dózistartományban nem annyira a gastrointestinalis tractus, mint inkább a haemopoeticus szövetek sugárlesiója határozza meg az állatok túlélését. A tápcsatorna szerepe csak a magasabb dózistartományokban, vagy sűrűn ionizáló sugárzástípusokkal, pl. neutronokkal végrehajtott besugárzás esetén válik döntővé (Sztanyik, 1967). Ezért következő kísérleti terveink között szerepel az intraperitoneálisan és enterálisan adott AET sugárvédő hatásának összehasonlítása ilyen körülmények között.

Az AET-nek az egyes szerveken belüli differenciált eloszlására vonatkozóan kevés megbízható információval rendelkezünk. Normál egérszervek autoradiográfiás vizsgálata során O'Gara és mtsai. (1959) megállapították, hogy az intraperitoneálisan adott ^{35}S -AET a vesében a cortex és medulla határán, valamint a tubulusokban, a vékonybél serosájában és mucosájá-

800 R dózissal röntgenbesugárzott egerek 30 napos túlélése különböző idővel a sugárbehatás kezdete előtt adott AET hatására és normál egérszervek $^{14}\text{CAET}$ koncentrációja a besugárzás idején

Idő az AET beadása után, perc	280 mg/kg AET intraperitoneális injekciója esetén		560 mg/kg AET per os beadása esetén	
	túlélés, %	az AET koncentrációja, $\mu\text{g/g}$ szerv	túlélés, %	az AET koncentrációja, $\mu\text{g/g}$ szerv
		m á j		
10	69	725 ± 60—589 ± 78	68	931 ± 106—698 ± 72
20	47	536 ± 43—589 ± 78	—	—
30	33	589 ± 78—270 ± 20	43	631 ± 50—582 ± 66
60	15	270 ± 20—173 ± 11	40	582 ± 66—347 ± 64
		l é p		
10	69	442 ± 64—556 ± 50	68	328 ± 43—343 ± 55
20	47	461 ± 53—556 ± 50	—	—
30	33	556 ± 50—272 ± 17	43	343 ± 55—594 ± 63
60	15	272 ± 17—214 ± 20	40	594 ± 63—466 ± 112
		v é k o n y b é l f a l		
10	69	572 ± 69—559 ± 60	68	2700 ± 433—1260 ± 136
20	47	498 ± 28—559 ± 60	—	—
30	33	559 ± 60—241 ± 18	43	1260 ± 136—1000 ± 91
60	15	241 ± 18—173 ± 18	40	1000 ± 91—935 ± 130

ban, illetve a lép vöröspulpájában koncentrálnak. Ezzel szemben *Belokonszki és mtsai.* (1961) szerint az egérszéban legtöbb ^{35}S -AET-t accumulál a kéregállomány, kevesebbet a velőállomány és legkevesebbet a glomerulusok. A lép vörös pulpája és folliculusai között sem észleltek különbséget. A bélállomány hámsajtjeinek aktivizálása a cryptáktól a bolyhok csúcsa felé haladva csökkent. *Maisin és mtsai.* (1965) a vese kéreg és velőállományának fejlődésében nem észleltek különbséget a ^3H -AET intraperitoneális injekcióját követő első 30 percen belül. Később a medulla jelzettsége határozottan nagyobb fokú volt, mint a kéregállományé. A májban több radioaktivitást tartalmaztak a parenchymasejtek és vérerek, mint az epevezetékek. A tápcsatornán belül erősebben jelölődött a gyomor és vékonybél mucosája, mint a vastagbélé, de a nyálkahártya sejtek teljesen azonos mértékben vettek fel tríciumot a cryptákban és a bolyhokban.

142,5 mg/kg jelzett AET intracelluláris megoszlása 45 perccel az intraperitoneális injekció után, cpm/ μ g N

(Bradford és mtsai., 1961)

Sejtfrakció	Egér		Patkány	
	máj	máj	máj	lép
	¹⁴ C—MEG	³⁵ S—MEG	³⁵ S—MEG	³⁵ S—MEG
Nucleus	1,6	8,9	16,3	6,0
Mitochondrium	1,5	7,9	18,8	7,6
Microsoma	0,85	2,9	6,7	8,1
Particulákhoz kötött, összesen	3,95	19,7	41,8	21,7
Solubilis	4,9	15,7	16,8	5,7

Az ismertett adatok annyira ellentmondanak egymásnak, meg sem lehet kockáztatni valamiféle következtetést levonni belőlük.

Valamivel kedvezőbb a helyzet az AET intracelluláris megoszlását illetően, bár nem hagyható figyelmen kívül, hogy a vegyület kitűnő oldékonysága vízben és alkoholban veszteséget eredményezhet a fixálás során, amit lehetetlen quantitative felbecsülni. Így a histoautoradiogramok nem annyira a bevitt AET, mint inkább a makromolekulákhoz kötött és vízben oldhatatlan hányad distribúciójáról és localisációjáról adnak felvilágosítást. Márpedig ennek a hányadnak a szerepe a vegyület sugárvédő hatása szempontjából ma még tisztázatlan.

Bradford és mtsai (1961) egérben és patkányban vizsgálták az ³⁵S-AET-t intracelluláris elosztását 45 perccel a vegyület intraperitoneális injekciója után. A leölt állatok máját és lépét homogenisálták, majd a subcellularis frakciókat centrifugálással különítették el egymástól. Eredményeikből állítottuk össze a következő táblázatot (6. táblázat). Látható, hogy egérmájban a nucleus és mitochondriumok több AET-t kötnek, mint a microsoma frakció. A szénnel és kénnel jelzett készítmények megoszlása a particulák és a solubilis frakció között nagyjából egyforma. Ezzel szemben jóval kisebb arányban található a vegyület a patkány máj és lép solubilis frakciójában, és különösen nagyarányú kötődés mutatkozik a lép microsomáihoz.

Histoautoradiografiás módszerrel vizsgálták a ³H-AET intracellularis elosztását egér májában Maisin és mtsai. (1965). A májsejtek nucleusa és cytoplasmája azonos mértékben jelölődött. Az aktivitás nagyjából egyenletesen oszlott el az egész nucleusból, mindössze a membránhoz közel észleltek mérsékelt felhalmozódást. Csak a membrán jelölődött az erythrocytáknál is. Ugyancsak elektronmikroszkópos autoradiográfiával határozták meg Masurovsky és mtsai. (1965) a jelzett AET intracelluláris elosztását patkány hátsó kötegi ganglionsejtjeiben in vitro. Az ³⁵S-AET-t 3 mM

koncentrációban adták a sejt kultúrához, majd az autoradiogrammon meghatározták a szemcseszámot. A nucleolus, a nucleus matrixa és membránja egyaránt jelölődött. A cytoplasmán belül a Golgi-apparátus, a mitochondriumok és endoplazma-reticulum felett, valamint a plasmamembrán közelében volt legmagasabb szemcseszám.

Sajnálatos módon csak alig néhány kutató foglalkozott eddig azzal a kérdéssel, hogy az enterálisan vagy parenterálisan adott AET milyen kémiai formában található a különböző szövetekben és szövetekben. *Shapiro és mtsai.* (1962, 1963) végeztek ilyen vizsgálatokat ^{35}S -AET intraperitoneális injekciója után 20 perc múlva és per os adása után 30 perc múlva leölt egerek szervhomogenátumában. Megállapították, hogy mindkét esetben a fehérjéhez kötött 2-merkaptotilguanidin (MEG) képezi a legnagyobb frakciót a serumban is és a szövetekben is. A bisz(2-guanidoetil)-diszulfid (GED) és a különböző mértékben oxidálódott többi származék kisebb mennyiségben fordul elő. Kivételt képez az anorganikus szulfát, amely a szövetekkel ellentétben a serumban jelentős mennyiségig emelkedik. Az AET, illetve MEG valamennyi oxidációs termékét csak a máj és vese homogenátumában tudták kimutatni. Feltűnő, hogy per os adás után a gyomorfal sok szabad MEG-et tartalmaz, ami egyébként csak az excrementumokban található.

Eléggé ellentmondó adatokat publikált nemrégiben *Taraszenko* (1969). Subcutan injekcióban ^{35}S -AET-t, illetve ^{14}C -AET-t adott egereknek, majd 5—120 perc múlva leölte az állatokat és szerveik homogenátumában meghatározta a különböző AET-származékokat. Kizárólag AET-t és 2-aminotiazolint (2-AT) talált. MEG, GED és egyéb termékek még nyomokban sem fordultak elő.

4. Az AET excretiója

Az anyagcseretulajdonságok közül talán a kiürülés sebessége az, amelyből legjobban következtethetünk a vegyület accumulatiojára, s a kiürült anyagcseretermékek identifikálása elősegítheti az egész anyagcsere-folyamat finomabb részleteinek tisztázását.

Az AET excretiójára vonatkozó saját kísérleti eredményeinket jelenlegi közleményünkben ismertettük. Megállapítottuk, hogy intraperitoneális injekció után a ^{14}C AET percekben belül megjelenik az egér vizeletében. Az első félóra alatt a beadott aktivitás 10—20%-a, 6—8 óra alatt pedig közel fele kiválasztódik. Per os adás esetén csak az ürülés sebessége kisebb a kezdeti időszakban, de a 6—8 óra alatt összesen kiürített mennyiség nem különbözik szignifikánsan. A székletben még per os adás után is csak a bevitt mennyiség 1—7%-át tudtuk kimutatni 24 óra alatt, a kilégtett levegőben pedig egyáltalán nem találtunk AET-ből származó radioaktív szén. Megjegyezzük, hogy *Salvador és mtsai.* (1957) egérkísérletben megállapították, hogy a radioprotektív adagban injiciált ^{35}S -MEA többsége ugyan-csak a vizelettel ürült ki, s csak mindössze 7% volt a székletben.

