

ZMĚNY LIDSKÉ MIKROBNÍ FLÓRY PO PODÁVÁNÍ PERORÁLNÍHO PENICILINU, CHLORTETRACYKLINU A OXYTETRACYKLINU

FRANTIŠEK PATOČKA, MILAN POHUNEK

Technická spolupráce A. Zedniková, M. Skružná

Laboratoř pro speciální mikrobiologii a imunologii KU, přednosta prof. dr. Fr. Patočka. Epidemiologické oddělení fakulty všeob. lékařství KU, přednosta doc. dr. Vl. Kubelka

Z komplikací, které vznikají při léčbě antibiotiky jako její přímý následek, zajímají mikrobiologa především komplikace mikrobiální. V práci, jejíž první část dnes předkládáme, snažili jsme se pokud možno detailně zachytit změny, kterými prochází střevní (a částečně i vaginální a orofaryngeální) flóra během léčby čs. perorálními preparáty penicilinu, chlortetracyklinu a oxytetracyklinu.

Změny střevní mikrobiální flóry v literatuře už popsalo více autorů a práce, které úzce souvisí

s našimi pokusy, srovnáme s našimi výsledky v komentáři. Probíráme-li literaturu o komplikacích antibiotické léčby, vidíme, že se výsledky pokusů, ať už prováděných na zvířatech, nebo na lidech, od sebe často podstatně liší, a také výklad mechanismu komplikací různí autoři podávají různě. Ačkoli nelze jistě předpokládat, že by se došlo k jedinému výkladu jejich vzniku, není ani dosud jasné, který mechanismus je nejčastější. V literatuře se uvádějí zejména tyto nejčastější komplikace:

1. Přímý účinek na mikroby.

a) Potlačení normální flóry, citlivé na podávané antibiotikum, a pomnožení rezistentní flóry, která se vyskytuje jen v malém množství nebo se dostane do organismu jako superinfekce zvnějška, třeba potravou (např. McCoy 1954, Weingärtner 1953, Arijevič 1956, Popchristov a sp. 1956).

b) Vitaminové karence, vznikající potlačením normální flóry, která vitaminy produkuje (např. von Oettingen 1955, Fischer 1956, Royer 1957). Zajímavý je protichůdný názor uváděný Baumannem (1955), že střevní laktobacilly, které jsou při léčbě antibiotiky redukovány, využívají vitaminů skupiny B, produkovaných *E. coli*, a jejich potlačením tedy odpadá hlavní konsument.

c) Přímý příznivý vliv na metabolickou aktivitu mikroorganismů, který není dosud jasně prokázán. Existuje řada prací, které se zabývají pokusy tohoto druhu, zejména s kandidou. Bylo dosaženo velmi různých, často přímo protichůdných výsledků. Tak Marselou-Segretain 1954, Akiba 1954, Graciansky 1955, John-Schindler 1956 vesměs zjišťují, že antibiotika, zejména penicilin a chlortetracyklin, ale i chloramfenikol, streptomycin a oxytetracyklin nemají prokazatelný vliv na množení či respiraci kandidy *in vitro*, a že tedy její metabolismus neovlivňují. Naproti tomu Gram 1956 dokazuje, že *Candida albicans* je schopna využívat tetracyklinových antibiotik jako zdrojů dusíku, a Huppert-Cazin 1955 prokazují, že chlortetracyklin, neomycin a bacitracin stimulují *in vitro* její růst.

d) Vznik rezistentních kmenů se všemi nepříznivými důsledky.

2. Přímý účinek na makroorganismus.

a) Nepříznivý. Podle druhu antibiotika účinky neurotoxické, poškození parenchymu jater, ledvin, krvetvorného systému nebo i přímé dráždivé účinky na zažívací trakt v celku nebo jeho dílčí orgány. Sem patří i komplikace na základě alergie. Tyto účinky zdůrazňují zejména autoři přehledných referátů, které se v literatuře občas objevují (např. von Oettingen 1955, Schäfer 1954, Cheymol 1955, Kekwick 1956). Na přímý nepříznivý účinek na zažívací trakt poukazují Miller-Bohnhoff-Drake 1956. Dokazují v pokusech na myškách, že se vnímavost zažívacího traktu myšek pro *Salmonella enteritidis* po podání jedné velké dávky streptomycinu zvýšila 10 000krát.

