

Szegedi Orvostudományi Egyetem,  
Szemészeti Klinika (igazgató: Kahán Ágost dr.),  
I. Sebészeti Klinika (igazgató: Petri Gábor dr.),  
Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Béládi Ilona dr.)

## Mellkasi empyemák lokális kezelése magas koncentrációjú vizes methacyclin oldattal A Tri-methacyclin\* ismertetése

Kaháné László Ilona dr.,  
Kulka Frigyes dr., Béládi Ilona dr.,  
Hammer Helga dr., Vigh Erika dr.  
és Joó Imre dr.

A tetracyclinek 1949 óta ismeretesek (1). Az utolsó években az eddig használatos chlortetracyclin (Aureomycin) és oxytetracyclin (Tetran, Terramycin) helyett mindinkább az oxytetracyclin (OTC)-nek a gyűrű 6-os helyzetében módosított származékai a methacyclin (6-methylen-5-hydroxytetracyclin, MOTC) és a doxycyclin (6-deoxy-5-hydroxytetracyclin, DOOTC) therapiás használata lépett előtérbe. Ezek a vegyületek előbbiekénél lipoidoldékonyabbak (12), ennek következtében nagyobb antibiotikus aktivitással és szövetaffinitással rendelkeznek. A tüdőgyógyászatban hazánkban is alkalmazták az MOTC-t (Randomycin) (8), valamint a DOOTC-t (Vibramycin) (2, 7) kapszulák formájában. A hosszabb ideig tartó per os alkalmazást azonban akadályozhatják a gastrointestinalis mellékhatások, mellkasi empyemák esetén pedig a per os kezelés hatékonysága nagymértékben korlátozott és ezért a lokális alkalmazást kell előtérbe helyezni — amennyiben erre lehetőség van. A lokális alkalmazhatóságnak azonban feltétele, hogy az alkalmazásra kerülő oldat kellő töménységben tartalmazza az antibiotikumot, valamint hogy szövetkárosító hatása sem az oldatba vitt antibiotikumnak, sem annak oldására felhasznált oldószereknek vagy segédanyagoknak ne legyen. A tetracyclinek amphoter vegyületek, vagyis csak erősen savanyú vagy lúgos közegben oldódnak. A tetracyclin, valamint a fent említett 5-hydroxytetracyclin N<sup>2</sup>-pyrrolidinomethyl származéka (pyrrolidinome-

thyl-oxytetracyclin, PMOTC) vízben pH 5,0-ös kémhatással 25 mg/ml töménységben oldódik és így parenterális célra is alkalmazható. Minden bizonnyal éppen a megnövekedett lipoidoldékonyság az oka, hogy a fent említett az OTC-től 6-os helyzetben eltérő szubsztituenseket tartalmazó tetracyclinek vízben csak 0,3—0,5 mg/ml-es koncentrációban pH 3,5—4,0-es kémhatással oldódnak és eddig nem volt ismeretes ezeknek vagy származékaiknak szerves oldószert vagy vivőanyagot nem tartalmazó ennél töményebb oldata.

Ezzel szemben az általunk kidolgozott eljárással\*\* tris (hydroxymethyl) aminomethannal történt komplexképződéssel a tetracyclinek két nagyságrenddel magasabb koncentrációjú (20—50 mg/ml) semleges kémhatású vizes oldatai nyerhetők. A komplexképzéshez felhasznált tris (hydroxymethyl) aminomethant acidosisban a sebészetben a vér pH-jának stabilizálására már régen (10) alkalmazzák.

A következőkben ismertetjük az MOTC—tris (hydroxymethyl) aminomethan komplexével (Tri-MOTC-vel) végzett vizsgálataink egy részének eredményeit, valamint az empyemák lokális gyógykezelésében Tri-MOTC semleges kémhatású, magas antibiotikus aktivitású vizes oldatával nyert tapasztalatainkat.

### Anyagok és módszerek

#### Tri-MOTC:

„A” ampulla: 50 mg MOTC HCl-t tartalmaz;

„B” ampulla: „methacyclin oldó”, a komplexképzőt tartalmazza megfelelő arányban, 1 ml vizes oldatban.

#### Tri-DOOTC:

„A” ampulla: 20 mg DOOTC hyclat HCl-t tartalmaz;

„B” ampulla: „doxycyclin oldó”, a komplexképzőt tartalmazza megfelelő arányban, 1 ml vizes oldatban.

A „B” ampullában levő oldattal összerázva az „A” ampullában levő anyagot, pH 7,4-es oldatot nyerünk, mely jégszekrényben legalább 24 óráig tárolható.

