

Szegedi Orvostudományi Egyetem
I. Sebészeti Klinika
(igazgató: Petri Gábor dr.)

Anaerob fertőzések megelőzése metronidazollal (Klion) a vastagbélsebészetben

Baradnay Gyula dr., Nagy Attila dr.,
Zöllei István dr., és Petri Gábor dr.

Noha az anaerob kórokozókat először Pasteur 1861-ben írta le és szórványos közlések e század harmincas-negyvenes éveiben is jelentek meg az appendicitisben, gynecológiai kórképekben játszott szerepükről, a nem spórás anaerob kórokozók jelentősége iránti komolyabb figyelem felébredése a hatvanas évek végére tehető, amikor laboratóriumi izolálásuk, azonosításuk technikája kifejlődött (20). Hogy a klinikai fertőzésekben játszott szerepük milyen lehet, annak bizonyítására álljon itt két adat: Moore és munkatársai 1969-ben a klinikai bakteriológiai minták 85%-ában mutattak ki nem spórás anaerob kórokozókat és Wilson és munkatársai 1972-ben a Mayo Klinika 15 hónapos anyagából származó 1728 pozitív haemocultura 27%-ában találtak anaerobokat. A vastagbélben és székletben az esetek túlnyomó részében megtalálható Bacterioides törzsek jelentősége Gorbach és munkatársai (1967), Moore és munkatársai (1969) és mások munkája nyomán vált közismertté (8, 14, 30). Az első két átfogó munka, mely az anaerob fertőzések súlyát és kezelésük lehetőségeit részletesen tárgyalja Finegoldtól (1977) és Willistől (1977) származik. A magyar irodalomban is találunk szórványos közléseket az anaerob fertőzésekről, sepsisről (2, 7, 13, 22), sőt sikeres gyógyeredményekről is (35). A metronidazol gyógyászati alkalmazása a trichomoniasis, amoebiasis, giardiasis kezelésére 19 évre nyúlik vissza, de hogy az anaerobokra is erélyesen hat, az csupán néhány év óta ismeretes (10, 18, 33, 38). Érdekes rámutatni, hogy a Magyarországon forgalomban levő metronidazol készítményről, mely tablettá, hüvelytablettá és végbélkúp formájában kapható (Klion EGYT) néven, sem az „Útmutató a Gyógyszerkészítmények

Rendelésére” című kiadvány (1977) sem *Issekutz* népszerű könyve a Gyógyszerrendelés (1979) egyáltalán nem említi, hogy a szer indikációs területei között az anaerob fertőzések is szerepelhetnek. Az 1979-ben és 1980-ban tartott számos nemzetközi metronidazol symposion előadói arra a következtetésre jutottak, hogy „felejtjük el” az aerob kórokozókat és figyelmünket összpontosítsuk az anaerobokra a súlyos klinikai fertőzések számos területén. Ha az appendicitis (46), a gynecológiai fertőzések (45) és nem utolsósorban a vastagbélsebeszet tárgykörében az anaerob fertőzésekről szóló munkákat átolvassuk, ez a tanács nem is tűnik nagy túlzásnak.