b) Příznivý. Nepatří vlastně do komplikací, ale může nám pomoci v objasnění některých zákonitostí účinku antibiotik. Je to dnes již všeobecně známý vliv na vyvíjející se makroorganismus. Výklad je rovněž podáván různě. Někdy jsou antibiotika přímými růstovými faktory (Baumann 1955 u chlortetracyklinu). Někdy se snad snížením některých druhů bakterií produkujících ve střevě toxické zplodiny zmenšuje autointoxikace makroorganismu. (Baumann 1955, Melnykowycz-Johansson 1955, Lev 1956.) Jsou uváděny i jiné mechanismy. (Michel-Francois 1956 — inhibice *dekarboxylas* střevní mikroflóry vepřů.)

Už z tohoto krátkého přehledu vysvítá, že je konečné vyřešení celé problematiky komplikací při léčbě antibiotiky stále nejasné. Zcela určité

půjde nejen o prolínání všech faktorů, které jsme v krátkosti naznačili a které jsou mimoto ještě ovlivňovány současným stavem makroorganismu, ale i dalších, dnes dosud neprokázaných nebo vůbec neznámých. K objasnění všech závislostí je možno dospět ovšem jen po částech a pokusy, které by byly nejen kvalitativní, jak se dosud většinou dělo, ale také kvantitativní.

Na podnět pracovníků Výzkumného ústavu antibiotik pokusili jsme se vyřešit pro naše poměry otázku vlivu prozatím tří antibiotik (čs. perorálního penicilinu, chlortetracyklinu a oxytetracyklinu) na střevní flóru člověka po týdenním podávání středně velkých dávek. U antibiotik tetracyklinových jsme si vedle střevní flóry všimli orientačně též flóry orofaryngeální a u žen i flóry vaginální.

Svoji práci jsme rozdělili do dvou částí. Prvá, kterou dnes předkládáme, shrnuje výsledky více méně jen kvalitativní, které jsme získali orientační aerobní a anaerobní kultivací. U stolice jsme si všimli hlavně těchto bakteriálních druhů:

1. *Escherichia coli* (bez pokusu o typové určení).
2. *Proteus* (jen v pozdějších stadiích práce s typovým určením).
3. Enterokoky.
4. Laktobacily.
5. Mikrobokoky, zejména pyogenní.
6. Kandida.

Z anaerobiů kontrolovány:

7. *Clostridia* s druhovým určením.
8. Nesporující (zejména gramnegativní).

V druhé části práce bude učiněn pokus o zjištění kvantitativních poměrů, a to metodikou, které — pokud víme — dosud k tomuto cíli nebylo použito.

Naše práce měla jiný cíl a zaměření nežli ten, který sledoval Wagner s Kosteckým 1950 při svém pátrání po maximu účinku sulfonamidů na střevní flóru jako celek v předoperační přípravě tlustého střeva, a proto jsme se i v druhé části práce zaměřili spíše na důležité bakteriální druhy a kolísání jejich výskytu. Touto mnohotností sledovaných druhů se práce rozrostla do takových podrobností, že bylo nutno zredukovat na minimum počet vyšetřovaných případů. Nemohli jsme proto, alespoň prozatím, učinit obecně matematické závěry.

Metodika vlastního vyšetření

Byli vyšetřováni pacienti z kliniky prof. Lenocho, prof. Henna a z odbočky St. fak. nemocnice v Praze II, Na slupí. Stáří pacientů se pohybovalo mezi 30—58 roky. Z vyšetření byli vyloučeni pacienti, kteří byli léčeni některým antibiotikem před kratší dobou než 3 měsíce a dále pacienti v těžkém stavu. Do pozorování byli vzati pouze pacienti, u nichž byla předběžnou kultivací orientačně zjištěna fyziologická střevní flóra v normálních kvantech, bez prokazatelného výskytu plazivých forem protea a zřetelnějšího počtu kvassinkovitých mikroorganismů.

Stolice byla odebírána ze suché mísy do sterilních Petriho misek.

Pro základní suspensi bylo použito 0,5 g stolice, která byla suspendována ve 4,5 ml fyziologického roztoku. Ta byla pak centrifugována 5 minut při 1000 otáčkách/min. pro oddělení hrubších částic. Po 0,5 ml supernatantu bylo pak očkováno do těchto půd:

obyčejný bujón,

regenerovaný bujón s játry pro kultivaci anaerobů,
regenerovaný bujón s játry, který byl po naočkování zahříván 20 minut při 85°C (pro průkaz clostridií),

regenerovaný bujón s játry, který byl po naočkování 5 min. vařen (pro průkaz clostridií).

