

Prof. Dr. Ludwig Endre

# Amit érdemes tudni az antibiotikumokról

## Cotrimoxazol és a tetraciklinek Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim)

A szulfonamidok voltak az első, humán terápiában alkalmazható és a staphylococcus, streptococcus infekciókban hatékony antibakteriális hatású molekulák, megjelenésük alapvető változást hozott a terápiában. Az azóta elmúlt évtizedek során, az antibiotikumok kifejlesztése és a bakteriális rezisztencia kialakulása következtében alkalmazási területük igen nagymértékben visszaszorult és a szulfonamid származékok döntő többségét már egyáltalán nem is használjuk. A mai a klinikai gyakorlatban legtöbbször alkalmazott készítmény a sulfametoxazol és trimetoprim fix kombinációját tartalmazó cotrimoxazol.

A fix kombinációban levő komponensek önálló antimikrobás hatással is rendelkeznek, szinergén hatást azáltal érnek el, hogy egymást követő két ponton gátolják a baktérium folsav szintézisét. A szinergén hatás akkor optimális, ha a TMP:SMX arány 1:20.

A cotrimoxazol ellen kialakult bakteriális rezisztencia jelentős, alkalmazhatósága egyes kórképekben már meglehetősen korlátozott.

### Antibakteriális spektrum

A cotrimoxazol eredetileg számos Gram-pozitív coccus, Gram-negatív pálca, illetve néhány protozoon ellen volt aktív.

A cotrimoxazol hatékony lehet a staphylococcusok, béta-hemolizáló streptococcusok ellen, az *Enterococcus faecalis* többnyire rezisztens. Hatása a *Streptococcus pyogenes*re viszonylag gyenge. A Gram-negatívok között érzékeny lehet az *E.coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella* és *Enterobacter* specíesek, *Haemophilus influenzae*, a *Proteus* spp. Érzékeny törzseket találunk

továbbá a *Brucella*, *Yersinia Aeromonas* törzsek között. A cotrimoxazol hatékony a *Pneumocystis carinii*, a *Nocardia asteroides* és még számos kevésbé gyakori mikroorganizmus ellen.

### Kinetikai tulajdonságok

Ahhoz, hogy a szervezetben az optimális arányt biztosítani lehessen, a készítményben az antibiotikumokat 1:5 arányban kell bevenni. A komponensek a béltraktusból jól szívódnak fel, magas szöveti szintet érnek el. Eliminációs felezési ideje 8-12 óra között mozog, beszűkült vesefunkció esetén dóziscsökkentésre van szükség.

### Mellékhatások, gyógyszerkölsönhatások

A kombinációban a mellékhatásokért a szulfonamid komponens felelős, ezért egyes indikációkban, pl. húgyúti infekciókban több országban alkalmazzák a trimetoprimet önmagában, lényegében ugyanolyan hatékonysággal. A szulfonamidok számos mellékhatással rendelkeznek, melyek közül a legfontosabbak a gastrointestinalis panaszok és a bőrijelenségek. Az exfoliatív dermatitis halálos lehet, és súlyos következményekkel járhatnak a haematológiai mellékhatások (neutropenia, thrombocytopenia, hemolytikus anémia). Hosszas cotrimoxazol szedés folsav hiányhoz vezet, nem szabad felírni cotrimoxazolt ismert glukóz-6-foszfát dehidrogenáz hiányos betegnek. Előfordul crystalluria.

A cotrimoxazol több gyógyszerrel interaktál, pl. cyclopsorinnal, warfarinnal, difenilhydantoinnal.

### Klinikai alkalmazása

A cotrimoxazol alkalmazását jelentős mértékben csökkentette a kevesebb mellékhatással bíró antibiotikum csoportok fejlődése és a magas bakteriális rezisztencia.