A colorectalis sebészetben a „sepsis”-ek arányát, amelyekbe a sebgyógyulást is beleértik, átlagosan 50%-ban adják meg a szerzők (12, 48). Ezek között nagy számban vannak súlyos lefolyású esetek, amelyekben a seb külleme, a necrosisra való hajlam, a bőr alatti szövetek és a fascia elfolyósodása, a genny minősége, szürkésbarna színe, jellegzetes bűze, a kórképnek a keringésre, a májra, a vesékre igen gyorsan kialakuló toxikus hatása klinikailag jellemző lehet (2, 7, 18). Az anaerob shock néhány óra alatt kialakul s még a kezelés elkezdése előtt halálhoz vezet (2, 43). A halálzási arány még a viszonylag időben elkezdett kezelés ellenére is eléri a 80, sőt 100%-ot. (21, 43). Mivel az anaerob kórokozók a vastagbélben többszörös túlsúlyban vannak az aerob törzsekkel szemben (8, 14, 29, 30—37), érthető, hogy a postoperatív sebfertőzések 25—40%-ában tisztán vagy aerob kórokozókkal keverten anaerob baktériumok tenyésztethetők ki (10, 18, 19, 40, 49). A vastagbélrendszerben a leggyakoribb nem spórás anaerobok (melyek már a születés utáni első hét végén is csaknem a felnőttéivel azonos számban megtalálhatók Long és Swenson adatai szerint) a Bacterioides fragilis, Clostridium perfringens és egyes Peptostreptococcus törzsek (18, 40, 49). A metronidazol igen markáns antibakteriális hatásának felismerése óta mind a megelőzéssel, mind a kialakult anaerob fertőzések kezelésével foglalkozó dolgozatok és monográfiák egész sora számol be a szer alkalmazásának nagy sikeréről (1, 10, 18, 22, 33, 47).

A hazai gyártású metronidazol készítményt (Klion) 1977 ősze óta alkalmazzuk preventív céllal vastagbélműtétre kerülő betegeinken. Első munkánkban (38) megállapítottuk, hogy a műtét előtt három napon át per os adagolt napi 750 mg metronidazol (3×1 tbl.) selektíve hat az anaerob törzsekre és hogy a vastagbélben az anaerobok két fő reprezentánsának a Bacterioides és Clostridium törzseknek a száma statisztikailag szignifikáns módon csökkent. E megfigyelésünk megegyezett számos szerző adatával, akik az angol, ill. a francia gyártmányú metronidazollal, a Flagyllal végeztek hasonló vizsgálatokat.

E munkánkban a metronidazol adagolással kiegészített vastagbél-előkészítésnek a postoperatív kihatásait kívántuk megvizsgálni számos klinikai, bakteriológiai és laboratóriumi paraméter egybevetése alapján.

1. táblázat **Vastagbél előkészítés sulfonamid, illetve sulfonamid + metronidazol kombinációval**

	A sulfaguanidin + metronidazol	B sulfaguanidin
Kor átlag (év)	56,2	58,6
Férfi : nő arány	15 : 24	35 : 40
Műtét:		
jobb hemicolectomia	6	19
bal hemicolectomia	22	33
abdomino-perinealis exstirpatio	11	23
Összesen	39	75

Anyag és módszer

Klinikánk daganatos vastagbélműtési anyagából válogatás nélkül két csoportot állítottunk össze. Az A-val jelzett csoportba 39 beteg tartozott. Ezek a szokványos előkészítés (salakmentes étrend, hashajtás, napi 3 × 3 tabl. Sulfaguanidin) beöntések mellett a műtétet megelőző három napon át napi 3 × 1 tbl. (750 mg) Kliont kaptak szájon át. A másik, B-vel jelzett csoport 75 tagja a Klion adagolás kivételével az előzővel mindenben megegyező előkészítésben részesült. A vizsgálatban részt vevő 114 beteg nem, életkor, műtési típus szerinti megoszlását az 1. táblázat szemlélteti. A két csoport a nemek megoszlása, életkor és a különböző műtétek aránya szempontjából közel azonos, tehát összehasonlítható. A két csoport beteget a postoperatív időszakban mind antibiotikum adagolás, mind egyéb szempontból teljesen azonos kezelésben részesítették. Mindkét csoportban figyelemmel kísértük a sebfertőzések előfordulását (a hasfal rétegeire szorító génynyedéseket) a postoperatív peritonitiseket; a betegek lázmenetéből megállapítottuk a 38 °C feletti lázkiugrások számát, rendszeresen ellenőriztük a 3., 5., 8. és 11-ik postoperatív napon a fehérvérsejt-szám alakulását a megszámláltuk a 8 G/l feletti értékeket. A fehérvérsejt-szám meghatározások száma az A csoportban 156, a lázméréseké 507, a B csoportban 300, illetve 1133 volt. E mérési számokból emeltük ki a 2. táblázatban feltüntetett kóros értékeket. Értékeltek végül a két csoportban a műtési letalitást. Az elgennyedt sebek váladékából ismételen aerob és anaerob kórokozók tenyésztése végett mintákat vettünk. E minták először thyoglycolat szállító táptalajba kerültek, majd az inkubációt anaerob kamrában folytattuk. Az értékelésre 24, ill. 48 óra múlva került sor. A bakteriológiai vizsgálatok technikai részleteit illetően utalunk korábbi közleményünkre (38). A baktériumtörzsek identifikálása után resistensia vizsgálatot végeztünk 11-féle antibiotikummal szemben. Ezek a következők voltak: penicillin, ampicillin, oxacillin, erythromycin, streptomycin, tetracyclin, chloramphenicol, polymixin B., neomycin, gentamycin, kanamycin. Esetenként vizsgáltuk a metronidazollal és néhány más antibiotikummal szembeni