Bujóny s játry byly zalévány sterilní vaselinou.

Ze supernatantu pak byla připravena ředění 10^{-1} , 10^{-2} a 10^{-3} . Z každého očkováno po 1 kapce na plotny podle Fortnera pro průkaz nesporulujících anaerobiontů.

Kromě toho byla očkována přímo stolice v kvantu jedné stále stejné kličky na tyto půdy:

krvní agar,

desoxycholátový agar,

Endova plotna,

Sabouraudův agar,

Kaufmannova půda,

bujón s 10% NaCl,

bujón o pH 4,5.

Z játrových bujónů, jakmile se projeví známky růstu zakalením a tvorbou plynu, byly očkovány krevní a Fortnerovy plotny. Kyselé bujóny ověřeny preparátem a vyočkovány na Fortnerovu plotnu s 1% glukosy. Kaufmannovy půdy a bujón s 10% NaCl vyočkovány na krevní a Endovu plotnu.

Výtěry z orofaryngu byly prováděny na vatové tampóny. Jeden byl očkován na krevní a Endovu plotnu a do bujónu k aerobnímu pomnožení, jeden očkován na Sabouraudův agar, na Fortnerovu plotnu a zhotovován preparát. Z bujónu bylo druhý den prováděno vyočkování na krevní a Endovu plotnu.

Vaginální výtěr byl prováděn tak, aby byla zachycena flóra jak z vagíny, tak také z cervixu. Očkování děláno podobně jako u výtěrů orofaryngeálních.

Vyrostlé kultury byly identifikovány a kolonie počítány. Podle toho usuzováno, zda v inokulu počet mikrobů stoupal nebo klesal, za vědomí, že jde o zcela orientační test.

Vyšetření po Perocilině

Byly vyšetřeny stolice celkem 21 osob. Z toho bylo 15 léčených Perocilinem a 6 neléčených kontrol. Všichni byli živeni stejnou nemocniční stravou.

15 léčených pacientů dostávalo po dobu 7 dnů denně po dvou Perocilinových tabletkách. Denní dávka obsahovala tedy 400 000 j. penicilínu a 0,6 g amidopyrinu. Celková dávka penicilínu 2 800 000 j., amidopyrinu 4,2 g. Stolice byla vyšetřována u každého pacienta celkem 5krát, a to před započatím léčby, 4. den podávání Perocilinu, 2, 7 a 14 dní po skončení léčby. Stolice pacientů neléčených byly vyšetřovány stejným způsobem a ve stejných časových intervalech.

V ý s l e d k y :

Výsledky získané popsanou metodikou jsou v další části vypsány jen zcela krátce a zachycované nejčastější druhy uvedeny pouze v přehledné tabulce 1. Podle našeho názoru mohou být výsledky hodnoceny také orientačně kvantitativně, neboť bylo pracováno vždy za stejných podmínek s celkem stejným kvantem výchozího substrátu.

Tab. 1. Výsledky vyšetření 15 pacientů léčených Perocilinem a 6 pacientů kontrolních (bez jakéhokoliv antibiotika).

Organismus	% pozitivní kultivace	
	s Perocilinem	bez Perocilinu
<i>E. coli</i> dobře kvas.	100	100
<i>E. coli</i> pozdě kvas.	4	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	85	80
<i>Protéus</i> 0	9	10
Laktobacilly	43	46
<i>Micrococcus pyog.</i>	24	10
<i>Welchia perfringens</i>	37	43
<i>Clostridium</i> bif.	9	26
<i>Plectridium</i> tert.	16	13
<i>Plectridium</i> filam.	9	3
<i>Ristella</i>	22	23
<i>Capsularis</i>	5	6
<i>Catenabacterium</i>	4	6

Kandida byla v 11 případech zachycena už před podáváním Perocilinu, v žádném z nich však během léčby ani po léčbě nedošlo k jejímu patrnému pomnožení. Kandida po zahájení léčby byla zachycena v 6 případech, z nichž však 2 patřily mezi kontroly.