Alkalmazása *Streptococcus pyogenes* infekcióban vagy annak gyanúja esetén (pl. tonsillopharyngitis-

ben) szigorúan kontraindikált, részben a magas rezisztencia, részben a lassú, bacteriostatikus hatás miatt. Enteritisek kezelésében is visszaszorulóban van, ami elsősorban a shigella specíeszek 80% körüli rezisztenciájának tudható be.

A cotrimoxazol számos, ritkábban előforduló kórokozó által okozott infekcióban is hatékony (*Pneumocystis carinii*, *Tropheryma whippelii*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia asteroides* stb.). Ezekkel illetve a speciális prevenciók alkalmazásával a jelen közlemény nem foglalkozik, csak a területi gyakorlatban legfontosabb kórképeket érinti röviden.

### Indikációs terület

Légúti infekciók

*Chronicus bronchitis akut exacerbatioja*

A chronicus bronchitisek akut exacerbatiojának antibiotikum kezelése sokáig vitatott volt, de ma már elég egyértelműen tisztázott, hogy szükség van rá, ha a beteg dyspnoéssá vált vagy dyspnoéja fokozódott, köpetmennyisége megnőtt és purulenssé vált, illetve ha társbetegségként keringési elégtelenség is fennáll. Bár az aktuális bakteriális patogén megítélése a kolonizáció miatt meglehetősen nehéz, úgy tűnik, hogy a legfontosabb kórokozó a *Haemophilus influenzae*, kevésbé gyakori a *Streptococcus pneumoniae*, előrehaladott esetekben pedig előtérbe kerülnek a Gram-negatív bélbaktériumok, mint az *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* stb. A cotrimoxazol aktivitása a *H. influenzae* ellen megfelelő és hatékony lehet a többi említett kórokozóra is, ennek megfelelően alkalmazása meggyorsítja az exacerbatio tüneteinek csökkenését, klinikai értéke lényegében azonos a többi antibiotikuméval.

*Otitis, sinusitis*

E kórképekben a végzett klinikai vizsgálatok szerint hatékonysága megegyezik az ampicillinéval, de a klinikai gyakorlatban az ajánlások alapján elsősorban a béta-laktámokat, az újabb makrolideket célszerű előnyben részesíteni.

Prof. Dr. Ludwig Endre  
Fővárosi Szent László Kórház  
VII. Belgyógyászati Osztály  
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

**Húgyúti infekciók**

A húgyúti infekciók a cotrimoxazol alkalmazásának fontos területe. Előnyei közé sorolható a leggyakoribb kórokozók ellen mutatott megfelelő aktivitás, a jó szöveti szint, a prostata szövetben elérhető magas koncentráció.

A cotrimoxazol a nem-komplikált alsó húgyúti infekciókban a leggyakoribb kórokozó, az *E.coli* ellen mintegy 65-80%-ban hatékony. Az *E.coli* érzékenysége változik a húgyúti infekciók típusától függően: nem-komplikált alsó húgyúti infekciókban érzékenyebb, komplikált húgyúti infekciókban rezisztensebb *E.coli* törzsekkel lehet számolni. Ennek megfelelően, nem-komplikált alsó húgyúti infekcióban adása empirikus terápiában javasolható, bár a kudarc lehetőségével számolni kell. A terápia időtartama néhány kivételtől eltekintve 3 nap, a hosszabb adagolás sem eredményez magasabb gyógyulási rátát, viszont növeli a mellékhatások lehetőségét. Komplikált infekciókban, akár alsó, akár felső húgyúti infekcióról van szó, alkalmazása antibiogram alapján ajánlható, a kezelés időtartama 10-14 nap. Amennyiben a kórokozó érzékeny, chronicus bakteriális prostatitis kezelésében is használható.

