

Krystyna Janukowicz

UBOCZNE DZIAŁANIE ANTYBIOTYKÓW NA PODSTAWIE WŁASNYCH OBSERWACJI

Z Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie
Dyrektor: dr med. O. Szałkiewicz
Kierownik naukowy: doc. dr med. C. Zychowicz

Problem ubocznego działania antybiotyków staje się coraz bardziej aktualny, do czego przyczynia się zwiększająca się z każdym rokiem ich produkcja i zużycie. Ze względu na łatwość stosowania antybiotyków oraz szeroki zakres działania, podaje się je często bez istotnych wskazań. Objawy ubocznego działania antybiotyku traktowane są często błędnie jako pogorszenie zasadniczej choroby i są powodem stosowania coraz to nowych leków (3). Ilustracją tego mogą być następujące obserwacje dotyczące dzieci skierowanych do naszego szpitala.

Przypadek 1. I.P. (nr hist. chor. 625/67), dziewczynka 12-miesięczna, została skierowana ze szpitala powiatowego z rozpoznaniem: *Pneumonia multifocalis protracta (mycostatica? specifica?)*, *abscessus glutei*, *pyelonephritis*, *hypotrepisia*, z powodu braku poprawy w czasie 66 dni pobytu. W tym czasie stosowano sigma-mycynę, makrocyclinę, streptomycynę, erytromycynę, mykostatynę, orisul, trisulfan, ponadto: środki naczyniowe i nasercowe, dianabol, witaminy, krew i plazmę. Przy przyjęciu stwierdzono: krańcowe wyniszczenie (niedobór wagi 45%), dziecko apatyczne, nie siedzi samodzielnie. Skóra cienka, mało elastyczna. Płuca bez zmian wypukowych, przykregosłupowo pojedyncze rzeżenia. Brzuch wzdęty, widoczne zarysy jelit. Badania pomocnicze. Morfologia: Hb 12,9 g%, krwinek czerwonych 3 800 000, krwinek białych 18 400; segmentowanych 56%, kwasochłonnych 1%, limfocytów 43%. Płytek 143 000, retykulocytów 6%. OB 10/21. W osadzie moczu liczne bakterie. We krwi: wapń 10,6 mg%, fosfor 4,5 mg%, cholesterol 124 mg%, cukier 85 mg%, mocznik 12 mg%. Proteinogram: białko całkowite 6,3 g%, albuminy 55%, globuliny 45% (alfa₁ 5,9%, alfa₂ 8,7%, beta 7,1%, gamma 23,3), A/G 1,23. W popłuczynach żołądkowych prątków gruźlicy, grzybków ani hemosyderycytów nie znaleziono. Posiewy kału ujemne. Odczyn WR ujemny. Odczyn Mantoux ujemny. Próba palcowa na płycie agarowej prawidłowa. Badanie rentgenowskie: wzmożenie rysunku naczyniowo-oskrzelowego i zrzębowego z ogniskami bezpowietrznymi w partiach przyśrodkowych płuc. Sylwetka serca prawidłowa.

W czasie pobytu w naszym szpitalu stosowano mykostatynę, sulfaguanidynę, lakcid, durabolinę, hepafort, witaminy. Jednorazowo przetoczono świeżą krew. Już od pierwszych dni leczenia stan dziecka stopniowo poprawiał się. Łaknienie było dobre. Obserwowano stały przyrost wagi. Ustąpiły zmiany osłuchowe i radiologiczne w płucach. Dziecko zaczęło się interesować otoczeniem i bawić. Po 30 dniach pobytu zostało wypisane w dobrym stanie ogólnym, z przyrostem wagi 1000 g.

Przypadek 2. M.W. (nr hist. chor. 1635/223/67), chłopiec 2-miesięczny, został skierowany ze szpitala powiatowego z powodu braku efektu leczniczego z rozpoznaniem: *Diarrhoea toxica*, *encephalopathia (post partum?) pneumonia multifoca-*