Lipoidoldékonyságot Schach von Wittenau és Yeary (13) szerint vizsgáltunk. A Tri-MOTC vizsgálata mellett összehasonlítással az OTC, Tri-OTC és MOTC kloroform-víz megoszlási hányadosát is meghatároztuk. Az oldatok pH-jának biztosítására 0,06 M foszfatpuffert használtunk.

Sejttoxicitási vizsgálatokat primaer csirke-embryo fibroblast sejtenyésztésben végeztünk. A vizsgálatokhoz a Tri-MOTC injekciós oldata mellett összehasonlítással a PMOTC injekciós oldatát alkalmaztuk. Egyes sejtretegű tenyészeteket 60 mm Ø Petri-csészékben  $25 \times 10^6$  sejttel indítottunk. 24 óra múlva a tápfolyadékot leszedtük és 5 ml agar-tartalmú tápfolyadékot mértünk a sejtekre. Ennek megszilárdulása után 5 mm átmérőjű lyukakat alakítottunk ki az agar fedő tápfolyadékban és ebbe mértük a vizsgálandó anyagok 0,05 ml-ét. A tenyészeteket 35 °C-on inkubáltuk és 24 óra múlva vizsgáltuk. A fedő tápfolyadék Gey-féle oldat volt, amely agar-agart (1,35%), borjúsavót (5%), pH 7,6 0,05 M Tris puffert (5%), lactalbumin hidrolizátumot (0,25%) és neutrálvöröst (0,01%) tartalmazott.

In vitro antibiotikus aktivitást turbidimetriásan vizsgáltunk. Jelen dolgozatban a Bac. cereus varietas mycoides ATCC 9634, Staphylococcus aureus 8357 NCTO 42, Escherichia coli K 12, Klebsiella pneumoniae és pseudomonas aeruginosa testorganizmusokkal, 8—8 párhuzamosan végzett mérés történtünk fel.

Akut általános toxicitási vizsgálatot 10—10 egér-

\* Jelenleg nincsen forgalomban.

ből álló csoportokon végeztünk. A Tri-MOTC intravénás dózisát 100–500 mg MOTC/testsúlykg között változtattuk.

Az empyema okai	1. táblázat
	Esetszám
Tüdőresectio szövődménye	2
Pneumonia után .....	2
Trauma .....	2
Spontán ptx .....	1
Pleuritis után .....	3
Hasi műtét után .....	3
	13

A tetracyclinek tüdőszövetszintjét és vesezsintjét nyulakon vizsgáltuk. Intravénásan 10 mg/kg MOTC, 15 mg/kg DOOTC és 20 mg/kg OTC-t adtunk a megfelelő Tri-tetracyclin formájában. Nyolc óra múlva vért vettünk és 8, 24 és 48 óra múlva 6–6 nyulat levegőbefújással megöltünk és a vérszérum antibiotikumtartalmát agar-diffúziós módszerrel — *Staphylococcus aureus* 8357 NCTO 42-t tesztmikroorganizmusként használva — meghatároztuk. A tüdő- és vesezsövetek antibiotikumtartalmát *Schach von Wittenau* és *Delahun*t módszere (12) szerint extrahálás után hasonlóképpen vizsgáltuk.

#### Beteganya

A gyógyszert lokálisan alkalmaztuk 13 mellkasi empyemás beteg kezelésében. A 13 férfibeteg életkora 40 év; a legfiatalabb 14, a legidősebb 65 éves. Az empyema okait az 1. táblázatban tüntetjük fel. A fennállási idő átlagban 95, a legrövidebb 15, a leghosszabb 375 nap volt. A kezelés megkezdésekor a betegek septicus-toxicus állapotban voltak és mindegyik hosszabb-rövidebb ideig már részesült antibiotikus kezelésben.

Tíz esetben drainage-t és állandó szívást, 3 esetben sorozatos punkciókat végeztünk. Tri-MOTC, ill. Tri-DOOTC oldatot a fentiek szerint készítettünk, majd phys. konyhasóoldattal tízszeresére hígítottuk és a punkció befejezésekor, ill. a drainált betegek esetében a drain-csővön keresztül alkalmaztuk. Utóbbiak esetében a gyógyszer beadása után 60 percig szünetelttük az állandó szívást. Az első napon 50–100 mg. majd naponta 1 × 50 mg MOTC, ill. DOOTC-t adtunk lokálisan, Tri-tetracyclin formájában. A kezelés időtartama 6 betegen 4 napig, 2 betegen 6 napig és 5 betegen 9 napig tartott.