A rekuráló nem-komplikált cystitis kezelésére több terápiás megközelítés lehetséges: 1. tartós, kisdózisú fenntartó kezelés 6-12 hónapon át, 2. amennyiben a cystitis kiújulása szexuális kontaktussal függ össze, alkalmanként preventív, egydózisú antibiotikum bevétele, 3. a cystitises tünetek jelentkezésekor azonnal elkezdett, a beteg által kezdeményezett antibiotikum terápia (természetesen előzetes orvosi konzultáció alapján). A cotrimoxazol a fluorokinolonok mellett gyakran alkalmazott gyógyszer mind a három stratégia keretében, az első két módszerben esténként illetve alkalmanként 1 tbl, a harmadik módszerben teljes dózis 3 napig.

**Utazási hasmenés**

Az utazási hasmenések döntő többségét *E.coli* okozza. Általában prevenció nem javasolt, csak akkor, ha az utazás időtartama rövid és az esetleg fellépő hasmenés súlyosan

befolyásolhatja az utazó tevékenységi körét. A javasolt antibiotikumok közé tartozik a cotrimoxazol is, bár az ellene kialakult rezisztencia sok országban már meglehetősen magas.

**Tetraciklinek (doxycyclin)**

A tetraciklinek a legrégebbi, kifejezetten széles spektrumú antibiotikumok közé tartoznak, amelyek közül csak néhány származék maradt meg a klinikai gyakorlatban. A korai, gyorsan eliminálódó, csak vesén keresztül ürülő és vesekárosodás esetén kumulálódó származékok, mint a tetraciklin vagy oxytetraciklin itthon már nincsenek forgalomban. A későbbi származékok, köztük a doxycyclin ma is kiterjedten használt antibiotikum, de indikációs területe az eredetihez képest jelentősen megváltozott.

**Antibakteriális aktivitás**

A tetraciklin származékok antibakteriális hatása lényegében azonos, az egyes származékok között kimutatható in vitro különbségnek in vivo relevanciája kérdéses. A doxycyclin az „aktívabb” származékok közé tartozik, különösen a *Bacteroides* csoport ellen jobb hatású, mint a többi tetraciklin.

A tetraciklinek korábban igen hatékonyak voltak a Gram-pozitívok közül a staphylococcusok, streptococcusok ellen, ma ezen törzsek 30-40%-a rezisztens. A Gram-negatívok közül az *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*-k 30%-a, a *Proteus mirabilis* több mint 90%-a rezisztens. A *H.influenzae* viszonylag érzékeny maradt (6% rezisztens). Ezzel szemben a tetraciklinek változatlanul hatékonyak a chlamydiák, mycoplasmák, rickettsiák, treponémák, *Ehrlichia spp*-kel, *Actinomyces israelii*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio spp*-kel szemben.

**Farmakokinetikai tulajdonságok**

A doxycyclin adható parenterálisan illetve per os egyaránt (itt-hon csak a per os forma elérhető), a szájon át adott gyógyszer gyakorlatilag tökéletesen felszívódik, a szervezetben igen jól oszlik meg. Fehérjékötődése jelentős, az epében a szérumszint 5-20-szorosát éri el. Biológiai felezési ideje 18 óra, ami

napi egyszeri adagolást tesz lehetővé. A vesefunkció beszűkülése nem befolyásolja eliminációját, károsodott vesefunkciónál a doxycyclin speciális aktív transzporttal a bélbe választódik ki. Az elmondottak következménye, hogy a doxycyclin dózisát időskorban illetve vesebetegek kezelése esetén nem kell módosítani. A doxycyclin a többértékű kationokkal kelátot képez, emiatt lerakódik a növekedésben levő csontokban, illetve fogakban.

**Mellékhatások, gyógyszerinterakciók**

A doxycyclin „szárazon” vagy csak kevés folyadékkal bevéve nyelősó irritációt, ritkán fekélyt okozhat, ezért fel kell hívni a beteg figyelmét a bő folyadékkal történő bevételre. Ritkán előfordulhat hepatotoxicitás. Miután a doxycyclin (bár a többi származékhoz képest jóval kisebb mértékben) kumulálódik a fejlődő csontokban, alkalmazása 8 éven aluli gyermekeknek a fogak elszíneződésének veszélye miatt nem javasolt. Phototoxicitás a doxycyclin esetében ritka.