rezisztenciát is, de ezeket a további értékelésből kihagytuk.

Eredmények

A metronidazollal kombinált előkészítés eredményeit a kontroll csoporttal összehasonlítva, a 2. táblázat szemlélteti. A sebgyógyódások aránya az A, vagyis a teszt csoportban 41%, míg a B, azaz a kontroll csoportban 55% volt. Az aerob kórokozók előfordulási aránya sebfertőzésekben gyakorlatilag azonos: a teszt csoportban 39 esetből 15 (38%), a kontroll csoportban pedig 75 esetből 32 (43%).

Számottevő, sőt döntő különbség adódik viszont a sebgyógyódást, ill. a peritonitist előidéző kórokozók között aerob, illetve anaerob tulajdonságaikat illetően. A teszt csoportban egyetlen esetben tenyésztett ki anaerob kórokozót a 15 aerob esettel szemben. Meg kell jegyeznünk, hogy ez az egy anaerob kórokozót egy fakultatív anaerob *Peptostreptococcus* törzshöz tartozott, amely metronidazollal szemben rezisztensnek mutatkozott. Obligát anaerob törzs tehát a metronidazollal előkészített csoportból *egyetlen esetben sem* tenyésztett ki. A kontroll csoportban viszont 9 esetben, azaz a fertőzött esetek 22%-ában találtunk anaerob kórokozókat. Nem mutatkozik számottevő különbség a két csoport között a postoperatív peritonitisek, a fehérvérsejt-szám emelkedések és a lázas állapotok gyakoriságát illetően. A legfontosabb és jelentőségében is legdöntőbb különbség a postoperatív letalitásban van: a kontroll csoport 6 halálos esetével (8%) szemben a teszt csoportban halálozásunk nem volt.

A rezisztencia-vizsgálatok eredményeiből az tűnik ki, hogy a kontroll csoportban előfordult 9 anaerob kórokozót (melyek *Bacterioides fragilis*, *Clostridium perfringens* és *Peptostreptococcus* törzsekből álltak) közül 5, tehát a baktériumok több mint fele nem volt érzékeny a már említett 11 antibiotikummal szemben, pedig ezek között legalább öt is rendelkezik elvileg anti-anaerob hatással. A teszt csoportban viszont csupán egyetlen anaerob kórokozót volt rezisztens, mely — mint már említettük — fakultatív anaerob *Peptostreptococcus* volt. Az aerob baktériumok igen széles skálája tenyésztett ki mindkét vizsgálati csoportban. Ezek túlnyomó része bélbaktérium volt. Az infekciók több mint háromnegyedét *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* és *Pseudomonas* törzsek okozták. Érdekes, hogy a metronidazollal előkészített csoportban *Klebsiella* fertőzés egyáltalán nem és *Pseudomonas* infekció is csupán egyetlen esetben fordult elő. E megállapítás további vizsgálatra és magyarázatra szorul.