A betegek vizeletének 20–20 ml-ét csökkentett nyomással nitrogén atmoszférában százszorosára besűrítettük, Kelly és Buyske módszere szerint kromato-

#### A pleurapunctatum bakteriológai leletei

Mikroorganizmus	Esetszám	Érzékeny*			Rezisztens*		
		OTC-re	MOTC-re	DOOTC-re	OTC-re	MOTC-re	DOOTC-re
<i>Proteus</i> .....	2	1	1	1	1	1	1
<i>Staphylococcus albus haem.</i> .....	4	1	1	2	3	3	1
<i>Escherichia coli</i> .....	3	2	2	2	1	1	2
<i>Streptococcus alfa haem.</i> .....	1	1	1	1	—	—	—
Vegyes bakteriumflóra .....	2	1	1	1	1	1	1
Baktérium nem nőtt ki .....	1	—	—	—	—	—	—
	13	6	6	7	6	6	5

\* Az érzékenységet a megfelelő Tri-tetracyclin oldatokkal átítatott korongokkal vizsgáltuk.

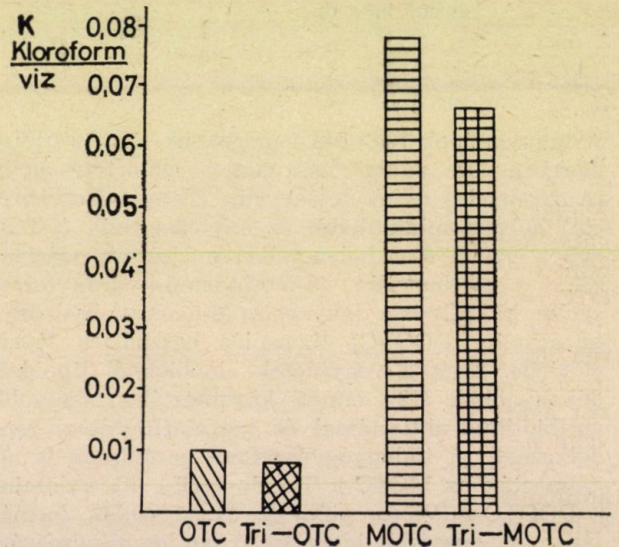
2. táblázat  
Antibiotikumok legkisebb gátló koncentrációja (µg/ml)

Törzsek	Antibiotikumok			Δ Methacyclin/Tris-methacyclin	p <
	Oxy-tetracyclin	Methacyclin	Tri-methacyclin		
<i>Bac. cereus varietas mycoides</i> ATCC 9634	0,200	0,356	0,147	0,21	0,01
<i>Staphylococcus aureus</i> 8357 NCTO 42	0,615	0,440	0,230	0,21	0,05
<i>Escherichia coli</i> K 12	0,800	0,525	0,435	0,09	0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,780	0,780	0,780	—	—
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	6,250	6,250	6,200	—	—

gráfiásan (6), valamint korábbi vizsgálatainkhoz hasonlóan bioautográfiával (4) azonosítottuk az antibiotikumokat.

#### Eredmények

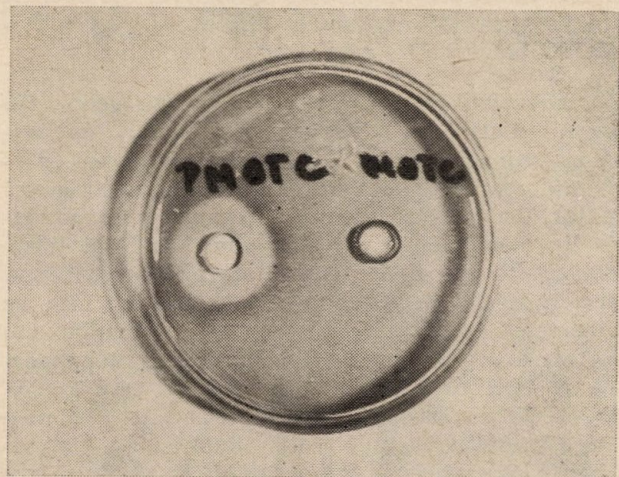
A kloroform—víz megoszlási hányadosokat a vér pH-ján (pH = 7,4) mutatja az 1. ábra. Látható, hogy a Tri-MOTC kloroform—víz megoszlási hányadosa 0,68, az MOTC-é 0,78, míg az OTC-é 0,01.