lis, hypotrepia. W czasie 41 dni leczenia stosowano: sigmamycynę, neomycynę, chlorocid, kolimycynę, streptomycynę, dożylnie erytromycynę i rewerynę, sulfaguani-dynę, furazolidon, mykostatynę, enteroseptol, hydrokortyzon, poza tym kroplówki nawadniające, albuminy, plazmę, krew. W dniu przyjęcia stan ogólny bardzo ciężki: dziecko znacznie wyniszczone, odwodnione, skóra szaroziemista. Wątroba wystaje na 2 cm spod łuku żebrowego. Badanie otoskopowe: ropne zapalenie ucha środkowego prawego. Badania pomocnicze. Morfologia: Hb 13,1 g%, krwinek czerwonych 3 200 000, krwinek białych 16 900; segmentowanych 60%, limfocytów 40%. OB 45/92. Mocz mętny, odczyn kwaśny, białko 1‰, pojedyncze nabłonki wielokątne, krwinek białych 90—100 w polu widzenia, krwinek czerwonych 5—8 (świeże i wyługowane), liczne pasma śluzu i bakterie. W surowicy krwi: fosfor 4 mg%, bilirubina 1,2 mg%. Proteinogram: białko całkowite 7,43 g%, albuminy 69%, globuliny 32% (alfa₁ 5,4%, alfa₂ 11,8%, beta 4%, gamma 10,8%), A/G 2,0. Płyn mózgowo-rdzeniowy bez zmian. Kał: pH 7, próby na kwas mlekowy i acetoctowy ujemne. Badanie rentgenowskie: wzmoczenie rysunku naczyniowo-oskrzelowego oraz obecność ognisk bezpowietrznych. Posiew krwi — gronkowce białe niehemolizujące koagulazoujemne, mocz — *E. coli* słabo wrażliwa na neomycynę, kału — gronkowce złociste hemolizujące koagulazododatnie oraz grzybki z rodzaju *Candida albicans*, ropy z ucha środkowego — *E. coli* oraz *Candida albicans*, płuczyn żołądkowych — *Candida albicans*.

W leczeniu stosowano mykostatynę, kolimycynę (przez 5 dni), witaminy, kroplówki nawadniające, gamma-globulinę, laktacid, calcium carbonicum, hepafort, kilkakrotnie przetaczano krew i plazmę. W pierwszym tygodniu pobytu w szpitalu dziecko gorączkowało do 39,2°, oddawało wolne stolce z domieszką śluzu, sporadycznie wymiotowało, ubywało na wadze. Począwszy od 2. tygodnia obserwowano powolną poprawę stanu ogólnego, spadek temperatury i unormowanie stolców. Badanie radiologiczne wykazało wyraźne cofanie się zmian w płucach. W następnych tygodniach leukocytoza i OB powróciły do normy, ropne zapalenie ucha środkowego jak również zmiany zapalne w płucach ustąpiły całkowicie, w moczu stwierdzano jedynie ślad białka i mieliczne leukocyty. Po 52 dniach pobytu dziecko wypisano w stanie ogólnym dobrym, z przyrostem wagi 1240 g.

Przypadek 3. B.O. (nr hist. chor. 1032/597/66), chłopiec 2-miesięczny, został skierowany ze szpitala powiatowego z powodu braku efektu leczniczego z rozpoznaniem: *Sepsis staphylococcica, omphalitis, pneumonia bilateralis, myocarditis septica, enterocolitis acuta*. W ciągu 40 dni stosowano penicylinę, metycylinę, streptomycynę, chloramfenikol, sigmamycynę, oksytetracynę, kolimycynę, nowobiocynę, mykostatynę, orisul, ponadto hydrokortyzon, lanatozyd C, kofeinę, laktacid, witaminy, krew, plazmę, albuminy, kroplówki nawadniające. Przy przyjęciu dziecko blade, wyniszczone, niedobór wagi 10%, rysy twarzy zaostrome, elastyczność skóry zmniejszona, wątroba wystaje na 2 cm poniżej łuku żebrowego, śledziona wyczuwalna. Badanie otoskopowe: obustronne, ropne zapalenie ucha środkowego. Badania pomocnicze. Morfologia: Hb 14,1 g%, krwinek czerwonych 4 800 000, krwinek białych 14 000; pałeczkowatych 2%, segmentowanych 50%, limfocytów 47%, monocytów 1%. W moczu 0,033‰ białka. W surowicy krwi: wapń 10 mg%, fosfor 4,8 mg%. Krzywa cukrowa po doustnym obciążeniu laktozą prawidłowa. Próba Wohla na obecność laktozy w moczu ujemna. Ilość wydalonych w moczu w ciągu doby 17-KS 1,3 mg. Zdjęcie rentgenowskie: wzmoczenie rysunku naczyniowo-oskrzelowego z widocznymi ogniskami o charakterze zapalnym w partiach przyśrodkowych płuc po stronie prawej. Sylwetka serca prawidłowa. Z krwi, kału oraz ropy z ucha wyhodowano gronkowce złociste hemolizujące koagulazododatnie, średnio wrażliwe na neomycynę, słabo na penicylinę i streptomycynę, z kału (poza tym pałeczka *Salmonella enteritidis*).