Egyébként az AET excretiójára vonatkozó irodalmi adatok is elég jól egyeznek a mi eredményeinkkel. *Shapiro és mtsai.* (1962, 1963, 1964), 280 mg/kg jelzett AET intraperitoneális injekciója után 20 perccel a beadott radioaktivitás 6,6%-át, 400 mg/kg AET per os adása után pedig 11,6%-át találták meg az egerek egyesített excretumában. Tumoros és leukaemiás egerek AET-excretiója nagyságrenddel alacsonyabb volt, mint a normál

állatoké, amit renális blokknak tulajdonítottak. *Maisin és Doherty* (1960) szerint a jelzett AET nagyrésze 3 óra alatt eliminálódik az emlős szervezetből, de kis hányada még 3 nap múlva is kimutatható. *Belokonszki és mtsai.* (1961) hólyagfisztulás kutyák vizeletében a per os adott AET 1,1—4,8%-át találták meg az első és 3,2—19,7%-át a második órában. A továbbiakban az excretió fokozatosan csökkent, s a 6. órában gyűjtött vizelet mindössze 1—4%-ot tartalmazott a beadott ^{35}S -ből. A per os adott ^{35}S -AET 8%-a körüli mennyiséget talált *Mihajlova* (1962) is a hólyagfisztulás kutyák vizeletében a beadást követő 2. és 3. órában, az első 6 óra alatt pedig összesen 25—35% ürült ki. *Prickett és Smith* (1958) szerint 1 mg ^{35}S -AET kiürülési félideje emberben 12—16 óra.

Az egér vizeletében ürülő anyagcseretermékek minőségét *Shapiro és mtsai.* (1962, 1963) vizsgálták. Megállapították, hogy az AET intraperitoneális injekciója és per os adása után a megjelenő anyagcseretermékek többségét szabad és fehérjéhez kötött MEG és GED, illetve kisebb arányban taurocyamin képezi. Anorganikus szulfát formájában ürülő ^{35}S -t nem találtak a vizeletben. Ezzel szemben *Prickett és Smith* (1958) emberi vizeletben szabad AET-t vagy MEG-et nem tudtak kimutatni, és a kiürülő radioaktivitás 20%-a szulfátban volt. Az ellentmondó eredmények valószínűleg azzal magyarázhatók, hogy utóbbi esetben hosszú időn át gyűjtött vizeletben végezték a meghatározást, ami lehetővé tette, hogy az oxidált termékek aránya megemelkedjék. Ugyanez a helyzet a ciszteamin és cisztamin esetében is. *Verly és Koch* (1954) szerint mindkét vegyület megbízhatóan identifikálható anyagcsereterméke egér, patkány, nyúl, kutya és emberi vizeletben a taurin és a szulfát. Ezek aránya az eredeti vegyülethez képest gyorsan nő a beadás után eltelt idő függvényében. Igaz, hogy *Mundy és mtsai.* (1961) viszont azt találták, hogy az intravénásan injiciált ciszteamin többsége változás nélkül jelenik meg a nyúl és kutya vizeletében, és csak kisebb része, kb. egyhatoda oxidálódik a megfelelő diszulfiddá hat óra alatt.

Ezek szerint a vizelet alaposabb elemzése és a megjelenő anyagcseretermékek koncentrációjának meghatározása az AET beadása után eltelt idő függvényében ezideig nem vezetett egyértelmű eredményre. Így indokoltnak látszik további kísérletekben foglalkozni a probléma vizsgálatával.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egérkísérletekben, ^{14}C izotóppal jelzett készítmény segítségével vizsgálták a sugárvédő hatású S,2-aminoethyl-isothiouronium (AET) anyagcseréjét enterális és parenterális beviteli mód esetén.

Megállapították, hogy *intraperitoneális injekció* után a vegyület igen gyorsan felszívódik a hasüregből, és úgyszólván azonnal bekerül a keringésbe. Koncentrációja már 5 percen belül eléri a maximális szintet a vérben. Ugyanez csak a 10—30. perc között következik be a szövetekben. Hasonló gyorsasággal megy végbe a koncentráció csökkenése, olyannyira, hogy a maximális értékek további 30—40 perc alatt megfelelőnek.

Valamivel lassúbb a per os adott AET felszívódása a tápcsatornából. Maximális koncentrációja a vérben a 10—30. perc között, a szövetekben pedig a 15—60. perc között alakul ki. Ennek megfelelően lassabban megy végbe a koncentráció csökkenése is. Általában 60—120 percre, némely szövet esetében még ennél is hosszabb időre van szükség ahhoz, hogy a kialakult maximális szint a felére csökkenjen. Mivel per os adás után a vegyület kisebb hányada jelenik meg egyszerre a keringésben és a szövetekben, mint intraperitoneális injekció után, az állatok nagyobb mennyiségben tolerálják az AET-t enterálisan, mint parenterá-

lisan. Ugyanakkor a per os adott vegyület koncentrációjának lassúbb csökkenése tartósabb sugárvédő hatást eredményez.

Az AET túlnyomó többsége intraperitoneális injekció és per os adás után egyaránt a vizelettel ürül, és mindössze néhány százaléka található a székletben. Az AET-vel bevitt radioaktív szén egyáltalán nem oxidálódik széndioxidá.

Az eredmények nyilvánvalóan igazolják, hogy összefüggés van az AET anyagcseretulajdonságai és toxicitása, illetve sugárvédő hatása között. Viszont nem tudták megerősíteni azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint a vegyület selective felhalmozódik bizonyos radiosensibilis szövetekben. A kísérleti eredmények és irodalmi adatok összevetése azonban hozzájárult az AET-anyagcsere több, vitatott kérdésének a tisztázásához, míg más kérdések megválaszolása további kísérleteket és alaposabb elemzést kíván.

I R O D A L O M

1. *Andrews, R., Sneider, S. E.*: Amer. J. Roentgenol., 81:485, 1959. — 2. *Bacq, Z. M.*: Chemical Protection against Ionizing Radiation. Charles C. T. Publ., Springfield — 1965. 180—253. o. — 3. *Belokonszki, I. S., Ruszanov, A. M., Novoszkelova, G. S., Scserbany, E. J.*: Voproszi Ragyiobiol., 4:386, 1961. — 4. *Bradford, R. H., Shapiro, R., Doherty, D. G.*: Feder. Proc., 16:157, 1957 — 5. *Bradford, R. H., Shapiro R., Doherty, D. G.*: Int. J. Radiat. Biol., 3:595, 1961. — 6. *Conte, F. P., Melville, G. S.*: U. S. A. F. School of Aviation Medicine Report, No. 57—122, 1957. — 7. *Doherty, D. G.*: Chemical protection to mammals against ionizing radiation. In „Radiation Protection and Recovery” ed. by A. Hollaender. Pergamon Press, Oxford — 1960. 45—86. o. — 8. *Kollmann, G., Shapiro, B., Schwartz, E. E.*: Radiat. Res., 20:17, 1963. — 9. *Kollmann, G., Shapiro, B., Schwartz, E. E.*: Cancer Res., 24—120, 1964. — 10. *Lauber, K., Zuppinger, A., Aebi, H.*: UN 2nd Int. Conf. Peaceful Uses of AE, Geneva, 25:97, 1958. — 11. *Maisin, J. R., Doherty, D. G.*: Feder. Proc., 19:356, 1960. — 12. *Maisin, J. R., Doherty, D. G.*: Feder. Proc., 19:564, 1960. — 13. *Maisin, J. R., Leonard, A.*: C. R. Soc. Biol., 157:203, 1963. — 14. *Maisin, J. R., Leonard, A.*: C. R. Soc. Biol. 157:671, 1963. — 15. *Maisin, J. R., Leonard, A., Hugon, J.*: J. Natl. Cancer Inst., 35:103, 1965. — 16. *Masurovsky, E. B., Bunge, R. P.*: Radiat. Res., 25:216, 1965. — 17. *Mihajlova, E. G.*: Trudi VMOLA, 141:109, 1962. — 18. *Mozssuhin, A. S., Racsinszkij, F. Ju.*: Himicseszkaja Profilaktika Ragyiacionnih Porazsenyij. Atomizdat, Moszkva — 1964. 150—180. o. — 19. *Mundy, R. L., Heiffer, M. H., Leight, H. V.*: Radiat. Res., 14:421, 1961. — 20. *O’Gara, R. W., Hollcroft, J., Kelly, M. G.*: Feder. Proc. 18:429, 1959. — 21. *Pliess, G., Franke, H.*: Strahlentherapie, Sonderb. 52/4:295, 1963. — 22. *Prickett, C. S., Smith, P. K.*: Feder. Proc., 17:403, 1958. — 23. *Prohorova, M. I., Tupikova, Z. N.*: Metodi Opregyelenyija Ragyioaktyivnovo Ugleroda (C¹⁴). Atomizdat, Moszkva — 1959. — 24. *Rousanov, A. M.*: In „Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Injury”. WHO, Geneva — 1961. 347—359. o. — 25. *Ruszanov, A. M., Novoszkelova, G. S., Scserbany, E. I.*: Voproszi ragyiobiol. i klin. ragyiol., 5:158, 1965. — 26. *Salvador, R. A., Davison, C., Smith, P. K.*: J. Pharmacol. exp. Ther. 121:258, 1957. — 27. *Schwartz, E. E., Shapiro, B., Kollmann, G.*: Ann. N. Y. Acad. Sci., 114:614, 1964. — 28. *Shapiro, B., Kollmann, G., Schwartz, E. E.*: Radiat. Res., 19:230, 1963. — 29. *Shapiro, B., Schwartz, E. E., Kollmann, G.*: 2nd Int. Congr. Radiat. Res. Harrogate — 1962. Abstract of Papers, 44. o. — 30. *Shapiro, B., Schwartz, E. E., Kollmann, G.*: U. S. A. F. School of Aerospace Medicine, Brooks AF Base, Texas. SAM—TDR—62—68, 1962. — 31. *Shapiro, B., Schwartz, E. E., Kollmann, G.*: Radiat. Res., 18:17, 1963. — 32. *Shapiro, B., Schwartz, E. E., Kollmann, G.*: Cancer Res., 23:223, 1963. — 33. *Smith, P. K.*: Blood, 16:1342, 1960. — 34. *Sztanyik, B. L.*: Adatok az AET és szerkezeti rokon vegyületek sugárvédő hatásához. Kandidátusi értekezés. Budapest, — 1965. — 35. *Sztanyik, L.*: Adatok az atomreaktor kevert neutron—gamma-sugárzásának biológiai hatásáról. Az OSSKI tíz éve. Medicina — 1967. 92—104. o. — 36. *Sztanyik, L.*: Az AET hatásmechanizmusának vizsgálata. Ea. a Magyar Farmakológiai Társaság Biokémiai—farmakológiai Sectiójának 1. tudományos ülésén. Budapest — 1969. — 37. *Sztanyik L., Mándi, E.*: Honvéderos, 20:302, 1968. — 38. *Sztanyik, L., Mándi, E.*: Honvéderos, 21:41, 1969. — 39. *Sztanyik, L., Mándi, E., Nádor, K., Varga, E.*: Az AET metabolizmusának vizsgálata ¹⁴C—AET-vel. Ea. az OSSKI fennállásának 10 éves jubileuma alkalmából rendezett tudományos ülésszakon. Budapest — 1967. — 40.