Z á v ě r :

Při srovnávání výsledků vyšetření jednotlivých vzorků stolic u pacientů léčených Perocilinem mezi sebou a srovnání těchto s výsledky získanými u pacientů kontrolních nebylo podstatného kvalitativního, a pokud lze odhadnout, ani kvantitativního rozdílu ve složení střevní flóry ani v průběhu, ani po skončení léčby Perocilinem.

V y š e t ř e n í p o A u r e o m y k o i n u

Bylo používáno preparátu Aureomykoínu, šarže 6 (0280656), chlortetracyklinu čs. výroby pro perorální podávání v dražé po 125 mg. Preparát podáván v dávce 1 g denně po dobu 7 dnů.

Byly vyšetřeny stolice celkem 17 osob, z toho 13 léčených Aureomykoínem (10 žen a 3 muži) a 4 ženy sledovány jako kontroly, bez podávání antibiotika, pokud možno v stejných podmínkách, zejména dietních. Odběry stolic prováděny u každého pacienta celkem 5krát, a to před započatím léčby, 4. den podávání a 2, 14 a 28 dní po skončení léčby. Stolice pacientek neléčených byly vyšetřovány stejným způsobem a ve stejných časových intervalech.

V ý s l e d k y :

a) Střevní flóra :

Na rozdíl od pacientů léčených perocilinem objevují se po podávání chlortetracyklinu výrazné změny v bakteriálním složení stolic. U pacientů kontrolních zůstávají mikrobiální poměry zhruba takové, jak byly popsány u Perocilinu.

Tab. 2. Změny u zachycovaných aerobních a anaerobních (Clostridií) mikroorganismů při léčbě Aureomykoinem.

Organismus	Počet pacientů, u nichž lze hodnotit	Redukce během léčby až 2. den po léčbě	Zmnožení při léčbě a po ní	Beze změn
<i>E. coli</i>	13	7	2	4
<i>Micrococcus pyog.</i>	6	4	1	1
<i>Str. faecalis</i>	7	5	1	1
<i>Candida</i>	8	0	7	1
<i>Clostridia</i>	10	8x	1	1
<i>Proteus</i>	13	0	13	0

x - hodnoceno rovněž zpomalení růstu.

Proteus se objevil u všech léčených pacientů, a to 9krát už 4. den v podávání, 4krát byl zachycen až v porci odebírané 2. den po skončení. Z toho se v 11 případech projevil mohutným plazivým růstem, pouze 2krát byl přítomen v 0 formě, ale i to ve velkém počtu kolonií.

Většinou šlo o *Proteus mirabilis*, jen v menším počtu případů o *Proteus vulgaris*, jednou o *Proteus morgani*. Sérotypisace v pozdějších stadiích výzkumu, laskavě prováděná dr. Tomašoffovou z odd. doc. Sedláka, neukázala, že by převažoval určitý typ. Určitěji bude možno se vyjádřit, až budeme mít výsledky i u těch kmenů, které zatím nebylo možno z technických důvodů typovat.

Tab. 3.

Změny u střevních laktobacilů při léčbě Aureomykoinem.

	Počet pacientů	Redukce až vymizení během léčby	Beze změn	Neprav. záchyt
Laktobacily	13	6x	2	5

x = návrat k normě nejčastěji 14., nejpozději 28. den.

U nesporelujících anaerobiontů nebylo možno eventuální redukci nebo zmnožení v našich pokusech hodnotit pro přítomnost plazivých forem protea. U dvou uvedených případů s 0 formou nebyly změny v kvalitě ani kvantitě přesvědčivé. Zachycované druhy nesporelujících i sporelujících anaerobiontů byly prakticky tytéž, jak popsány u Perocilínu.

b) Bakteriální flóra orofaryngu:

Záchyt anaerobních druhů byl poměrně vzácný, takže lze hodnotit jen druhy aerobní.

Epifytická flóra, tj. viridující streptokoky, pneumokoky a neisserie, nebyla ovlivněna ani v průběhu léčby, ani po ní.

Ze 6 případů, kde před začátkem terapie byl zachycen pyogenní mikrokok, ve 3 vymizel v průběhu léčení nebo nejpozději 2 dny po skončení léčby. Ve 3 případech prokazován jak v průběhu léčby, tak i po ní.

Kandida se objevila nebo už přítomná se znatelně pomnožila u 9 pacientů, u 2 pacientů nedošlo k pozorovatelnému pomnožení.