W początkowym okresie obok diety stosowano: detreomycynę, sulfaguani-dynę, mykostatynę, laktacid, witaminy C, B₁₂, K. Jednorazowo podano gamma-globulinę. Wobec braku poprawy (gorączka do 38,6°C, brak przyrostu wagi, stolce półpłynne z dużą ilością śluzu) odstawiono detreomycynę, pozostawiając sulfaguani-dynę, mykostatynę, laktacid, węglan wapnia, witaminy. Dodano ponadto durabolinę, hepafort, przetoczono krew i plazmę. W drugim tygodniu pobytu stan dziecka wyraźnie poprawił się: gorączka ustąpiła, łaknienie dobre, stały przyrost wagi. Obustronne zapalenie ucha środkowego opanowano miejscowym leczeniem. Zmiany zapalne w płucach ustąpiły całkowicie. Dziecko wypisano do domu po 34 dniach pobytu jako nosiciela pałeczki *S. enteritidis*, w dobrym stanie ogólnym, z przyrostem wagi 1120 g.

Przypadek 4. J.P. (nr hist. chor. 1586/189/211/68), chłopiec 2-miesięczny, został skierowany z podejrzeniem wady wrodzonej serca. W wywiadzie ustalono okresowe zaparcia i wymioty. Przy przyjęciu stan ogólny dobry, odżywienie upośledzone. Nad koniuszkiem serca rozdwojenie I tonu. Brzuch zapadnięty, z wyczuwalnymi masami kałowymi. Badania pomocnicze. Morfologia: Hb 11 g%, krwinek czerwonych 3 000 000, krwinek białych 12 200; pałeczkowatych 1%, segmentowanych 52%, limfocytów 47%. Mocz bez zmian. Wyniki badań chemicznych krwi prawidłowe. Proteinogram: białko całkowite 5,6 g%, albuminy 40%, globuliny 60% (alfa₁ 8,9%, alfa₂ 24,1%, beta 10,5%, gamma 16,5%), A/G 0,67. Krzywe cukrowe po doustnym obciążeniu glukozą i laktozą spłaszczone. Ilość wydalonych w moczu w ciągu doby 17-KS 1,5 mg. Badanie rentgenowskie: narządy klatki piersiowej bez zmian, pasaż kontrastu przez przewód pokarmowy prawidłowy. Elektrokardiogram wykazał częściowy blok prawej odnogi pęczka Hisa.

W drugim tygodniu pobytu w szpitalu wystąpiła gorączka i wolne stolce ze śluzem. Stwierdzono objawy odwodnienia i zatrucia. Zastosowano nawadnianie pozajelitowe, detreomycynę, sulfaguani-dynę oraz dietę. Stan ogólny pogarszał się — dziecko gorączkowało nadal, ubywało na wadze, wymiotowało, jadło niechętnie. Dołączyły się objawy zapalenia płuc z niewydolnością krążenia. Tętno serca było głucho, ciche. Zastosowano erytromycynę, hormony kory nadnercza, następnie podawano kolejno metycylinę i kolimycynę. W ciągu dwutygodniowego leczenia nie uzyskano żadnej poprawy. Dziecko było niespokojne, cierpiące, szarobłede. Mimo stałego stosowania kroplówek objawy odwodnienia i zatrucia utrzymywały się. Zdecydowano się wobec tego, mimo dodatnich posiewów kału (początkowo hodowano pałeczkę *S. enteritidis*, później również gronkowce złociste); na odstawienie wszystkich antybiotyków. Od tego momentu obserwowano stałą, powolną poprawę stanu ogólnego. Dziecko przestało gorączkować, nie wymiotowało, jadło chętnie, zaczęło przybierać na wadze, w ciągu tygodnia stolce unormowały się. Wypisane do domu w stanie ogólnym dobrym, z przyrostem wagi 300 g. Rozpoznano salmonelozę i toksyczne uszkodzenie mięśnia serca.

Z 4 obserwowanych dzieci troje zostało przekazanych do naszego szpitala z powodu długotrwałego utrzymywania się zapalenia płuc, biegunki i postępującego wyniszczenia — nie poddających się leczeniu. U jednego dziecka skierowanego w celu diagnostyki wady wrodzonej serca rozwinęła się biegunka o ciężkim przebiegu w czasie pobytu w naszym szpitalu. Mimo stosowania odpowiedniego leczenia (antybiotyki, dieta, witaminy) objawy chorobowe utrzymywały się przez 2 tygodnie i ciężki stan dziecka zaczął stopniowo poprawiać się dopiero z chwilą odstawienia antybiotyków. U wszystkich zatem obserwowanych dzieci uzyskanie poprawy i wyleczenie można wiązać z całkowitym odstawieniem antybiotyków bezpośrednio po przyjęciu do naszego szpitala (przyp. 1, 2, 3) lub później (przyp. 4).