2. táblázat **Postoperatív szövődmények a két vizsgált betegcsoportban**

Vizsgálati csoport	Eset-szám	Sebgyógyódás	Kórokozó aerob	Kórokozó anaerob	Peritonitis	Fvs szám 8 G/1	Láz 38°C	Letalitás
A sulfaguanidin + metronidazol	39	16 (41%)	15 (38%)	1*	3 (8%)	60 (38%)	174 (34%)	0
B sulfaguanidin	75	41 (55%)	32 (43%)	9 (22%)	7 (9%)	133 (44%)	402 (35%)	6 (8%)

* fakultatív anaerob

Megfigyeléseinkből az alábbi következtetések adódnak: a vastagbélműtétek előkészítésében alkalmazott anti-anaerob szer a metronidazol fentebb vázolt per os adagolása bizonyítottan védelmet nyújt a postoperatív anaerob fertőzésekkel szemben. Ezt az állítást mind a bakteriológiai tenyésztési és rezisztencia-vizsgálatok, mind pedig a klinikai paraméterek kontroll csoporttal való összevetése igazolja. A Klionnal előkészített csoport egyetlen esetben kimutatott anaerob fertőzése nem tekinthető a kezelés kudarcának, mert ezt a fakultatív anaerob *Peptostreptococcus* okozta és mint *Willis* írja, a metronidazol hatástalan a fakultatív anaerobokkal szemben.

Korábban közölt munkánkkal egybevetve jelen eredményeinket, azt állíthatjuk, hogy a magyar metronidazol készítmény, a Klion, a vastagbél anaerob flórájának jelentős gátlásával fejti ki vázolt hatását. Az is bizonyosnak látszik, hogy a Klion nincs hatással az aerob baktériumflórára, minek következtében a megfelelően tervezett klinikai vizsgálatokban hatása számos mellékes körülmény befolyásától mentesen lemérhető. A két vizsgált csoport között az aerob kórokozók által előidézett gennyedések, peritonitisek és ezek klinikai és laboratóriumi következményeiként jelentkező leucocytosisban nincs számottevő különbség. A döntő különbség az anaerob fertőzések bizonyítható elmaradásában és a postoperatív letalitás különbségében mutatkozik meg: a teszt csoportban 0 letalitás, a kontroll csoportban 8%. E különbséget más szavakkal úgy is értelmezhetjük, hogy míg az anaerob fertőzések nagyobb része a közismert klinikai kezelésmódok összességével leküzdhető és így a beteg élete megmenthető, addig a már kialakult anaerob fertőzés kezelési kilátásai a hagyományos kezelés esetén nagyon rosszak és nagy valószínűséggel az életet fenyegetik.

A colon-műtétek praeoperatív gyógyszeres előkészítésének gyakorlata bár több mint negyven éves múltra tekint vissza (23), máig sem mondható egységesnek; a kipróbált szerek egész sora közismert. *Willis* (51) a legutóbbi 10 év irodalmából hét olyan szerző különböző per os antibioticum kombinációval végzett előkészítési módozatait értékeli, aki a kezelés hatását a postoperatív „sepsis” arányával mérte. Eszerint a legjobb eredmény a neomycin + erythromycin (6, 39), illetve a neomycin + tetracyclin (48) kombinációval érhető el: a postoperatív „sepsis” arány 0–9% a kontroll csoport 30–62%-ával szemben. Megjegyzendő, hogy a kontroll csoport több szerző anyagában fel nem szívódó sulphonamid készítményt kapott. Jelenlegi gyakorlatunkban mi is elhagytuk a sulphonamid alkalmazását és előkészítésünk mycerin sulphat + metronidazol kombinációból áll. A mechanikus bél-tisztítás, beleértve a ma oly divatos „bélátmosás” módszerét is, többek szerint (4, 32, 39) a colon baktérium tartalmára semmiféle hatással nincs. Mások (31) a teljes bélátmosás módszerét az öblítő folyadékba tett metronidazol, ill. neomycin oldattal jó kilátásokkal kecsegtető eljárásnak tartják,

de határozott következtetésekre még nem vállalkoznak.