Sztanyik, L., Sántha, A.: Honvédorvos, 20:348, 1968. — 41. *Sztanyik, L., Sántha, A., Mándi, E.*: Az AET anyagcseréjének vizsgálata jelzett vegyülettel. Ea. a Magyar Biofizikai Társaság V. Vándorgyűlésén. Szeged — 1969. 42. *Sztanyik, L., Várterész, V., Döklen, A., Nádor, K.*: Progr. biochem. Pharmacol., 1:515, 1965. — 43. *Tarasenko, A. G.*: Radiobiologija. Inform. Bžull., 12:77, 1969. — 44. *Titov, A. V., Mordukhovich, V. V.*: Radiobiologija, 9:574, 1969. — 45. *Verly, W. G., Gregoire, S., Rayet, P., Urbain, M. F.*: Biochem. J., 58:660, 1954. — 46. *Verly, W. G., Koch, G.*: Biochem. J., 58:663, 1954.

Л. Станик, кандидат медицинских наук—Э. Манди:

ОБМЕН АЭТ

С помощью препарата, меченного изотопом ^{14}C , авторы исследовали, как происходит обмен радиозащитного соединения АЭТ у мышей, при энтеральном и парентеральном введении соединения.

Установили, что после внутрибрюшинного введения, соединение скоро всасывается из брюшинной полости и почти немедленно появляется в обращении. Уже через 5 минут концентрация АЭТ в крови достигает максимального уровня. Такая концентрация в тканях достигнута только через 10—30 минут. Скоро происходит и понижение концентрации так, что по истечении дальнейших 30—40 минут, максимальные значения уменьшаются до половины. При пероральной подаче, всасывание АЭТ из желудочно-кишечного тракта несколько медленнее. Максимальная концентрация его в крови наблюдается через 10—30 минут, а в тканях — через 15—60 минут. Согласно этому медленнее происходит и понижение концентрации. Для того, чтобы максимальный уровень уменьшилось до половины, требуется 60—120 минут или, в отношении некоторых тканей, даже более длительный срок. Ввиду того, что при пероральной подаче меньшая часть соединения попадает разом в обращение, чем при внутрибрюшинном введении, животные в большем количестве выносят АЭТ энтерально, чем парентерально. Медленнее понижение концентрации перорально введенного соединения обеспечивает и более длительный противолучевый эффект.

Подавляющее большинство АЭТ — хоть при пероральном введении, хоть при внутрибрюшинном — выделяется с мочой, и всего несколько процентов его выделяется со стулом. Радиоактивный уголь, введенный вместе с АЭТ, вовсе не окисляется двуокисью.

Результаты очевидно свидетельствуют о зависимости свойства обмена и токсичности АЭТ и его противолучевого эффекта, но не утверждают литературные данные, по которым соединение избирательно накапливается в некоторых чувствительных к радиации тканях. Всетаки сопоставление экспериментальных и литературных данных способствовало выяснению некоторых спорных вопросов обмена АЭТ, пока остальные вопросы требуют дальнейших опытов и углубленного анализа.

Dr. L. Sztanyik, Kandidat der Medizinischen Wissenschaften, Frau E. Mándi:

METABOLISMUS DES AET. MITT. 3.: EXKRETION DES ^{14}C -AET AUS DEM ORGANISMUS DER MÄUSE NACH INTRAPERITONEALER UND PERORALER VERABREICHUNG

Verfasser haben in Mäuseversuchen, mittels ^{14}C -markierten Präparates und nach enteraler sowie parenteraler Verabreichung, den Metabolismus des radioprotektiven S,2-Aminoäthylisothiuroniums (AET) untersucht. Es liess sich feststellen, dass diese Verbindung nach einer intraperitonealer Injektion sehr schnell resorbiert wurde und sozusagen gleich in den Kreislauf gelang. Bereits binnen 5 Minuten wird eine maximale Blutkonzentration erreicht, jedoch wird eine maximale Gewebekonzentration nur nach 10—30 Minuten erzielt. Die Abnahme der Konzentration läuft mit einer gleichmässigen Geschwindigkeit ab, weshalb sich die maximalen Werte binnen weiteren 30—40 Minuten halbieren. Nach

einer peroralen Gabe erweist sich die Resorption des AET aus dem Magen-Darmtrakt als wesentlichträglicher. In diesem Fall bildet sich die maximale Konzentration im Blut innerhalb von 10—30 Minuten, in den Geweben dagegen von 15—60 Minuten aus. Dementsprechend läuft auch die Konzentrationsverminderung langsamer ab. Um einen Halbwert des ausgebildeten maximalen Spiegels zu erzielen sind im allgemeinen 60—120 Minuten, in einigen Geweben sogar eine längere Zeit erforderlich. Da es im Vergleich zu einer intraperitonealen Injektion, ein geringer Anteil der per os verabreichten Verbindung auf einmal zum Kreislauf und zu den Geweben gelangt, ertragen die Tiere höhere AET-Mengen nach enteraler als nach parenteraler Verabreichung. Dank dieser langsameren Abnahme der Konzentration des Präparates nach einer peroralen Einführung kommt man zu einer mehr anhaltenden radioprotektiven Wirkung.

Nach einer intraperitonealen Injektion, bzw. nach peroraler Verabreichung wird ein überwiegender Anteil des AET gleichermassen im Urin ausgeschieden, nur noch etliche Prozente sind in den Fäzes nachzuweisen. Die radioaktive Kohle, die mit dem AET gegeben wird, oxydiert sich keineswegs zum Kohlendioxyd.

Aus den Ergebnissen der Experimente geht offensichtlich hervor, dass es zwischen den metabolischen Eigenschaften und Toxizität, bzw. dem radioprotektiven Effekt des AET eine enge Korrelation besteht. Den Verfassern gelang es aber nicht diejenigen Angaben der einschlägigen Literatur zu unterstützen, wonach sich diese Verbindung in gewissen radiosensiblen Geweben selektiv speichern sollte. Aus dem Vergleich dieser Versuchsergebnisse zu Schriftumsdaten entstand dennoch die Klärung mehrerer bestrittener Fragen im Zusammenhang mit dem Metabolismus des AET, während die Beantwortung anderer Probleme weiterer Versuche und einer gündlichen Analyse bedarf.

Dr. Bánhalmi Zoltán gyógyszerész-alezredes, **Benkő György** gyógyszerész-százados és **Csoma Béla** gyógyszerész-főhadnagy

A gyógyszerek műanyag csomagolása, különös tekintettel a tábori körülményekre

Bevezetés

A gyógyszerkészítmények csomagolása területén is egyre jobban érvényesül a modern szemlélet, és a csomagolás korszerű, új anyagokba történik. Az elmúlt időben mind újabb műanyagok jelentek meg, és ezeket igyekeznek felhasználni a gyógyszerek csomagolására is. Mielőtt ezekre rátérnénk, szükségesnek tartjuk egészségügyi szempontból röviden összefoglalni a csomagolás jelentőségét.

A gyógyszerek csomagolási követelményeit a következőkben határozzuk meg:

- a gyógyszer felhasználásáig megfelelő védelem biztosítása és a minőség megőrzése a környezet hatásaival szemben (nedvesség, oxigén, fény stb.);
- a gyógyszer szállíthatóságának biztosítása és a környezet védelme a becsomagolt anyaggal szemben (pl.: a csomagolás nem lehet átteresztő, tömítetlen a maró, mérgező, tűzveszélyes gyógyszerekkel szemben stb.);
- a gyógyszer-csomagolást úgy kell kialakítani, hogy egységekre bontható legyen a tárolás és szállíthatóság miatt;
- a csomagolóanyag legyen közömbös a gyógyszerrel szemben, továbbá mikrobiológiailag is ellenálló legyen;
- a csomagolóanyag elvileg törhetetlen legyen, védjen a szokványos fizikai behatásokkal szemben;
- a csomagolóanyag nem utolsósorban gazdaságos legyen.