Ve 2 případech, a to jednou během léčení a jednou 2 dny po skončení, byl zachycen *Proteus O.*

c) Bakteriální flóra vaginální:

Rovněž bylo možno hodnotit jen druhy aerobní. *Laktobacillus vaginalis* (Doederleini), pokud byl zachycován pravidelně u 4 žen, byl ve 2 případech léčbou redukován, ve 2 nebyl ovlivněn. U ostatních 6 žen, které byly většinou po menopauze, nebyl zachycován.

Micrococcus albus, nalezený u 6 vyšetřovaných, a vaginální pseudodifterie u 8 žen nebyly výrazněji ovlivněny.

Kandida přítomná u 5 vyšetřovaných se 4krát zřetelně zmnožila, jednou nebyla ovlivněna.

U 8 žen se během léčby objevil a po léčbě persistoval proteus v plazivé formě, ačkoli tento mikrob před zahájením léčby přítomen nebyl. U 9. ženy byl před zahájením léčby zachycen *Proteus O.* během léčby a po ní forma plazivá. Nebylo dokázáno, že jde o tentýž sérologický typ.

Vyšetření po Oxymykoinu:

Bylo používáno preparátu Oxymykoinu, šarže H 2, oxytetracyklinu čs. výroby, pro perorální podávání v dražé po 100 mg. Preparát byl podáván v dávce 1 g denně po dobu 7 dnů.

Vyšetřeny stolice celkem 8 osob, z toho 6 bylo léčeno Oxymykoinem (3 muži a 3 ženy) a 2 (1 muž a 1 žena) byli sledováni jako kontroly, bez podávání antibiotika, pokud možno v stejných podmínkách.

Odběry stolic byly prováděny přesně tak, jak uvedeno u Aureomykoinu.

Výsledky:

Menší počet pacientů byl vyšetřován proto, že výsledky předběžného vyšetřování naší metodikou ukazovaly, že se v účinku na sledovanou flóru Oxymykoin od Aureomykoinu prokazatelně neliší.

a) Střevní flóra:

Nálezy u sledovaných a zachycovaných bakteriálních druhů jsou procentuálně zhruba stejné, jako u Aureomykoinu, jen u kandidy nebylo zmnožení během léčby v převaze, ale ve stejném počtu případů, jako tam, kde k ovlivnění nedošlo. (3 a 3.)

Micrococcus pyogenes nebyl v těchto případech zachycen.

V jednom případě se proteus neobjevil vůbec.

Clostridia: Ve 4 případech došlo k zřetelnému zpomalení růstu a zmenšení kvanta clostridií během léčby. Ve 2 případech byl záchyt nepravdělný.

Anaerobní nesporelující: Ve 4 případech, pokud bylo možno ze stejných důvodů hodnotit, došlo k zmenšení kvanta těchto mikrobů.

b) Bakteriální flóra orofaryngu:

Běžná aerobní flóra nebyla, právě tak jako u Aureomykoinu, ovlivněna.

Zmnožení nebo objevení se kandidy nastalo třikrát, dvakrát nebylo původní množství ovlivněno. Jednou nebyla zachycena ani před léčbou, ani v jejím průběhu.

Ve 3 případech byl během léčby a po ní zachycen pyogenní mikrokok, který před zahájením terapie nebyl prokázán.

V 1 případě byl 28 dní po skončení léčby vypěstován *Proteus H.*

c) Bakteriální flóra vaginální:

Eventuální změny u vaginálního laktobacila nelze hodnotit. H forma protea se objevila u 2 žen ze sledovaných 3 a persistovala 14 dní po skončení léčby.

K o m e n t á ř :

Z uvedené části práce lze předběžně uzavřít:

Používání Perocilinu v námi užívaných dávkách neovlivňuje prokazatelně flóru lidského zažívacího traktu. Snad i u Perocilinu se uplatňuje faktor převážného vstřebávání z vyšších partií zažívacího traktu, jako je tomu u fenoxymethylpenicilinu.

U mykotických organismů rovněž nejsou změny zřejmé.