A metronidazol profilaxisról a colon sebészeten először *Goldring és munkatársai* (1975) számoltak be, míg a módszer elterjedéséről szóló közlemények közül *Gillespie és munkatársai* (1978) munkáját emeljük ki.

A gyógyszer bejuttatásának módja (per os, illetve intravénás adagolás) kérdésében a kutatók többsége elegendőnek tartja a per os adagolást, de az intravénás előkészítésnek is vannak hívei: *Richards* két 39–39 betegből álló csoportban vizsgálta a per os és intravénás adagolás hatását. Megállapította, hogy a metronidazol koncentrációja a vérben mindkét adásmód mellett 15–16,4 µg/ml körül volt. Ez a szint mások szerint is elégséges a kívánt hatás eléréséhez. Kimutatta továbbá, hogy kétnapos per os előkészítés, illetve a metronidazol intravénás beadása után 1 órával a vastagbél-tartalomban a gyógyszer átlagos koncentrációja 2,5 µg/ml, illetve 3,4 µg/ml volt. Mindkét módszerrel a bacterioides tartalom a bélben signifikáns mértékben csökkent. A két vizsgálati csoport klinikai eredményei egyformán jók voltak, anaerob infekció nem fordult elő. *Eykyn* 500 mg metronidazol ad i. v. műtét előtt 20–30 perccel és ezt az adagot megismétli 8 és 16 órával később. Ezzel az ún. peroperatív adagolással a súlyosabb postoperatív infekciókat 13,6%-ra csökkentette a kontroll csoport 51,2%-val szemben. Eredményei alapján mind a hosszabban tartó metronidazol előkészítést, mind pedig az egyéb gyógyszerek praeoperatív adagolását szükségtelennak tartja. *Aeberhard* a metronidazol és kanamycin per os és intravénás előkészítési módjait hasonlítja össze. A gyógyszereket az intravénás csoportban 3 adagban a műtét előtt közvetlenül, a műtét napján este és a következő reggel adja be. A betegek így 3×500 mg metronidazol és 3×1 g kanamycint kapnak. A kanamycin intramuscularisan is adható. A per os előkészítés 3 nappal a műtét előtt 2 napon át adott napi 1,2 g metronidazolból és három napon át adott napi 3 g kanamycinből áll. A két vizsgálati csoport között klinikailag mérhető különbség nem volt, de a műtét időpontjában a serum metronidazol-koncentrációban nagy eltérést észlelt: az intravénás csoportban 12,2 µg/ml, a per os csoportban 1,26 µg/ml. A postoperatív infekció aránya 13,5% volt. *Burdon* ugyancsak a metronidazol kanamycin előkészítés orális és parenteralis módszerét veti egybe. Az ő anyagában már nemcsak a gyógyszerek serum szintjében, de a postoperatív infekciók arányában is nagy különbség mutatkozik a szisztémás adagolás javára: per os előkészítés után 37%-ban, míg intravénás előkészítés után 7%-ban jelentkezett súlyosabb infekció. A per os előkészítés után 46 közül 6 esetben álhártyás colitis zajlott le. *Aeberhard* a rövid, nagy dózísú parenteralis gyógyszeres profilaxist ajánlja. Érvei: gyors, kényelmes, a műtét időpontjában magas gyógyszer-koncentrációt biztosító módszer, amely egyben megakadályozza a rezisztens mikroorganizmusok egyidejű túlszaporodását is.

A per os előkészítés esetén a napi metronida-

zol dózis 750—2250 mg/die között van (18, 36, 42), melyet 2—3 napon át adnak három egyenlő részletben a műtét előtt.

A parenteralis előkészítés során a vénásan bevitt metronidazol adag 1,5—2 gr. körül van, melyet közvetlenül a praeeoperatív vagy a peroperatív időszakban általában három részletben adnak be.