W jednym przypadku (przyp. 2) długotrwałe podawanie antybiotyków doprowadziło do rozwoju grzybicy. Podobne przypadki uogólnionej moniliazji w następstwie antybiotykoterapii opisują inni autorzy (1, 11). Filatowa (5) stwierdziła grzybicę u 21% spośród 147 chorych leczonych antybiotykami, przy czym u dzieci hipotrotycznych grzybicę rozwijały się już po kilku małych dawkach antybiotyków. Wg Chojnowskiego (3) kojarzenie antybiotyków z kortykosterydami zwiększa możliwość rozwinięcia się grzybicy. Niezależnie od grzybicy długotrwałe podawanie antybiotyków sprzyja rozwojowi różnorodnej flory bakteryjnej, m.in. niewrażliwych szczepów gronkowca, pałeczki okrężnicy, pałeczki *S. enteritidis* (przyp. 2 i 3). Zjawisko to może wystąpić nawet, jak wskazują własne obserwacje, u dzieci, u których stosuje się antybiotyki w prawidłowych dawkach i niezbyt długo (przyp. 4). Nasuwa się zatem przypuszczenie, że antybiotyki w niektórych przypadkach doprowadzić mogą do zmniejszenia właściwości obronnych samego ustroju.

Szkodliwe skutki działania antybiotyków u dzieci ze względu na słabość mechanizmów obronnych nie są tak wyraźne jak u dorosłych. Z tego powodu uważa się je często za inne schorzenia (12). Sutherland (14) przestrzega przed podawaniem wcześniakom i noworodkom antybiotyków w takich dawkach na kg ciężaru ciała jak niemowlętom i starszym dzieciom. Niedojrzałość wątroby i nerek prowadzi do kumulacji leków (szczególnie penicyliny, streptomycyny i chloramfenikolu). Występowanie powikłań związane jest nie tylko z charakterystycznymi dla danego antybiotyku zdolnościami wywoływania określonych uszkodzeń lecz także z ogólnym, nieswoistym wpływem na przemianę materii (3), z odczynowością, wydolnością enzymatyczną tkanek i narządów (13), Jeske (8) wyróżnia uboczne, pośrednie działanie antybiotyków, podkreślając toksyczny wpływ produktów rozpadu bakterii unieczynnionych całkowicie lub częściowo pod wpływem antybiotyków. Inni autorzy (2, 10) dodają, że toksyczne działanie antybiotyków zależy w dużej mierze od zawartości w nich chemicznych domieszek lub od stopnia ich oczyszczenia.

Aby zapobiec różnorodnym powikłaniom należy antybiotyki dawać tylko wtedy, gdy istnieją ku temu odpowiednie wskazania. Należy poza tym kierować się etiologią choroby, antybiogramem, stosować odpowiednie dawki, prowadzić leczenie przez odpowiedni okres czasu, unikać antybiotyków toksycznych. Jeśli zachodzi konieczność kojarzenia antybiotyków należy pamiętać o możliwości sumowania się objawów ich ubocznego działania lub antagonizmu w stosunku do czynnika etiologicznego (3). Antybiotyki o szerokim zakresie działania są lepiej znoszone, gdy się je podaje dożylnie, przez co unika się szkodliwego działania na florę bakteryjną przewodu pokarmowego (4, 6). Po zastosowaniu półsyntetycznych i syntetycznych preparatów penicyliny objawy uboczne pojawiają się rzadziej (4). Ze względu na działanie uboczne niektórzy autorzy (3, 7) przestrzegają przed zapobiegawczym stosowaniem antybiotyków w ostrych chorobach wirusowych.

WNIOSKI

1. Długotrwałe stosowanie antybiotyków prowadzi często do rozwoju różnorodnej flory bakteryjnej, głównie gronkowców, oraz grzybic.

2. Stosowanie antybiotyków przez dłuższy okres czasu może wywołać objawy zatrucia organizmu, które często traktowane są jako pogorsze-

nie lub jako powikłanie zasadniczej sprawy chorobowej. Błędna interpretacja objawów jest przyczyną niepotrzebnego dodawania coraz to nowych antybiotyków.