Ezek a feladatok csak nagyszámú, változatos csomagolóanyaggal (fa, fém, üveg, papír, műanyag stb.) oldhatók meg. Arra a kérdésre, van-e egyformán megfelelő, univerzálisan alkalmazható csomagolóanyag, azt kell mondanunk, hogy nincs; ellenkező esetben igen megnyugtató lenne a gyógyszer-csomagolás megtervezése és kivitelezése. Tekintettel arra, hogy a csomagolásnak több funkciója van, így a megoldás csak kompromisszummal valósítható meg.

A gyógyszer csomagolóanyaggal szemben sok megalapozott kívánság lép fel. A korszerű csomagolástechnikának figyelembe kell vennie a csomagolóanyag minőségét, valamint azt, hogy a csomagolás olcsó legyen.

1. A gyógyszer-csomagolásra használható műanyagok tulajdonságai.

A műanyagok nagymolekulájú (polimer) anyagok, ami azt jelenti, hogy szerkezetük elágazó láncmolekulákból áll. A monomer molekulák kémiai minőségén kívül azok térbeli elhelyezkedése szabja meg a műanyag mechanikai, illetve kémiai sajátságait. A műanyagoknak két fő csoportját különböztetjük meg: a hőre keményedő és hőre lágyuló (termoplasztikus) anyagokat. A hőre lágyuló műanyagok ismételt hőhatásra újra meglágyíthatók és alakíthatók, míg a hőre keményedő műanyagokra jellemző az, hogy egyszeri hőhatásra meglágyíthatók, de ennek következtében olyan vegyi átalakulás jön létre, hogy megkeményedés után újbóli hőhatásra már nem lágyulnak meg. A hőre keményedő műanyagok hidegben merevebbek és törékenyebbek, mint melegben, sőt mechanikai tulajdonságaik (szakítószilárdság, rugalmasság) csökkennek. Általában ezek az anyagok nem olvaszthatók és nem alakíthatók. A hőre keményedő műanyagok elterjedését és alkalmazását jó tulajdonságaik tették lehetővé, mint pl.: a szívósság, merevség, megmunkálhatóság. (Ilyenek a bakelit, aminoplasztok, szilikonok, poliuretánok.) A hőre lágyuló műanyagok mindenkor képlékenyek, a hőmérséklet és a mechanikai hatás olyan feltételeket hozhatnak létre, amelyek között alakváltozásra kerülhet sor. (Ilyen anyagok a cellulózészterek, cellulózacetát, poliamid, polietilén, polipropilén, polimetakrilát, polisztirol, polivinilklorid.)

Fizikai jellemzők: A műanyagok sűrűsége általában 1—1,5 között van. A sűrűség függ az alkalmazott adalékanyagok minőségétől és mennyiségétől. A műanyagok kis sűrűsége igen előnyös. A leginkább használt polietilén és polipropilén fajsúlya 1 alatt van.

Az alábbiakban néhány olyan műanyag rövid ismertetését adjuk, amelyek alkalmasak tartályok (palackok) készítésére és gyógyszerek csomagolására.

2. A műanyag és a gyógyszerek közötti kölcsönhatások.

A gyógyszerek csomagolási módját két igen fontos szempont határozza meg:

- milyen formában kerül a gyógyszer felhasználásra (por, tableta, injekciós készítmény stb.);
- milyen kölcsönhatás léphet fel a műanyag és a gyógyszer között.

A gyógyszer-csomagolás során a gyógyszer és a csomagolóanyag érintkezik egymással, és az egymásra gyakorolt hatás nem hanyagolható el. A kölcsönhatás következtében a csomagolt gyógyszer összetétele hátrányosan változhat. Igen fontos a kölcsönhatás ismerete a megfelelő gyógyszer-csomagoláshoz.

A gyógyszer és a műanyag között fellépő kölcsönhatások a következők lehetnek:

- a műanyag áteresztőképessége;
- a műanyag adalékanyagainak kioldódása, a gyógyszer kémiai reakciója következtében;

Műanyag neve és képlete	Műanyag jellemzői	Milyen gyógyszeralak csom. alkalmas
$\text{CH}_3 \dots \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \dots \text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">polietilén</p> <p>Gyári név: Lupolen, Alkathen, Hostalen, Fertene, Sovilen.</p>	<p>Három különböző sűrűségben gyártják: alacsony-fajsúlyú (nagynyomású), közepes fajsúlyú (kp. nyomású) és nagyfajsúlyú (kisnyomású). A fajsúly növekedésével a műanyag ridegbbé válik és kevésbé permeabilis gázokkal, gőzökkel szemben.</p>	<p>Oldat, tableta, kúp és korlátozott mértékben kenőcs részére.</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \left[\text{CH}_2 - \text{CH} \right] - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">polipropilén</p> <p>Gyári nevek: Moplen, Daplen, Profax.</p>	<p>Jól készíthetők belőle tartályok és palackok. A 120 C°-on való sterilizést jól viselik. Átlátszatlan-sága hátrányos, de ez vékony falvastagsággal korrigálható.</p>	<p>Oldat, kenőcs, tableta, kúp.</p>
$\dots \left[\text{CH}_2 - \text{CH} \right] \dots$ <p style="text-align: center;"> Cl</p> <p style="text-align: center;">polivinilklorid</p> <p>Gyári nevek: Vinidur, Vinoflex, Hostalit, Vestolit, Vipla.</p>	<p>Lágyított PVC-ből készült tartályok alkalmasak eü. célokra. Magas hő hatására elbomlik, sósavat ad le.</p>	<p>Vér- és infúziós oldatok.</p>
$\left[\begin{array}{c} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \right]_n$ <p style="text-align: center;">polisztirol</p> <p>Gyári nevek: Polystirol, Styrophan, Styron, Lustex, Stiroplasto.</p>	<p>Átlátszó, nagy vízgőzáteresztő képességű; oxigénnel szemben is permeabilis. Belőle készült tartály a fizikai behatásokat nehezen viseli.</p>	<p>Tabletták, draszték, porok.</p>
$\left(-\text{NH} - \left[\text{CH}_2 \right]_6 - \text{NH} - \text{CO} - \left[\text{CH}_2 \right]_8 - \text{CO} \right)_n$ <p style="text-align: center;">poliamid</p> <p>Gyári nevek: Nylon, Danamid, Durethan, Ultramid, Sylon.</p>	<p>Jó átlátszó, sterilizálható. Vízzel szemben áteresztő.</p>	<p>Gyógyszer tárolására korlátozott mértékben.</p>
$\text{H} - \left[\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OC} \right]_n - \text{OH}$ <p style="text-align: center;">polikarbonát</p> <p>Gyári nevek: Makrolon, Makrofol.</p>	<p>Átlátszó, sterilizálható. Műanyag-gyógyszer közötti kölcsönhatásról kevés ismeret áll rendelkezésre.</p>	<p>Tabletta.</p>

— a gyógyszer hatóanyagának szorpciója (szorpció alatt a molekulák polimer anyagokhoz való kötődését értjük!).

Ha az üveggel összehasonlítást teszünk, minden műanyagtartály hát-ránya, hogy gázokkal, gőzökkel és bizonyos mértékig a folyadékkal szem-ben többé-kevésbé áteresztőek, mégpedig mindkét irányban. Miután a molekulák gyakorlatilag gáz- vagy gőz alakban diffundálnak a műanyag-falon keresztül, különbségnek kell fennállnia mind a gáz-, mind a gőz-nyomás között. A műanyagban a gázok, gőzök és folyadékok permeabilitása a falvastagságtól függ. Általában a nagyobb falvastagság esetén ki-sebb a permeabilitás, egyes esetekben viszont a falvastagság növelése a permeabilitást fokozza. A hőmérséklet és a nedvességtartalom befolyá-solja az oxigén és vízgőz áthatolását a műanyagfilmen keresztül. Az alábbi táblázat a műanyagok permeabilitását összegzi (II. táblázat), amely-ben az áteresztés egysége: $\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{mm}/\text{sec}/\text{Hg}$ mm nyomáson, 25 °C-on, 90% relatív nedvességtartalom mellett.

II. táblázat

Műanyag megnevezése	Gáz-permeabilitás		
	oxigén	széndioxid	vízgőz
Cellulózacetát	4—7,8	24—180	15 000—10 6000
Poliamid	0,38	1,6	700—17 000
Polikarbonát	20	85	7000
Polietilén	11—59	43—280	120—2100
Polivinilklorid	1,2—6	10,2—37	2600—6300
Poliklórtrifluoretilén	0,25—54	0,48—12,5	3360
Polipropilén	23	92	700
Polisztirol	15—250	73—370	10 000
Poliuretán	15,2—48	140—400	3500—125 000

A műanyagokkal folytatott kísérletek azt mutatták, hogy különösen a folyadék-gyógyszerek tárolására készült tartályok esetén kell számolni a műanyag adalékanyagainak oldhatóságával (kioldódásával). Ez az old-hatóság az oldószer kémiai reakciósebességétől és az érintkezési felület nagyságától függ, továbbá a behatás (érintkezés) időtartamától és a hő-mérséklettől. A műanyagok szorpciós hatása a velük érintkező készítmé-nyekre az idő függvényében jelentős lehet (pl. számos anyag koncentrá-cióját csökkentik).