A különböző antibiotikumok és metronidazol kombinációja közül mint legfontosabbakat megemlítjük a neomycin + metronidazol (9), gentamycin + metronidazol (17, 18, 50, 51, 52) és a kanamycin + metronidazol kombinációt (25). Az anaerob infekciókat ezek bármelyike teljesen kiküszöbölte a postoperatív fertőzések sorából.

A már kialakult anaerob fertőzés esetén megkísérülhet a per os, vagy per rectum metronidazol adagolás napi 2 g körüli adagban 7, vagy több napon át, de a kezelés igazán ideális formája az intravénás terápiá. A legfrissebb közlemények közül is kiemelkedik Goodwin munkája (28), aki intraabdominalis fertőzések i. v. metronidazol és antibiotikum kezeléséről számol be egy másik csak antibiotikumokkal kezelt csoporttal szemben. A súlyos septikus shockos betegek gyógyulási arányát 14,8%-ról 38,5%-ra tudta emelni a metronidazol medikációval. A nem spórás anaerobokra ható gyógyszerek közül legáltalánosabban a clyndamycint, chloramphenicol, lincomycint, rifampycint alkalmazzák igazolt, vagy feltételezett anaerob fertőzések esetén. A lincomycin és clyndamycin hatétszességére viszonylag szűk (50, 51).

Nem tartozik szorosan a tárgyalt témánkhoz, de talán nem fölösleges megemlíteni, hogy a metronidazol kezelés kiváló eredményeiről számol be az irodalom colon diverticulosis (41), appendicitis (5, 50) esetén, valamint szülészeti és nőgyógyászati (45) műtétek után is. A perforált appendicitis szövődményeként kialakult anaerob sepsist, ill. peritonitist 50—70%-os eredménnyel sikerült gyógyítani (15, 50).

A vázolt irodalom és saját eredményeink egybehangzóan arra utalnak, hogy a colo-rectalis sebészetben (de a sebészet és nőgyógyászat számos más területén is) az anaerob infekciók jelentősége rendkívül megnőtt. Ezért sürgetően szükségesnek látszik a hazai klinikai gyakorlatban a bakteriológiai vizsgálatokat az anaerob kórokozók kimutatására is kiterjeszteni: a mintavétel, anyagszállítás és anaerob tenyésztés laboratóriumi feltételeit széles körben mielőbb biztosítani.

Nagyon kívánatos mindenekelőtt a colo-rectalis sebészetben (de egyéb anaerob fertőzéssel fenyegető műtétek előtt is) a gyógyszeres előkészítést metronidazzal kombinálni. A már kialakult, bizonyítottan vagy gyaníthatóan anaerob fertőzések esetén az antibiotikum terápiát nagy dóziszú metronidazol kezeléssel célszerű kiegészíteni.

Mind a prevenció, mind a gyógyszeres terápia területén egyre nagyobb igény mutatkozik a parenterálisan adható metronidazol készítmények iránt. Hazánkban jelenleg a Klion csak tableta és kúp alakjában kapható, ezért a hazai vénásan adható metronidazol készítmény előállítását mulhatatlanul szükségesnek látszik,

Összefoglalás: A szerzők 39 beteg colorectális műtéti előkészítését a szokásos mechanikus béltisztítás, hashajtás, beöntés és Sulfaguanidin adagolás mellett 3 napon át napi 750 mg metronidazol per os adásával egészítették ki. A 75 kontroll eset a metronidazol kivételével a másik csoporttal azonos előkészítést kapott. A teszt csoportban obligát-anaerob kórokozó nem tenyésztett ki a szövődményes esetek sebváladékából és műtéti halálozás nem volt. A kontroll csoportban 9 esetben tenyésztett ki anaerob törzs, és a műtéti letalitás 8% volt. Az aerob kórokozók által előidézett sebgyógyulások aránya a teszt csoportban 41%, a kontroll csoportban 55% volt. Az irodalom alapján értékeli a metronidazol előkészítés és kezelés eredményeit. A metronidazol alkalmazását a vastagbél műtéti előkészítésben és a septikus sebészet egyéb területén nagyon kívánatosnak tartják.