A doxycyclin 2 illetve 3 értékű kationokkal oldhatatlan kelátot képez, és így a béltraktusból nem tud felszívódni. Együttadása emiatt antacidákkal, vas készítményekkel, tejjel, illetve más magas kation tartalmú készítményekkel nem ajánlott.

**A doxycyclin klinikai alkalmazása**

Míg a tetraciklinek elvesztették hatékonyságukat a „banális” kórokozókkal szemben, addig változatlanul fontos gyógyszerek speciális szituációkban.

A rezisztencia mértéke a mindennapi gyakorlatban legfontosabb baktériumok között olyan magas, hogy a tetraciklinek ismeretlen kórokozó lázas állapotok kezelésére már nem alkalmasak. Indikációs területük is ennek megfelelően módosult.

A tetraciklin a brucellosis, a tularaemia, visszatérő láz, az actinomycosis kezelésében régóta alkalmazott és változatlanul alkalmazható antibiotikum. Újabb indikációs területnek tekinthető a

Lyme-kór korai szakasza vagy a bacillaris angiomatosis. A mindennapi gyakorlatban azonban legfontosabb az úgynevezett atípusos kórokozók, mint a *Mycoplasma spp.* és *Chlamydiák spp.* okozta infekciók, illetve néhány olyan gyakoribb kórkép, melyben a doxycyclin még viszonylag elfogadható antibakteriális aktivitással rendelkezik.

### Indikációs terület

#### Légúti infekciók

#### Atípusos pneumonia

A pneumoniák jelentős hányadát (10-30%) a mycoplasmák és a chlamydiák okozzák. Újabb ismereteink szerint ezek a kórokozók már nemcsak a pneumoniák, hanem acut tracheitisek, bronchitisek, sőt tonsillopharyngitisek kiváltásában is szerepet játszhatnak. A fiatalok atípusos pneumoniában inkább a mycoplasma, idősekben inkább a chlamydia kóroki szerepe várható. Kezelésükben a doxycyclin az egyik választható antibiotikum a makrolidek mellett. Az optimális kezelési idő nem ismert, a javasolt korábbi 21 napos időtartam előbb lecsökkent 7 napra, de ez

feltehetően rövid és ismét a legalább 14 napos terápia ajánlott. Jelen tudásunk szerint ezen kórokozók esetében egyelőre még nem kell számolni rezisztencia kialakulásával. A *Chlamydia psittaci* okozta pneumoniában a javasolt antibiotikum a doxycyclin.

#### *Chronicus bronchitis acut exacerbatioja*

A cotrimoxazolnál leírt általános irányelvek figyelembe tartásával a viszonylag jó *H.influenzae* elleni aktivitása miatt a doxycyclin is javasolható.

#### STD és kismedencei infekciók (*Chlamydia trachomatis*)

A szexuálisan közvetített betegségek közül jelenleg a leggyakoribb a *Neisseria gonorrhoeae* és a *Chlamydia trachomatis* okozta infekciók.

A nem-gonorrhoeás urethritis/cervicitis kezelésében a standardnak számító antibiotikumok közé tartozik. A ma elfogadott dozírozás 2x100 mg 7 napon keresztül. Akkor is ez a dózis választandó, ha gonorrhoeás megbetegedés miatt,

együttes chlamydia infekcióra gondolva adjuk a doxycyclint valamelyik másik antibiotikummal. Kismedencei infekciók kezelésekor a szokásos terápiás időtartam 14 nap. A doxycyclin kezelés sikertelensége más patogén jelenlétére utal, rezisztencia előfordulásával nem kell számolni.