3. W każdym przypadku sprawy chorobowej nie poddającej się leczeniu należy rozważyć możliwość całkowitego odstawienia antybiotyków jako postępowania z wyboru.

К. Янукович

ПОВОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ОСНОВАНИИ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Содержание

У 4 младенцев не достигнуто улучшения во время длительного лечения разными антибиотиками пневмонии и поноса с тяжелым течением. В одном случае развился микоз, в других произошло дополнительное заражение стафилококками и *Salmonella enteritidis*. Улучшение а затем вылечение было достигнуто после исключения антибиотиков. Автор рекомендует, чтобы при болезнях не поддающихся лечению антибиотиками учитывать возможность прекращения применения их как метод выбора.

К. Janukowicz

SIDE-EFFECTS OF ANTIBIOTICS IN THE LIGHT OF OWN OBSERVATIONS

Summary

In four infants no improvement could have been obtained during prolonged treatment with various antibiotics in the course of pneumonia and severe diarrhoea. In one case mycosis developed, while in the remaining cases staphylococcal infections and *Salmonella enteritidis* infection appeared. Improvement and then cure was obtained when antibiotics were excluded from treatment. The author suggests that in diseases not responding to antibiotics withdrawal of these drugs should be taken into account as a method of choice.

PIŚMIENICTWO

1. Blue M. L.: Sinai Hospital J., 1960, 9, 65. — 2. Bober S., Grzęda W., Krotkiewski A., Namysłowski I.: Uboczne działanie antybiotyków, PZWL, Warszawa 1961. — 3. Chojnowski J. R.: Biuletyn Informacyjny Polfa, 1965, 7, 197. — 4. Denig H., Kettel I.: Dtsch. med. Wschr., 1967, 32, 1426. — 5. Filatowa N. S.: wg Excerpta Medica, 1963, 17, 626. — 6. Gibiński K.: Biuletyn Informacyjny Polfa, 1966, 6, 16. — 7. Hades H. L.: Pediatrics, 1959, 24, 126. — 8. Jeske J.: Niektóre własności i zastosowanie farmakologiczne antybiotyków, Polfa, Warszawa 1960. — 9. Kagan B. M.: Pediat. Clin. N. Amer., 1956, 3, 439. — 10. Kaszkij P.: Antybiotyki i ich praktyczeskoe ispolzowanie, Leningrad 1952. — 11. Neuhauser G.: Z. Kinderheilk., 1964, 91, 85. — 12. Nowak S.: Ped. Pol., 1956, 31, 1121. — 13. Sokołowska-Dekowa A.: Choroby gronkowcowe u dzieci, PZWL, Warszawa 1965. — 14. Sutherland J. M.: Pediatrics, 1963, 32, 201.

Otrzymano: 8.VII.1968 r. Adres: Olsztyn, Wojewódzki Szpital Dziecięcy.

KOMUNIKAT

Zarząd Sekcji Ortodontycznej PTS zawiadamia, że w dniach 5—6 czerwca 1970 r. odbędzie się w Katowicach XI Ogólnopolska Konferencja Naukowa Ortodontów.

Tematyka:

1. Ekstrakcja w leczeniu ortodontycznym.
2. Leczenie ortodontyczno-protetyczne u dzieci i młodzieży.
3. Diagnostyka zaburzeń zębowych — dyskusja „Okragłego Stołu”.
4. Wolne tematy.

Zgłoszenia tytułów referatów wraz z podaniem krótkiego streszczenia oraz zgłoszenie uczestnictwa w Konferencji należy podać w nieprzekraczalnym terminie do 1.XI.1969 r.

Prace na Zjazd w pełnym brzmieniu należy nadesłać w 2 egzemplarzach z pełną dokumentacją do dnia 31.I.1970 r. pod adresem Zarządu Sekcji Ortodontycznej PTS, Zabrze, Plac Dworcowy 3, Zakład Ortodontcji.

Czas wygłoszenia referatu łącznie z przedstawieniem dokumentacji — 10 minut. Do pracy należy dołączyć streszczenie referatu, nie przekraczającego 15 wierszy, w języku polskim, rosyjskim, angielskim i niemieckim. Dopuszczalna jest dokumentacja w formie diapozytywów 5 × 5 oraz filmów 16 mm.

Sekretarz
Zarządu Sekcji Ortodontycznej
PTS
Dr K. Grzesiewska

Przewodnicząca
Zarządu Sekcji Ortodontycznej
PTS
Doc. dr F. Łabiszewska-Jaruzelska