IRODALOM: 1. Aeberhard, P., Berger J., Casey, P.: Metronidazole Acad. Press London 1979. 173—177. p. — 2. Agoston É., Baros M., Farkas Gy.: Orv. Hetil. 1978, 119, 3255. — 3. Arabi, Y., Dimock, F., Burdon, D. W., Keighley, M. R. B.: Br. J. Surg. 1977, 64, 831. — 4. Arabi, Y. és mtsai: Brit. J. Surg. 1978, 65, 555. — 5. Back E., Hermanson, J., Wickmann, M.: Scand. J. Infect. Dis. 1978, 10, 152. — 6. Bartlett, J. G. és mtsai: Ann. Surg. 1978, 188, 249. — 7. Boján M.: Orvosképzés 1976, 51, 36. — 8. Bornside, G. H., Conn, J. jr.: Gastroenterology 1969, 57, 569. — 9. Brass, C., Richards, G. K., Ruedy, J.: Am. J. Surg. 1978, 91, 135. — 10. Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., Avery, G. S.: Drugs 1978, 16, 387. — 11. Burdon, D. W., Keighley, M. R. B.: Metronidazole Acad. Press London 1979, 180—183. p. — 12. Clarke, J. S. és mtsai: Ann. Surg. 1977, 186, 251. — 13. Csiba, A., Samu, A.: Kisérlet. Orvostud. 1979, 31, 420. — 14. Drasar, B. S., Shiner, M., McLeod, G. M.: Gastroenterology 1969, 56, 71. — 15. Eykyn, S. J., Phillips, I.: Brit. Med. J. 1976, 2, 1418. — 16. Eykyn, S. J. és mtsai: Metronidazole Acad. Press London 1979. 167—171. — 17. Feathers R. S., Lewis, A. A. M., Sagor, G. R., Amirak, I. D., Noone, P.: Lancet 1977, 2, 4. — 18. Finegold, S. M. és mtsai: Anaerob Infections Upjohn Kalamazoo, Mich. 1972. 69. p. — 19. Finegold, S. M.: Anaerobic bacteria in human disease. Acad. Press London, New York, San Francisco 1977. — 20. Flagyl: May and Baker, Ltd. London 1980. 1. p. — 21. Fry, D. E., Garrison, R. N.: Poth. jr. H. C. Surg. Gynec. Obst. 1979, 149, 193. — 22. Füzi M.: Magy. Nőorv. L. 1972, 35, 559. — 23. Garlock, J. H., Seley, G. P.: Surgery 1939, 5, 787. — 24. Giamarellou, H., és mtsai: J. Antimicr. Chemother. 1977, 3, 347. — 25. Gillespie, G., McNaught, W.: Prophylactic oral metronidazole in intestinal surgery: in Finegold Metronidazol p. 385. — 26. Gillespie, G., McNaught, W.: J. Antimicr. Chemother. 1978, 4, Suppl. C. 29. p. — 27. Goldring, J. Scott, A., McNaught, W., Gillespie, G.: Lancet 1975, 2, 997. — 28. Goodwin, N. M.: Metronidazole Acad. Press London 1979. 59—62. p. — 29. Gorbach, S. L., Nahas, L., Lehner, P.: Gastroenterology 1967, 53, 845. — 30. Gorbach, S. L.: New Engl. J. Med. 1974, 290, 1177. — 31. Grace, R. H., és mtsai: Metronidazole. Acad. Press London 1979. 149. p. — 32. Hewitt, J. és mtsai: Lancet 1973, 2, 337. — 33. Klatstersky, J. és mtsai: Antimicr. agents Chemother. 1977, 12, 563. —