A kismedencei infekciók jelentős hányadában, mintegy harmadában a *Chlamydia trachomatis* is jelen van. Ennek megfelelően a nőgyógyászati gyakorlatban alkalmazott antibiotikum kombinációnak hatékonynak kell lenni a chlamydia ellen is, ez a legtöbb ajánlás szerint a doxycyclin.

#### Alsó húgyúti infekciók

A doxycyclin elleni *E.coli* rezisztencia 30-40% körül van, emiatt, hasonlóan a cotrimoxazolhoz, nem komplikált alsó húgyúti infekcióban adása javasolható, de a terápia sikertelenség lehetőségével számolni kell. Empirikus terápiára komplikált infekciókban már nem ajánlható, célzott kezelésben azonban természetesen helye van.

*Irodalom a szerzőnél*

## A szakértő válaszol...

Izsó Lajos könyvvizsgáló rovata

**Kérdés:** A praxis működtetésére szánt pénzből finanszírozható-e a háziorvosi rendelővel egybeépített szolgálati lakásnak a törlesztése? Hiszen ezt eredetileg és kizárólag a praxis működtetésére adták? Ha igen, akkor ez a havonta visszatérő tétel hogy számolható el? Költség vagy adóköteles?

**Válasz:** A feltett kérdésre a válasz röviden: nem finanszírozható. A kérdést feltevő már eleve úgy fogalmazott, hogy a „praxis működtetésére szánt pénzből”. A szolgálati lakás – még akkor is, ha ezt egybe építették a háziorvosi rendelővel – független a praxis működtetésétől, mivel az a háziorvos lakásául szolgál és a kérdésből következtethetően idővel „átmegy” a háziorvos személyes tulajdonába.

A működtetésre adott (és nem „szánt”) összeg a háziorvosnál adóalapot képez, aminek megfizetése után a most már adózott jövedelmet belátása szerint használhatja fel, így akár szolgálati lakás törlesztésére is.

Van viszont egy lehetőség: a Kormány 18/2000./II.25./ Korm. rendelete 14. § /1/ bek. lehetővé teszi a feltett kérdésben szereplő lakás megvásárlására – hitelintézzel kötött kölcsönszerződés – felszámított kamatának támogatását.

E rovat terjedelme sajnos nem teszi lehetővé a hivatkozott rendelet részletes ismertetését, ezért tájékoztatásul közlöm, hogy az a Magyar Közlöny 2000. február 25-i 16. számában került közzétételre.

**Kérdés:** Milyen műszer vásárlását és milyen feltételekkel teszi lehetővé a 18/2000./II.25/ Korm. rendelet?

**Válasz:** A kérdésben szereplő rendelet 14. § /1/ bek. értelmében „az egészségügyi szolgáltatást nyújtó intézmény működtetéséhez szakmailag szükséges gép, műszer, egyéb berendezés vásárlás költségeinek fedezetére maximum 5 éves lejáratú kamattámogatás vehető igénybe...”

Ez az idézet – bár a rendelet erre nem tér ki – az önkormányzattól vásárolt gép, műszer, stb. megvásárlására vonatkozik. A nem önkormányzattól vásároltak engedélyezett kamattámogatásával a rendelet idézett §-ának /2/ bekezdése foglalkozik. A két támogatás közötti különbség a második esetben évenként 10%-kal kevesebb lehetőség.

Nagyobb problémát jelent itt a „szakmailag szükséges” gépek, műszerek, egyéb berendezések körének meghatározása. A rendelet ugyanis a 21/1998./VI.3./ NM rendeletre hivatkozik, ennek 12. számú melléklete – amely a háziorvosi és a házi gyermekorvosi alapellátás szakmai minimumfeltételeit sorolja fel – számos olyan eszközt, műszert tartalmaz, amelynek viszonylag alacsony a beszerzési ára, így hitel nélkül is megvásárolható, sok műszer, gép, berendezés azonban nem került bele a listába, ami nélkülözhetetlen.