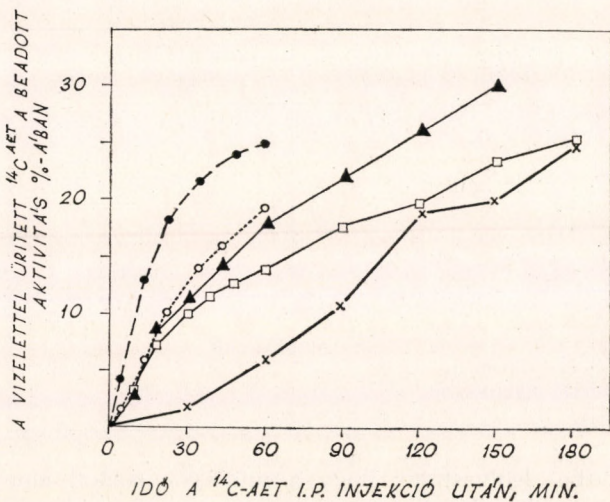
A PVC adszorbeálja a benzalkónium-kloridot, de ugyanakkor saját adalékanyagaiból is oldatba küld anyagokat. A polietilén szteroidokat képes adszorbeálni; a polietilén-tartályokban tárolt alkaloida-tartalmú oldatból a hatóanyag adszorbeálódhat a műanyagfalba.

Az előzőekben említett kölcsönhatások, kristályos vegyszerek és poralakú gyógyszerek esetén nem lépnek fel, illetve nagyon ritkán kell ilyen jelenségekkel számolni. Ezeknél az anyagoknál inkább a tárolóedény falán átjutó fény káros hatásaival kell számolni.

Scheel vizsgálatai szerint az áttetsző műanyagok (magasnyomású polietilén és polipropilén), a látható fény hullámhossz-tartományában és a látható ibolya-tartományban csekélyebb áteresztőképességűek, mint a kemény PVC és a poliamid. A rövidhullámú ibolyántúli sugarakat viszonylag jobban áteresztik a magasnyomású polietilén és polipropilén. Ha a műanyag adalékanyagként ibolyántúli sugarak abszorbenseit tartalmazza, erősen lehet javítani az ibolyántúli sugárzásra érzékeny gyógyszerek stabilitását a műanyag tartályokban. Ilyen abszorbensek a fenilszalicilát, hidroxibenzofenon-származékok és a hidroxifenilbenzotriazol. Wayer és munkatársai vizsgálták a különböző gyógyszer-tartályok fényáteresztő képességét. Megállapították, hogy a műanyagok fényáteresztő képessége a hullámhossz növekedésével fokozódik.

A fényátbocsátás mértéke függ a rétegvastagságtól, a műanyag sajátosságaitól és leginkább az opálosság mértékétől. A 0,1 mm vastagságú opálos fólia többszörösen jobb fényvédelmet biztosít, mint az 1,42 mm falvastagságú teljesen átlátszó műanyag-tartály. (1. ábra).

A műanyagok fényáteresztése a műanyag kristályosodási fokától is függ; minél nagyobb a kristályosodás, annál kevésbé áteresztő a műanyag.



1. ábra

3. A gyógyszeres üvegek műanyag csomagolása (szállításvédelmi csomagolás).

A gyógyszereket tartalmazó csomagolóanyagokat a szállítás, rakodás és raktározás ideje alatt különböző behatások érik, ezért a csomagolás nem megfelelő minősége komoly károk forrása lehet. A szállításvédelmi cso-

magolás a gyógyszeres üvegek (tartályok) szállítása, rakodása alatti mechanikai károsodások elleni védelem szempontjából bír jelentőséggel. A védelem szempontjából a csomagolóanyagok ütéscsillapítási tulajdonságai igen fontosak.

A gyógyszeres edények szállításvédelmi csomagolására alkalmas anyagokkal szemben az alábbi követelményeket kell támasztani:

- a jó ellenálló- és ütéscsillapító-képesség, amely megóvja, főleg az üvegből készült csomagolást;
- lehetőleg kis fajsúlyú legyen;
- jó hőszigetelő legyen, amely megvédi a gyógyszereket a szállítás és a raktározás ideje alatt az elkerülhetetlen hőmérsékleti ingadozásokkal szemben;
- minimális vízfelvevő képességgel rendelkezzen, és a levegővel, gázokkal szembeni áteresztőképessége kicsiny legyen;
- az egészségre és a csomagolt gyógyszerekre ártalmatlan legyen.

A csomagolóanyag ütéscsillapítási képessége — statikus terhelés esetén — az összenyomás hatására fellépő torzulásokkal szembeni ellenállást, illetve a terhelés megszűnte utáni eredeti alakba történő visszatérést jelenti. Tehát ütéscsillapító hatáson az anyagra ható és az anyag állapotát károsan befolyásoló mechanikai erők csökkentését értjük.

Ütéscsillapító (amortizátor) anyagként természetes és szintetikus anyagok jöhetnek számításba. (III. táblázat).

III. táblázat

Ütéscsillapításra alkalmazott anyag neve	Az ütéscsillapító réteg vastagsága, cm-ben
Gyapot (fa)	8,5
Lágy habgumi	7,3
File	6,8
Vatta	6,3
Kemény habgumi	6,0
Habosított polisztirol (Hungarocell)	2,5—3,4

A táblázatból leolvasható, hogy a műanyag sokkal előnyösebb tulajdonságokkal rendelkezik. A habosított műanyagok elsősorban sejtes felépítésük miatt jó ütéscsillapító tulajdonságúak. Ezeknél az anyagoknál az ütési impulzusokat a szabad üregecskében levő levegő, illetve gáz összenyomódása fogja fel. A habosított műanyag üregecskéiben (sejtjeiben) levő sűrített levegő, illetve gáz, kis összenyomása következtében gyorsan következik be az ütési impulzus kiegyenlítődése.

A habosított műanyagok — természetes anyagokat jelentősen felülmúló — tökéletes hőszigetelők is. Irodalmi adatok szerint 3 cm vastag habosított műanyag ugyanolyan hőszigetelést biztosít, mint a 7—12 cm

rétegvastagságú fagyapot. Tehát 2,5—4-szer jobb hőszigetelő. A jó hőszigetelőképeség ennél az anyagnál a sejtes felépítésnek köszönhető. A legfontosabb habosított műanyagok a karbamid-formaldehid műanyagok, fenol-formaldehid műanyagok, polivinilklorid műanyagok, poliuretán alapú műanyagok, polisztirol (Hungarocell).

A habosított polisztirol műanyaggal végzett kísérletek azt mutatták, hogy tág hőmérsékleti intervallumban ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ között) megtartja mechanikai és hőszigetelő tulajdonságait, 18 hónap után sem észleltek elváltozást a műanyagnál. A IV. táblázat a csomagolásra használt műanyagok vízfelvevő képességét hasonlítja össze; kitűnik, hogy gyógyszer-csomagolás céljára legalkalmasabb a polisztirol.

IV. táblázat

A műanyag neve	Vízfelvétel %-ban	A víz behatásának ideje
Karbamid-formaldehid	35—40	24 óra
Fenol-formaldehid	6—10	14 nap
Poliuretán	1—2	14 nap
Kemény PVC	20—30	3 hónap
Polisztirol	1—4	8 hónap



2. ábra

A polisztirolhabok gyűjtőcsomagolásként való felhasználására legjellemzőbb az ún. *fészkés csomagolási* mód (2. ábra). E csomagolási módnak előnye, hogy figyelembe lehet venni az azonos rendeltetésű vagy speciálisan egy cél érdekében felhasználható különböző gyógyszerek (vegyszerek) tálcás csomagolását. A gyógyszeres üvegek szilárd, elmozdulásmentes csomagolása mellett megoldható lesz — a tálcák egymásra helyezése révén — a tárolás és a szállítás problémája is. Ha az egymásra helyezett tálcákat fedéllel látják el és ragasztószalaggal zárják le, a további külső csomagolás feleslegessé válik.

Az előbbieken elmondottakból látható, hogy e csomagolási forma cél-szerűen alkalmazható a harcbiztosítási anyagok, komplettek gyógyszereinek csomagolására különösen azért, mert az anyagoknak többszöri szállítást kell elviselniük, valamint huzamosabb ideig kerülnek raktározásra. Különösen ki kell emelni azt a tényt, hogy a harcbiztosítási anyagok között szereplő gyógyszerek (oldatok, injekciós készítmények, tabletták stb.), a hőmérséklet ingadozásának vannak kitéve. Mostoha raktári körülmények között így az anyagok egy része alkalmatlanná válik gyógyászati célra. Megfelelő rétegvastagságú habosított műanyagba csomagolva a gyógyszerek a károsító hatásoktól megvédhetők és ezzel a raktározás ideje is meghosszabbítható.

4. Gyógyszerek és kemikáliák műanyag csomagolása.

Pinsky vizsgálatai szerint a kisnyomású polietilén — 54 °C és + 60 °C közötti hőmérsékleti tartományban 19—80% relatív nedvességtartalom mellett nem lép sem kémiai, sem fizikai reakcióba a gyógyszerek legnagyobb részével. Ez a körülmény azért fontos, mert a nagyfajsúlyú (kisnyomású) polietilén viszonylagos olcsósága és jó használhatósága miatt alkalmazható csomagolási célra. A legtöbb vegyszer és gyógyszer esetében a polietilén vált be legjobban palackok (tartályok) készítésére. A polietilén tartályokban 14—80% relatív nedvességtartalom mellett, állandó hőmérsékleten, a tárolt anyagok nem változnak. Az *V. táblázat* a vízgőzáteresztési tényezőket és az ütésállóság állandóit mutatja.