1. ábra.  
Az Oxytetracyclin, Tri-Oxytetracyclin, Methacyclin, Tri-Methacyclin kloroform—víz megoszlási hányadosa pH = 7,4-en

3. táblázat

A továbbiakban a Tri-MOTC legkisebb szövetkárosító koncentrációját vetettük össze a legkisebb kórokozót gátló koncentrációjával. A 2. ábrán a csirke-fibroblast szövetkultúrán a Tri-MOTC körül a sejtek épek maradnak és neutrálvörössel festődtek, míg a mellette felhelyezett pyrrolidinomethyl-oxytetracyclin körül a sejtek tönkrementek és neutrálvörössel nem festődtek, helyileg a Tri-MOTC tehát nem sejtkárosító.

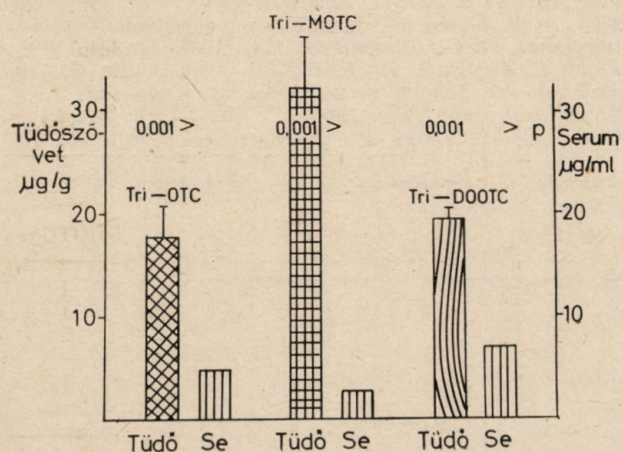


2. ábra. A pyrrolidinomethyl-oxytetracyclin (PMOTC) és a Tri-methacyclin (MOTC) hatása csirke-embryo fibroblast sejtekre. Mindkét anyag 2,5%-os vizes oldatát helyeztük a sejt-kultúrára

A Tri-MOTC legkisebb gátló koncentrációit a 2. táblázaton tüntettük fel. A Tri-MOTC legkisebb gátló koncentrációi szignifikánsan alacsonyabbak, mint az MOTC-é és jelentősen alacsonyabbak az OTC legkisebb gátló koncentrációjánál.

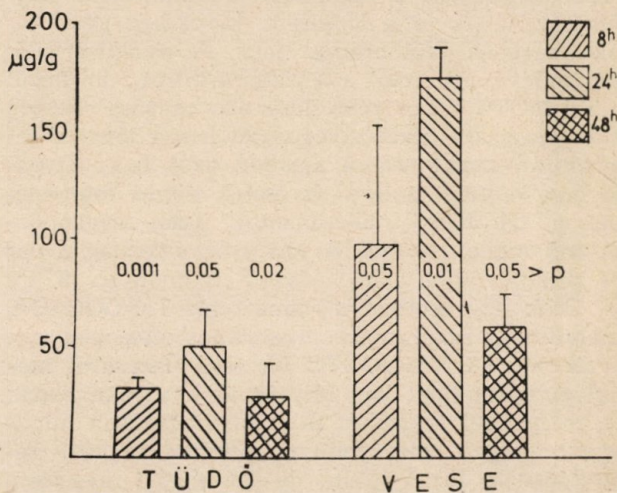
Az iv. alkalmazott Tri-MOTC LD<sub>50</sub> értéke egészen 500 mg/kg MOTC felett van. Ezen dózis alkalmazása mellett az állatok 20%-a pusztult el (a dózist a nagyobb térfogatú oldat beadása miatt növelni nem tudtuk).

A 3. ábrán tüntettük fel a nyulak tüdőszövet antibiotikum szintjét a beadás után 8 órával. Az alkalmazott 3 tetracyclin közül a Tri-MOTC-nek a



3. ábra. Antibiotikum szint a tüdőben (µg/g) és a serumban (µg/ml) 20 mg/kg Tri-oxytetracyclin, 10 mg/kg Tri-methacyclin és 15 mg/kg Tri-doxyccyclin iv. adása után 8 órával (6-6 nyúl)

legmagasabb a tüdőszövetszintje, annak ellenére, hogy a szérumban antibiotikumkoncentrációja a legalacsonyabb. A Tri-MOTC tüdőszövetszintje a beadás után 24 óra múlva a legmagasabb és 48 óra múlva már jelentősen csökken. A magas tüdőszövetszinttel egy időben a vese antibiotikum szintje is maximális értéket ér el (4. ábra).