Používání Aureomykoinu a Oxymykoinu ovlivňuje lidskou střevní flóru v několika směrech:

Normální složky střevní flóry (*E. coli*, laktobacily, clostridia) byly většinou co do kvanta redukovány až téměř úplně potlačeny během podávání preparátů a po skončení ještě 14–28 dní. V této části pokusů nelze přesně rozhodnout, do jaké míry se tak děje přímým účinkem antibiotika na jednotlivé mikrobiální druhy. Zcela přesvědčivě lze prokázat přímý inhibiční vliv antibiotika u clostridií, neboť jejich izolaci na plotnách předcházelo pomnožení v bujonech, v nichž byla nesporeující flóra termicky zničena. U laktobacilů, jejichž citlivost na antibiotika je dokumentována i v literatuře (Bachrach-Guillot), nutno ovšem uznat, že je průkaz přímého účinku antibiotika ztížen tím, že se na používaných půdách mnohem rychleji pomnoží plazivá forma protea. Totéž platí i pro anaerobní nesporeující. Redukce počtu *E. coli* je jasně prokázána řadou jiných prací. Lze ji sledovat na některých druzích půd nezávisle na přerůstání protea.

V literatuře tak často popisované zmnožení pyogenních mikrokoků (např. nověji Eriksen a sp. 1956, Senn-Lundsgaard-Hansen 1956, Weingärtner 1956, Cook a sp. 1957) naše pokusy zatím nepotvrzují.

Z ostatních druhů mikrobiální střevní flóry je nápadný rychlý nástup a většinou naprostá převaha protea velmi záhy (většinou už 4. den) po začátku terapie. V našich pokusech bylo tomu tak s jedinou výjimkou, u níž pro nedostatečnou možnost kontroly nelze vyloučit, že preparát (Oxymykoin) byl pacientem užíván jen krátce a v nedostatečných dávkách. Tak nápadné pomnožení protea, jak jsme my pozorovali nejen ve svých pokusech, ale často i při běžném vyšetřování pacientů léčených antibiotiky (Patočka), popisují v literatuře jen Ruiz Sanchez Fco a sp. 1956 u lidí a Carrère-Roux 1951 při pokusech s morčaty. Rivera-Sborov 1951, Loh-Baker 1955, Buttiaux a sp. 1955, Foltz a sp. 1956 u lidí, Carrère-Roux-Maury 1952 u morčat uvádějí jen pomnožení nebo častější výskyt. Leeman 1956 mluví o tom, že proteus není léčbou dotčen. V sou-

hlase s Carrérem-Rouxem-Maurym 1952 a Lohem-Bakerem 1955 i u nás většinou šlo o *Proteus mirabilis*.

Na rozdíl od Buttiaux a sp. 1955 jsme nepozorovali pomnožení pseudomonas.

Asi v 50 % došlo k zdatnému zmnožení kandidy nebo jejímu objevení se tam, kde před začátkem terapie nebyla prokázána. To vcelku souhlasí s údaji v literatuře (Loh-Baker 1955, Buttiaux a sp. 1955, Foltz a sp. 1956, Fomina 1957 aj.). Ostatní zachycované plísňové organismy (*aspergillus*, *geotrichum*) nebyly v průběhu terapie ovlivněny.

Změny popsané po léčbě tetracyklinovými deriváty se při našem dávkování a za našich pokusných podmínek vrátily téměř vždy do 28 dnů po skončení léčby k tomu stavu, jaký byl před jejím zahájením, jen zcela vzácně byla pozorována persistence malých kvant protea i po této době. Právě tak jako Buttiaux a sp. 1955, nemůžeme ani my potvrdit pozorování Loha-Bakera 1955, že by po prvotním potlačení fyziologické flóry, zejména *E. coli*, docházelo většinou k vzestupu na větší hodnoty než před léčbou. V našich pokusech se to stalo pouze dvakrát u *E. coli* a jednou u *Strept. faecalis*. Rivera-Sborov 1951 uvádějí podobné pozorování ve většině jimi pozorovaných případů.

Diarrhoea, poměrně často v literatuře uváděná, (např. von Oettingen 1955, Kekwick 1956) objevila se u nás asi ve 40 %.

U flóry orofaryngeální byly prokazatelné změny jen u kandidy, která se ve většině případů pomnožila nebo objevila tam, kde před zahájením léčby nebyla zachycena.

U flóry vaginální jsou nejnápadnější změny zejména v tom, že se v 10 případech ze 13 objevila plazivá forma protea, který zde před zahájením léčby vůbec nalezen nebyl. Jde pravděpodobně u druhotnou infekci z intestinálního traktu. U jedné ženy, kde byl před zahájením léčby přítomen v O formě, přešel během ní v mohutně se rozrůstající formu plazivou.