V, táblázat

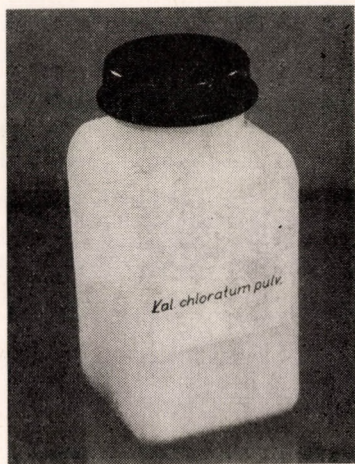
Anyag neve és fajsúlya	Vízgőz áteresztési tényező 95% rel. nedv 24 óra	Ütésállóság
Kisnyomású (nagyfajsúlyú) PE; 0,95	0,5	Kitűnő
Nagynyomású (kisfajsúlyú) PE; 0,92	1,1	Kitűnő
Polisztirol; 1,05	10,0	Rossz
Kemény PVC; 1,35	2,7	Megfelelő
Polikarbonát; 1,20	14,0	Nagyon jó

A táblázatból leolvasható, hogy a polietilén vízgőzáteresztési tényezője 3 alatt van és ez megfelelő ellenállóképességet jelent. A nem kifejezetten higroszkópos anyagok jól tárolhatók a tartályban. A kisnyomású polietilén gázáteresztőképessége jelentős. *Pinsky* vizsgálatai szerint 2 év után sem talált oxigén hatására visszavezethető minőségromlást a gyógyszereknél, tehát a gázáteresztőképesség önmagában nem befolyásolta komoly mértékben a gyógyszerek minőségi romlását. Gyógyszerek és kemikáliák számára használható műanyag csomagolás megvalósítása fontos feladat. E kérdés tanulmányozása a tábori viszonyok közötti tárolhatóság szempontjából is jelentős. (A műanyag könnyű súlya, törhetetlensége,

könnyű szállíthatósága, alacsony hőmérsékleten való ellenállóképessége stb. kedvezően befolyásolják ezt a kérdést.)

A komplettek anyagaként szereplő gyógyszerek és vegyszerek közül 60 készítmény tárolási lehetőségét tanulmányoztuk polietilén tartályban. A fényérzékeny anyagokat fekete, a többi készítményt opálos, kisnyomású polietilén tartályban tároltuk. Az ábrán (3. ábra) látható tartályokat a hazai műanyagipar a megrendelő kívánsága szerinti alakban gyártja és a kereskedelmi forgalomban is beszerezhetők. A tablettákat és drazsékát fehér, nagynyomású polietilén tartályban tároltuk.

A tárolást fagypont alatt (-4 és -20 °C-on), illetve szobahőmérsékleten ($+20$ °C-on) végeztük, 25% relatív nedvességtartalom mellett. A tárolás ideje fagypont alatt két hét, szobahőmérsékleten 48 hét volt.



3. ábra

A tárolás befejeztével megvizsgáltuk a csomagolóedényzetet és a tárolt gyógyszereket (kemikáliákat). Az edényzetet hibásnak tekintettük akkor, ha

- a tárolás ideje alatt megrepedt;
- egyéb nagyobb elváltozás (elszíneződés, horpadás) mutatkozott a műanyagban.

A csomagoló műanyagedényzeten a kísérlet során ilyen elváltozásokat nem észleltünk.

A fenti módon tárolt 30 vegyszer esetében eltérés, illetve változás nem mutatkozott, ezek az anyagok biztonságos módon, jól tárolhatók műanyag edényzetben (VI. táblázat).

A gyógyszerek műanyag tartályban történő tárolási (vizsgálati) eredményeit a VII. táblázat foglalja össze. A táblázatból kitűnik, hogy két esetben mutatkozott eltérés a tárolt gyógyszernél. Az Amidazophen tablettá esetében kisebb elszíneződést tapasztaltunk. Az Istopyrin tablettánál a tablettá felületén szalicilsav kiválását észleltük. A többi gyógyszer esetében nem tapasztaltunk elváltozást, hatóanyag-tartalmuk a tárolás után is az előírásoknak megfelelő volt.

A vegyszer neve	E l t é r é s		
	-4 C°-on	-20 C°-on	+20 C°-on
Ammóniumacetát	Nincs	Nincs	Nincs
Anilinklorid	Nincs	Nincs	Nincs
Borkósav	Nincs	Nincs	Nincs
Bórsav	Nincs	Nincs	Nincs
Cériumszulfát	Nincs	Nincs	Nincs
Cinkoxid	Nincs	Nincs	Nincs
Citromsav	Nincs	Nincs	Nincs
Dimetilaminobenzaldehid	Nincs	Nincs	Nincs
Dinátriumhidrogénfoszfát	Nincs	Nincs	Nincs
Dinitrofenilhidrazin	Nincs	Nincs	Nincs
Erikrómfekete	Nincs	Nincs	Nincs
Glikokoll	Nincs	Nincs	Nincs
Kalciumoxid	Nincs	Nincs	Nincs
Káliumbromid	Nincs	Nincs	Nincs
Káliumhidroxid	Nincs	Nincs	Nincs
Káliumklorid	Nincs	Nincs	Nincs
Kobaltklorid	Nincs	Nincs	Nincs
Magnéziumoxid	Nincs	Nincs	Nincs
Magnézium szulfát	Nincs	Nincs	Nincs
Mannit	Nincs	Nincs	Nincs
Nátriumacetát	Nincs	Nincs	Nincs
Nátriumbikarbonát	Nincs	Nincs	Nincs
Nátrium hidroxid	Nincs	Nincs	Nincs
Neutrálvörös	Nincs	Nincs	Nincs
Ólomacetát	Nincs	Nincs	Nincs
Szalicilsav	Nincs	Nincs	Nincs
Szelekton B ₂	Nincs	Nincs	Nincs
Talkum	Nincs	Nincs	Nincs
Timolftalein	Nincs	Nincs	Nincs
Vasszulfát	Nincs	Nincs	Nincs

A gyógyszer neve	E l t é r é s		
	-4 C°-on	-20 C°-on	+20 C°-on
Aethylmorph hydrochlor. tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Amidazophen tabl.	Nincs	Nincs	Enyhe elszíneződés
Andaxin tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Barbamid tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Burofix tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Chlorocid drg.	Nincs	Nincs	Nincs
Codein. hydrochl. tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Combinata tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Daedalon tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Dolor tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Dorlotyn tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Hibernal drg.	Nincs	Nincs	Nincs
Istopirin tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Natr. bicarbonic. tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Natr. salicyl. int. drg.	Nincs	Nincs	Nincs
Neotonocain sine tonogeno tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Quinoseptyl tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Phenolphtalein tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Pipolphen drg.	Nincs	Nincs	Nincs
Prednisolon tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Rausedyl tabl. 0,10 mg	Nincs	Nincs	Nincs
Rausedyl tabl. 0,25 mg	Nincs	Nincs	Nincs
Sevenaletta tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Sevenal tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Sulfaguanidin tabl.	Nincs	Nincs	Kevés szalicil-sav kiválás
Superseptyl tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Suprastin tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Syncumar tabl.	Nincs	Nincs	Nincs
Tetran B drg.	Nincs	Nincs	Nincs
Vegacillin tabl.	Nincs	Nincs	Nincs

A kb. egyéves tárolási kísérletek eredményeit értékelve megállapítottuk, hogy a polietilén tartályok, mint csomagolóanyagok — egyéb előnyös tulajdonságaik mellett is — egyenértékűek, gyógyszerátrolási szempontból az üveggel.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tábori körülmények figyelembevételével vizsgáltuk a gyógyszerek és kemikáliák műanyag csomagolásának lehetőségeit. A műanyag csomagolásnak számos előnye: könnyű súlya, törhetetlensége, szállítást, raktározást, raktározást jól tűrő képessége stb. mellett vizsgálati eredményeink alapján úgy látjuk, hogy a tábori körülményeket tekintve, fontos és egyszerű a műanyag gyógyszer-csomagolás.

A műanyag csomagolás lehetőségeit két szempontból vizsgáltuk: szállításvédelmi és tárolási szempontból. Szállításvédelmi célokra igen alkalmas a habosított polisztirol (Hungarocell) csomagolás. Tárolási kísérleteink alapján a gyógyszerek (tabletta, draszté) és kemikáliák tárolására a polietilén tartály az üveggel egyenértékű csomagolóanyagoknak mondható.

A kedvező tárolási kísérletek mellett megjegyezzük, hogy a polietilén tartályok gyógyszer-csomagolási célra történő felhasználása bizonyos óvatosságot igényel. Felhasználás előtt a csomagolandó gyógyszerekre külön-külön tárolási kísérletek során kell meggyőződni a műanyag csomagolás helyességéről és célszerűségéről. Ennek érdekében még számos gyógyszer-műanyag kompatibilitási vizsgálatot, illetve szabvány kidolgozását kell elvégezni.

IRODALOM

1. *Autian, J.*: Drug and Cosmetic. Ind., 3, 47 (1968). — 2. *Scheel, D.*: Untersuchungen über die Eignung von Behältern aus verschiedenen Kunststoffen als pharmazeutischen Verpackungsmaterial. (Dissertation) (1968). — 3. *Wayer* és mtsai: Gyógyyszerészet, 1, 19 (1969). — 4. *Bánhalmi Z., Benkő Gy.*: Honvédtörvény, 4, 450 (1968). — 5. *Bánhalmi Z., Benkő Gy., Kenéz E.*: Gyógyyszerészet, 3, 281 (1969). — 6. *Macskássy H.*: Hőre lágyuló műanyagok feldolgozása. Műszaki Kiadó, Budapest (1964). — 7. *Telegdy-Szilasné*: Élelmiszerek burkoló csomagolása. Műszaki Kiadó, Budapest (1962). — 8. *Lewalsky, S.*: Farm. Polska 1, 42 (1966). — 9. *Auber L., Antal J.*: A műanyagok gyógyászati felhasználása. Medicina, Budapest (1962). — 10. *Kovács L.*: Műanyag zsebkönyv. Műszaki Kiadó, Budapest (1964). — 11. *Pinsky, J.*: Modern Packaging, 12, 156 (1965). — 12. *Neuwald, F., Scheel, D.*: Die Pharm. Ind. 11/a, 754, 30 k (1968). — 13. *Lefaux, R.*: Prod. et probl. Pharm. 5, 201, 21 k (1966). — 14. *Autian, J.*: Drug and Cosmetic. Ind. 4—5, 154, 79, 102 k (1968). — 15. *Paine, F., A.*: Packaging, 6, 69 (1968). — 16. *Boymond, P.*: Schweiz. Apoth. Zeit. 103, 153 (1965). — 17. *Weiler, H., Schneider, H.*: Die Pharm. Ind. 28, 11/a, 787 (1966). — 18. *Alexejev, M.*: Med. Promüs. 8, 40 (1964). — 19. *Pinsky, J.*: Package Engineering 11, 74, 12 k (1967). — 20. *Pinsky, J., Janke, J., P., Salme, M.*: Modern Packaging, 40, 15 (1967).