34. Long, S. S., Swenson, R. M.: J. Pediatrics 1977, 91, 293. — 35. Marton, A. és mtsai: Orv. Hetil. 1980, 121, 3203. — 36. Mathenson, D. M., Arabi, Y. és mtsai: Br. J. Surg. 1978, 65, 597. — 37. Moore, W. E. C., Cato, E. P., Holdeman, L. V.: J. Infect. Dis. 1969, 119, 641. — 38. Nagy A., Ágoston, É., Baradnay Gy.: Orv. Hetil. 1980, 121, 1071. — 39. Nichols, R. E., Broido, P., Condon, R. E., Gorbach, S. L., Nyhus, L. M.: Ann. Surg. 1973, 178, 453. — 40. Novak, W.: Zbl. Chir. 1979, 104, 961. — 41. Pashby, N. L.: Metronidazole Acad. Press London 1979. 63—68. p. — 42. Richards, G. K. és mtsai: Metronidazole Acad. Press London 1979. 161—165. p. — 43. Schatey, C. H., Lilehey, R. C.: Dis. Col. Rect. 1978,

21, 480. — 44. Schwan, A., Ryden, A. C.: Scand. J. Infect. Dis. 1978, 10, 119. — 45. Study Group Lancet: 1974, 2, 140. — 46. Study Group: J. Antimicrob. Chemother. 1975, 1, 393. — 47. Taylor, S. A., Cawdery, H. M.: Proc. Royal Soc. of Medicine 1977, 70, 481. — 48. Washington, J. A. és mtsai: Ann. Surg. 1974, 180, 567. — 49. Watt-Bodsen, S., és mtsai: Acta chir. Scand. 1979, 145, 263. — 50. Willis, A.: Scot. Med. J. 1977, 22, 135. — 51. Willis, A. T.: Anaerobic bacteriology: clinical and laboratory practice Butterworth, London — Boston — Sydney 1977. — 52. Willis, A. T., Jones, P. H.: Metronidazole, Acad. Press London 1979, 137. p. — 53. Wilson, W. R., és mtsai: Mayo Clinic Proceedings 1972, 47, 639.

NICOFLEX

kenőcs

V 000 Antirheumatica mV 200 Nem glucocorticoidok

ÖSSZETÉTEL:

1 tubus (50 g) 0,0075 g capsalcium-, 0,05 g aetheroleum lavendulae-, 1 g aethylum nicotinicum-, 4,5 g aethylenglycolum salicylicum hatóanyagot tartalmaz lemosható kenőcsben.

JAVALLATOK:

Arthrosis (osteoarthrosis), myalgia, spondylarthrosishoz csatlakozó neuralgiák, krónikus polyarthritis (rheumatoid arthritis), egyéb arthritisek, tendovaginitisek megnyugodott szakában. Sportolóknak bemelegítéskor.

ELLENJAVALLAT:

Minden gyulladás aktív szaka.

ALKALMAZÁS:

A kívánt testfelületet langyos szappanos vízzel lemossuk, szárazra töröljük, és a kenőccsel vékonyan bekenjük. Izületi megbetegedésekben a kezelést 3 napon át egyszer, majd azt követően naponta kétszer (reggel és este) végezzük. Bemelegítés céljából a kenőcsből 4—5 cm csíkot a sportoló gyúrásakor a bőrbe dörzsölünk.



MELLÉKHATÁSOK:

Esetleg bőrtúlérzékenység, mely antihisztaminokkal kedvezően befolyásolható.

FIGYELMEZTETÉS:

Az egész bőrfelület egyszerre történő kezelése tilos. A kenőcsöt csak ép és tiszta bőrfelületen szabad használni. Bekenés után a kezét meleg vízben, szappannal gondosan meg kell tisztítani. Bedörzsölés után a bőr kipirulása, átmelegedése s ezzel egyidejűleg csípős, égető érzés jelentkezik, mely kb. 1 óra elteltével fokozatosan megszűnik. Friss sérülésre alkalmazni nem szabad.

MEGJEGYZÉS:

Vény nélkül is kiadható.

CSOMAGOLÁS:

50 g-os tubus.

TERÍTESI DÍJ:

5,— Ft/tubus



Gyártja:

„REANAL” Finomvegyszergyár, Budapest