4. ábra. Antibiotikum szint a tüdőben (µg/g) és a vesében (µg/g) 10 mg/kg Tri-methacyclin iv. adása után 8, 24 és 48 óra múlva (6-6 nyúl)

A Tri-MOTC kezelésben részesült empyemás betegek pleurapunctatumának bakteriológiai leletét mutatja a 3. táblázat. 11 betegen a gyógyszer lokális alkalmazása után 48-72 órával az addig purulens váladék feltisztult, savóssá vált. A betegek láztalanok lettek, üregük a szívás hatására megszűnt s így a drainage-t (punctiókat) is megszüntettük. Egy esetben — cavernaperforatiót követő pyopneumothorax miatt — műtét elvégzésére (decorticiatio) kényszerültünk, s így a gyógyhatás nem volt értékelhető. Egy másik eset az alapbetegség (tüdőrák agyi metastasisokkal) következtében beállt exitus miatt nem értékelhető.

Az empyemás betegek vizeletének kromatogramján az antibiotikus aktivitással rendelkező sárgán fluoreszkáló foltok R<sub>F</sub> értékei megegyeztek a Tri-MOTC és az ezekben a szolvensekben azonosan vándorló MOTC R<sub>F</sub> értékeivel (I. szolvens: R<sub>F</sub> = 0,48; II. szolvens: R<sub>F</sub> = 0,82; III. szolvens: R<sub>F</sub> = 0,38).

#### Megbeszélés

Az OTC-től a 6-os helyzetben eltérő szubsztituenst tartalmazó vegyületek nagyfokú lipoidoldékonyságuk és szövetaffinitásuk révén kerültek az érdeklődés előterébe. Miután az MOTC-ből komplexképzéssel vízben jól oldódó vegyületet nyertünk (3, 4), szükségesnek látszott megvizsgálni, hogy az MOTC biológiai módon előnyös lipoidoldékonysága mennyiben változott meg. Vizsgálataink szerint a Tri-MOTC kloroform-víz megoszlási hányadosa gyakorlatilag azonos a kiindulási vegyülettel, vagyis vízben és lipidben egyaránt jól oldódó

vegyületet nyertünk. A komplexképződés által nem változott meg a MOTC fehérjekötődése sem (15). Minden bizonnyal a kedvező víz és lipoidoldékony-ságnak tudható be mind a semleges pH mellett vízben jól oldódó vegyület nem szövetkárosító tulajdonsága (5, 11), mind a Tri-MOTC in vitro és in vivo magas antibiotikus aktivitása. Valamely helyi alkalmazásra szánt antibiotikum klinikai használhatóságát a legkisebb szövetkárosító koncentrációjának és a legkisebb kórokozót gátló töménységének különbsége jelzi. A nyúlkísérletek eredménye, miszerint a 3 vizsgált tetracyclin közül a Tri-MOTC a legkisebb dózis alkalmazása ellenére a legmagasabb tüdőszövetszintet hozza létre a beadás után már 8 órával, amellelt szólt, hogy egyenlő érzékenység mellett az esetek döntő többségében a Tri-MOTC-t alkalmazzuk. Ezen megfontolásunk mellett szóltak a tüdőgyógyászatban a per os készítménnyel elért kedvező eredmények (8, 14) is. Csak egy esetben alkalmaztunk Tri-DOOTC-t, melyben az izolált mikroorganizmus csak arra volt érzékeny. (A Tri-DOOTC iv. alkalmazásáról más helyen számolunk be.) Miután azok az empyemák is, melyekből az izolált mikroorganizmusok mind-egyik vizsgált tetracyclinnel szemben in vitro rezisztensnek bizonyultak, de Tri-MOTC kezelésre gyógyultak, fel kell tételeznünk, hogy ezen betegek esetében is a lokális kezelés által létrejött rendkívül magas tüdő antibiotikum szint a már „rezisztensnek” minősített baktérium kismértékű érzékenységét meghaladja. Felmerült annak lehetősége, hogy a Tri-MOTC-nek a tüdő által történt ily nagymértékű megkötése a Tri-MOTC kisebb eliminálásával, előnytelen akkumulálásával jár. A tüdő antibiotikum szintek 24 órával a beadás utáni maximuma és 48 órával a beadás utáni csökkenése ezt kizárja. A nyulak magas tüdőszövetszintjével egy időben a vesében is igen magas antibiotikum-koncentrációkat mértünk, ami a vizelettel történő kiválasztásra utal — ez a Tri-MOTC-vel kezelt empyemás betegek vizeletének vizsgálatakor be is igazolódott.