З. Банхалми, подполковник м/сл—Д. Бенке, капитан м/сл—Б. Чома, старший лейтенант м/сл:

ПЛАСТМАССОВАЯ УПАКОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С учетом полевых условий, авторы исследовали возможности пластмассовой упаковки лекарственных средств и химикалий. Кроме многочисленных преимуществ пластмассовой упаковки (легковесность, неломкость, хорошие качества с точки зрения

поставки, погрузки, складки), результаты исследований свидетельствуют о том, что пластмассовая упаковка лекарственных средств кажется важной и целесообразной и в полевых условиях.

Возможности пластмассовой упаковки исследованы авторами с двух точек зрения: предохранение во время транспорта и хранение на складах. Для предохранения во время транспорта весьма пригодным кажется пенополистироль (Hungarocell). Проведенные авторами опыты свидетельствовали о том, что для хранения на складах лекарственных средств (таблетки и драже) и химикалий, полиэтиленовая коробка пригодна равно как и стеклянная.

Всетаки при использовании полиэтиленовой коробок требуется предосторожности. Перед применением пластмассы необходимо проводить опыты и убедиться в правильности и целесообразности пластмассовой упаковки. С этой целью еще требуются испытания по совместимости лекарства-пластмассы и выработка стандартов.

Dr. Z. Bánhalmi, Apoth.-Oberstltn., Gy. Benkő, Apoth.-Hauptm., B. Csoma, Apoth.-Oberltn.:

KUNSTSTOFFVERPACKUNG DER ARZNEIMITTEL MIT BESONDERER RÜCKSICHT AUF FELDBEDINGUNGEN

Unter Rücksichtnahme der Feldbedingungen wurden die Möglichkeiten einer Kunststoffverpackung der Arzneimittel und Chemikalien untersucht. Neben den zahlreichen Vorteilen der Kunststoffverpackung, wie z. B. kleinem Gewicht, Unzerbrechlichkeit, guter Widerstandsfähigkeit während des Transportes, Aufladens sowie der Lagerung usw. sind Verfasser auch aufgrund ihrer Versuchsergebnisse der Meinung, dass in Bezug auf die Feldumständen eine Kunststoffverpackung als wichtig und zweckmässig zu betrachten ist. Man untersuchte die Möglichkeiten einer derartigen Verpackung von zwei Gesichtspunkten aus: betreffs des Transportschutzes, bzw. der Lagerung. Zu dem Zwecke eines Schutzes während des Transportes eignet sich wohl die Packung aus schaumigem Polystyrol (Hungarocell). Anhand ihrer Lagerungsversuche können zur Lagerung von Heilmitteln (Tabletten, Dragées) und Chemikalien die Behälter aus Polyäthylen als ein mit dem Glas gleichwertiges Packmaterial geschätzt werden. Ausser den günstigen Ergebnissen der Lagerungsversuche soll dennoch erwähnt werden, dass eine Anwendung der Polyäthylenbehälter für die Zwecke von Arzneimittelverpackungen jedoch nur unter Einhalten gewisser Vorsichtsmassnahmen durchgeführt werden darf. Bevor man diese anwendet, braucht man nämlich für jedes Mittel separat Lagerungsversuche vollzubringen, damit sich über die Richtigkeit und Zweckmässigkeit solcher Kunststoffverpackungen zu vergewissern. Im dessen Interesse müssen noch zahlreiche Experimente hinsichtlich der Kompatibilität zwischen den Arzneimitteln und Kunststoffen durchgeführt, bzw. deren Norm ausgearbeitet werden.

PANANGIN

Injekció és draszté

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (10 ml) 0,500 g di-kaliumasparaginic.-ot és 0,500 g di-magnesiumasparaginic.-ot, 1 draszté 0,175 g di-kaliumasparaginic.-ot és 0,175 g di-magnesiumasparaginic.-ot tartalmaz.

JAVALLATOK: Angina pectoris, szívinfarctus, cardialis decompensatio digitalis resistens esetei, digitalis intolerantia, digitalis intoxicatio. Szívinfarctus megelőzése, angina pectoris rohamok megelőzése. Rhythmuszavarok: tachyarhythmia, ventricularis extrasystolek.

ELLENJEVALLATOK: Acut és chronikus veseelégtelenség.

ADAGOLÁS: Naponta 3×2 draszté vagy naponta 2 ampulla 50–100 ml 5%-os glukoze oldattal felhígítva, lassan i. v. a koszorúérkeringési zavarok gyógykezelésére. Prophylacticus célra: naponta 3×1 draszté. Szívinfarctusban naponta 2×1 ampulla (reggel, este) 50–100 ml 5%-os glukoze oldattal felhígítva, tartós cseppinfúzióban.

MEGJEGYZÉS: Az infúzióban a Pananginnal együtt szükség esetén Strophantin, esetleg digitalis készítmény adagolható. Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

CSOMAGOLÁS:

50 draszté, 200 draszté

5 ampulla, 25 ampulla

Forgalomba hozza:

**KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST, X.**



Dr. Diner Ottó orvosvezredes, **dr. Záborszky Zoltán** orvosalezredes, **Böjthe László** alezredes

Extenziós eszköz alsóvégtag szállítási rögzítéséhez

Kiterjedt roncsolással járó csípőtáji és combcsont törések és lőtt sérülések adják háborús körülmények között a végtagsebészeti kórházak legsúlyosabb beteganyagát. Mortalitásuk még mindig magas és a késői eredmények gyakran nem kielégítőek. Közvetlen veszélyt nem a csonttörés okoz, hanem a kiterjedt lágyrészsérülés, a nagyfokú izomroncsolás, a vérzés, a shock és a fertőzés.

A csapathadtáp körletben elvégzett szakszerű elsősegélynyújtás az alapja minden további sikeres beavatkozásnak. A vérzés csillapítása a sebzés gondos kötése, a megfelelő *szállítási rögzítés* és a fájdalomcsillapítás elmulasztása végzetes következményekkel jár. Különösen akkor, amikor a végleges ellátásig a kiürítési idő 8—24 órát igényel. Viszonylag ilyen hosszú szállítás csak kifogástalan szállítási rögzítéssel oldható meg. Az elégtelen rögzítésnél a törtvégek elmozdulnak, ami állandó fájdalmat okoz, növeli a vérzést, a szövetek roncsolódását, mindez egy kóros körfolyamat megindítója.

A szállítási rögzítés ismételt megbeszélésének időszerűségét a csípőtáj és combcsonttöröttek békeidőben végzett rögzítő eljárásainak elégtelensége indokolja. Napjainkban is kapunk combtörött sérültet rögzítés nélkül vagy elégtelen rögzítéssel. (4—5. ábra). A comb és a két szomszédos ízületnek megbízható rögzítése két okból is bonyolult.

1. Nehezen oldható meg a centrális törtvég és a csípőízület rögzítése.

2. A comb nagy izomzata miatt olyanfokú rövidülés lép fel, mely külső sínézéssel nem rögzíthető. A viszonylag laza lágyrészbőrítékban a törtvégek mobilisak. Ennek következtében másodlagos sérülések keletkezhetnek az izomzatban, erekben és az idegekben. A fájdalom, a folyamatos vérzés, a vízenyöképződés fokozzák a shock készséget, csökkentik a localis szöveti ellenállást a fertőzéssel szemben. Az ilyenkor kialakult sebüreg ideális körülményt biztosít az anaerob bacteriumok számára.

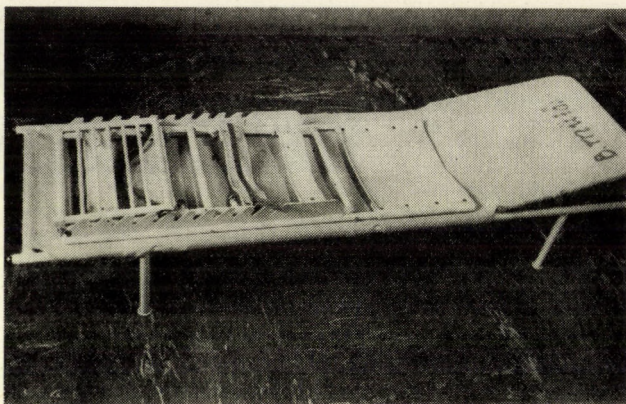
A fentieket figyelembe véve combtörésnél a külső sínézés mellett a végtag extensioja elengedhetetlen, mely az izomköpeny összehúzódását legyőzve biztosítja a törtvégek nyugalmát.

A csípő és combcsontsérültek rögzítésének legegyszerűbb lehetőségei:

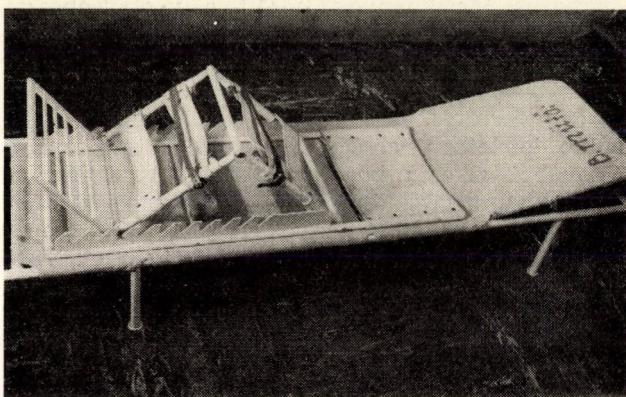
1. Egyszerű sínézés és a sérült végtag alápolcolása a hordágyon.

2. Szállítási rögzítés extenziós megoldása, pl. Dietrich, v. Thomas sinned. (Itt jegyezzük meg, hogy az egyébként kívánatos extensio helyzet a nyújtott alsóvégtag miatt a sérült számára igen kényelmetlen.)

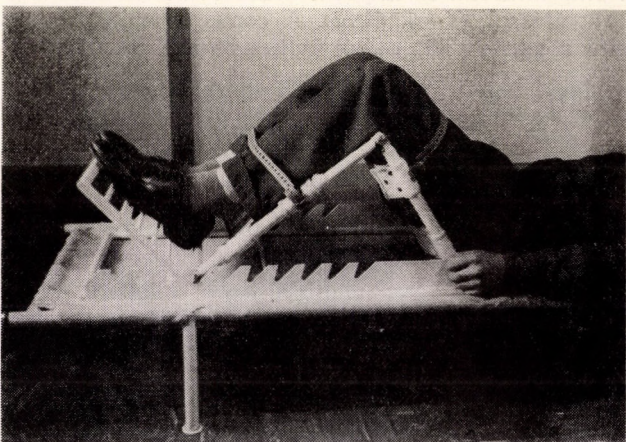
3. Nagy szállítási gipszrögzítés, mely a medencét is magába foglalja.



1. ábra



2. ábra

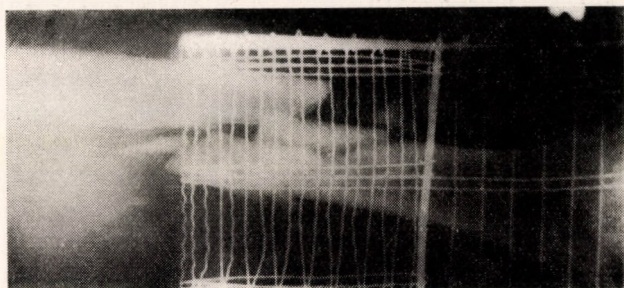


3. ábra

1—2—3 ábrák: hordágyra helyezett extensios eszköz összehajtott és kinyitott állapotban és a hordágyra helyezett sérült elhelyezése.

A comb szállítási rögzítésének felhelyezése idő- és munkaigényes feladat. Megfelelő felszerelés és begyakorlott személyzet szükséges hozzá. Minél közelebb vagyunk az első vonalhoz, annál nehezebben biztosíthatók ezek a feltételek. (Pl. Dietrich sint csak két ember tudja felszerelni.)

Figyelembe véve a csípő és combcsonttörötték rögzítési hiányosságait és annak következményeit, megkíséreltünk egy szállítási rögzítést biztosító extensios állványt tervezni. Az eszköz könnyű fémvázból készült, medence, comb és lábszár, valamint lábtartó részekkel rendelkezik. A comb és lábszárrész hossza változtatható. Az állvány a csípő és térdízületnek megfelelően flexiós helyzetbe állítható. Összeszerelt állapotban 4 cm magas, egymásra rakva laposan raktározható, könnyen szállítható. Alkalmazása előtt hordágyra helyezzük el laposan. Erre fektetjük rá a sérültet. A me-



4. ábra



5. ábra

4—5. ábrák: Combtörést szenvedett sérült rtg. felvétele, a szállításhoz alkalmazott Krämer f. sinnel. Ennek a rögzítésnek a törés szempontjából kevés a jelentősége.

dencét a medencetartóhoz szíjjal rögzítjük. Ezt követően a combtartót óvatosan csípőben és térdízületben flexióba állítjuk be. Ez a testhelyzet már egymagában megszünteti az izomzat feszülését, szubjektíve kényelmes elhelyezkedést ad. A combrészt fokozatosan extendáljuk. Az extenziót a combrészt meghosszabbításával érzük el behajlított térdízület mellett. A helyes húzást az époldali végtaghoz viszonyítva állítjuk be, úgy, hogy a térdízület alatt 3 ujjnyi hézag legyen, nehogy túlhúzást érzünk el. Ezt követően beállítjuk a lábszárrész megfelelő hosszát, majd a lábkat a lábtartóra erősítjük, ezzel a rotációt akadályozzuk meg. Ugyancsak rögzítjük a combot és a lábszárát is egy-egy hevederrel. Természetesen a lábszár

törése is jól rögzíthető a vázlatok alapján. A rögzítés felhelyezéséhez és beállításához nincs szükség csak egy emberre. Az állvány nem jelent jelentős többlet súlyt.

Újabb mintapéldányok elkészültével módunk lesz elsősorban csipőtáji és combtörést szenvedett sérülteknél a szállítási rögzítést szélesebb körben kipróbálni, újabb tapasztalatokat gyűjteni.

Reméljük, hogy eszközünk segítséget nyújt a ma még megnyugtatóan nem megoldott szállítási rögzítésben, ugyanakkor szeretnénk a figyelmet felhívni a rögzítés jelentőségére.

О. Динер, полковник м/сл—З. Заборски, подполковник м/сл—Л. Бейте, подполковник м/сл:

ЭКСТЕНЗИОННЫЙ АППАРАТ ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ
С ВЫТЯЖЕНИЕМ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ВО ВРЕМЯ
ТРАНСПОРТИРОВКИ

*Dr. O. Diner, Oberst d. Med. D., Dr. Z. Záborszky, Oberstlttn. d. Med. D.,
L. Bøjthe, Oberstlttn.:*

EXTENSIONSGERÄT ZUR IMMOBILISIERUNG DER UNTERGLIEDER
WÄHREND DES TRANSPORTES

RESEPTYL-UREA

sebhintőpor

• • • • •

A Reseptyl-Urea antibakteriális hatású sebhintőpor, amely gátolja az egyéb szulfanilamidokra rezisztens Gram-pozitív és Gram-negatív coccusok szaporodását is.

Kedvezően befolyásolja az egészséges sarjképződést, nagy kiterjedésű égési sebekben a hámszigetek kialakulását. Csökkenti a sebek váladékozását és fokozott mértékben elősegíti azok hámosodását.

Antibakteriális hatása mellett előnye még, hogy a bőrt felűnően szárazzá, ezáltal a nedvesség okozta felmaródásokkal szemben védetté teszi.

ÖSSZETÉTEL:

Szóródobozonként (10 g) 0,1 g carbamid, 3 g (4-chlor-phenyl)-3,4-dichlor-benzolsulfonamid, és 6,9 g lactosé-t tartalmaz.

JAVALLATOK:

Fertőzésre gyanús, vagy fertőzött sérülések, sebek, égési sérülés, felfekvés, renyhén gyógyuló váladékozó fekélyek, feltárt gennyes folyamatok (panaritiumok, sipolyok, tályogok stb.), a bőr pyogen fertőzése. Felületi gennyes folyamatok (furunculus, carbunculus, phlegmone stb.) feltárás utáni kezelése.

Bőrgyógyászati és kozmetikai kisebb műtéti beavatkozások kapcsán a fertőzés megelőzése, vagy kisebb kiterjedésű fertőzésekben a gennykeltő baktériumok elpusztítása.

Csecsemő- és gyermekkori pyoderma (staphylo-dermák) helyi kezelése.

ALKALMAZÁS:

A szokásos módon elvégzett sebitoilette után az egész seb felületét naponta szükség szerint többször vékony rétegben behintjük. Kötőszöveti résekbe, tasakokba sebhintőporral behintett gaze-csíkot vezetünk be.

A seb feltisztulásának ideje kb. 2–3 nap. A sebhintőpor alkalmazásának átlagos időtartama 3–6 nap, de huzamosabb időn át is nyugodtan alkalmazható.

Szulfanilamid készítményekkel szembeni érzékenység esetén a sebhintőport csak előzetes scraificatióval végzett negatív rátevési próba után alkalmazzuk.

CSOMAGOLÁS:

10 g szóródobozonként	5,60 Ft
75 g szóróüvegenként	42,— Ft
500 g zacskónként, dobozban	280,— Ft

MEGJEGYZÉS: Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

CHINOIN

Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára
Budapest, IV., Tó utca 1–5.

honvédorvos

SZERKESZTI A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG

Főszerkesztő: Dr. Vámos László orvosezredes, a hadtudományok kandidátusa.

Szerkesztőség:

Budapest, XIII., Róbert Károly krt. 44. MN. Központi Kórháza

Telefon: 405—744.

Kéziratok a szerkesztő bizottsági titkárnak küldendők (dr. Sántha András o. alez.) a szerkesztőség címén.

Kiadja a Zrínyi Kiadó, Budapest, 314. Pf. 31.

Terjeszti a Magyar Posta. Előfizethető a Posta hírlapüzleteiben és a Posta Központi Hírlap Irodánál (Bpest. V., József nádor tér 1.) közvetlenül vagy csekkbefizetési lapon. (Csekk-számlaszám: egyéni 61.297, közületi 61.066), valamint átutalással KHI MNB 8. sz. egyszámlájára.

Előfizetési díj: 1 évre 64,— Ft; ¼ évre: 16,— Ft.

Lapengedély száma 9031/1948. T. M.

Megjelenik negyedévenként.

Egyes szám ára 16,— Ft.

Index: 25376