Sokan kételkednek a lokális antibiotikus kezelés hatásosságában, a klinikai tapasztalatok azonban egyértelműen igazolják a kezelés eredményességét. A pleuráról történő felszívódással kapcsolatos kísérletes vizsgálatok pedig — amelyeket egyikünk normális és gyulladáshoz viszonyított PAS-sal végzett (9) — azt bizonyítják, hogy az intrapleurális beadott gyógyszerek a gyomor-bél traktushoz hasonlóan szívódnak fel és ürülnek a vizelettel. Ezt támasztja alá a betegek vizelet-methacyclin kromatográfiás kimutatása is.

A mellkasi empyema kezelésének klasszikus alapelvei: a genny szabad levezetésének biztosítása, a tüdő mielőbbi kitágulásának elősegítése és a fertőzést fenntartó baktériumok elleni küzdelem lényegében évtizedek óta ismert. A helyesen alkalmazott kezelési elvek eredményeként ma már az akut empyema az esetek 75—80%-ában erre a kezelésre gyógyul. Sajnos az antibiotikumérzékenység vizsgálata nélküli kezelés polyresistens kórokozók kialakulásához vezet. Betegeink esetében is klinikára kerülésük előtt ez történt — s így a Tri-MOTC hatásossága még szembetűnőbb.

**Összefoglalás.** Szerzők Tri-methacyclin (50 mg/ml MOTC HCl hatóanyag-tartalmú) és Tri-doxycyclin (20 mg/ml DOOTC HCl hatóanyag-tartalmú) semleges kémhatású vizes oldatokat készítettek. Az új tetracyclin komplexek egyaránt víz- és lipoidoldékonyak és kedvezőbb biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az alapvegyületek. A Tri-MOTC legkisebb gátló koncentrációja az anyavegyületénél is alacsonyabb, szövetkárosító hatása nincs, 500 mg/kg Tri-MOTC-t iv. alkalmazva 10 egérből 8 maradt életben. Tri-OTC-t, Tri-DOOTC-t és Tri-MOTC-t nyulaknak iv. alkalmazva, 8 óra múlva a tüdő antibiotikumtartalma a Tri-MOTC adása után a legmagasabb 12 mellkasi empyemás betegnek intrapleurálisan Tri-MOTC-t, 1 betegnek Tri-DOOTC-t adva, 11 betegnek a gyógyszer alkalmazása után 48—72 órával a gennyes váladék feltisztult, 2 esetben a hatás nem volt értékelhető. Minden esetben kromatográfiával és bioautográfiával is kimutatható volt a vizelettel ürülő antibiotikum.

Köszönetet mondunk Háznagy Andrásné dr.-nak (Egyetemi Gyógyszertár) az oldószerampullák elkészítéséért.

**IRODALOM:** 1. Broshard, R. W. és mtsai: Science. 1949, 109, 199. — 2. Faragó E. és mtsai: Orv. Hetil. 1973, 114, 1860. — 3. Kahán, I. L., Hammer, H.: Chemotherapy. 1974, 20, 148. — 4. Kahán, I. L., Hammer, H.: Arzneimittelforsch. 1975, 25, 234. — 5. Kahán, I. L., Pápai I., Hammer, H.: Albrecht v. Graefe's Archiv für klin. exp. Ophthalm. 1974, 190, 257. — 6. Kelly, R. G., Buyske, D. A.: Antibiot. Chemother. 1960, 10, 604. — 7. Kiss J., Schnitzler J., Juhász I.: Orv. Hetil. 1973, 114, 1931. — 8. Kiss J. és mtsai: Orv. Hetil. 1969, 110, 2759. — 9. Kulka F.: Kandidátusi értekezés, 1960. — 10. Nahas, G. G.: Pharmacol. Rev. 1962, 14, 447. — 11. Pápai I., Kahán, I. L.: Klin. Mbl. Augenheilk. (Közlés alatt.) — 12. Schach v. Wittenau, M., Delahunt, S.: J. Pharmacol. exp. Ther. 1966, 152, 164. — 13. Schach v. Wittenau, M., Yeary, R.: J. Pharmacol. 1963, 140, 258. — 14. Smith, L. G.: Clin. Med. 1971, 25. — 15. Szepesy, G. L., Kahán, I. L.: Acta Phys. et Chem. Szeged. (Közlés alatt.)