S o u h r n

Byla sledována bakteriální flóra a její kvalitativní a částečně i kvantitativní změny po podávání 3 čs. perorálních preparátů antibiotik, a to Perocilinu, Aureomykoinu a Oxymykoinu. Práce má být jednak úvodem k druhé části, v které bude učiněn pokus, zhodnotit změny přesněji kvantitativně, jednak k dalším pokusům, které budou hledat osvětlení některých dílčích problémů vzniku dysmikrobie u lidí při terapii antibiotiky.

Po podávání Perocilinu nebyly prokázány žádné změny v mikrobiální flóře lidské stolice.

Po podávání Aureomykoinu a Oxymykoinu byla prokázána zejména redukce až úplné potlačení normálních druhů střevní mikroflóry a narůstání mikroorganismů nefyziologických, zejména protea a kandidy. Postižena byla také flóra vaginální, kde v převážné většině případů byly důsledky terapie obdobné. U sliznice orofaryngeální bylo většinou prokázáno zmnožení nebo vůbec objevení se kandidy, fyziologická flóra nebyla postižena.

Выводы

Пато́чка Фр., По́гунек М.: Изменения микрофлоры у человека после введения перорального пенициллина, хлортетрациклина и окситетрациклина

Было произведено наблюдение за бактериальной флорой и за ее качественными, а отчасти и количественными изменениями после введения 3 чехословацких пероральных антибиотиков, а именно после пероциллина, ауреомиконна и оксимиконна. Настоящая работа представляет собой во первых введение ко второй части, в которой авторы сделают попытку произвести более точную качественную оценку изменений, и во вторых основание для произведения дальнейших опытов, с целью объяснения некоторых отдельных вопросов, касающихся возникновения дисмикробии у людей при лечении антибиотиками. После введения пероциллина не отмечалось никакие изменения микрофлоры в человеческих испражнениях. После введения ауреомиконна и оксимиконна отмечалось главным образом уменьшение количества и даже полное исчезновение нормальных видов микрофлоры кишечника и нарастание нефизиологических микроорганизмов, в особенности *V. proteus* и *Candida*. Отмечалось также и поражение вагинальной микрофлоры, причем в подавляющем большинстве случаев последствия лечения были одинаковые. Что касается орофарингеальной слизистой, в большинстве случаев было установлено размножение, а в некоторых случаях просто появление кандиды, причем поражения физиологической флоры не наблюдалось. С.

Summary

Patočka Fr., Pohunek M.: Changes in Human Microbial Flora after Oral Penicillin, Chlorotetracycline and Oxytetracycline

The bacterial flora and qualitative and (partially), quantitative changes in the flora after oral administration of 3 antibiotics of Czechoslovak production (penicillin, aureomycin and terramycin) has been studied. The work is a preliminary communication of a quantitative study of changes in human bacterial flora brought about by antibiotics. Penicillin did not produce any changes in the faecal flora. Aureomycin and terramycin showed reduction or a complete disappearance of the usual species and a growth of unphysiological microorganisms, particularly *Proteus* and *Candida*. Vaginal flora was also changed, the results being similar to the above in most cases. In the oropharynx there was demonstrated either an increase or an appearance of *Candida*, but the physiological flora was unaffected.

Résumé

Patočka Fr., Pohunek M.: Modifications de la flore bactérienne humaine après application de pénicilline per os, de chlortétracycline et d'oxytétracycline.

La flore bactérienne, ses modifications qualitatives et partiellement quantitatives ont été étudiées

après application de trois antibiotiques tchécoslovaques, la Péroциллин, l'Auréомыкоин et l'Oxymycoine. Le travail doit d'une part être l'introduction de la partie suivante où les auteurs s'efforceront d'estimer les modifications de façon quantitative plus précise et d'autre part d'expériences ultérieures qui rechercheront l'explication de certains problèmes particuliers de l'apparition de dysmicrobie chez les sujet traités aux antibiotiques.

Après application de Péroциллин, aucun changement n'a été trouvé dans la flore bactérienne de selles humaines. Après application d'Auréомыкоин et d'Oxymycoine, une réduction et même une suppression totale de la flore bactérienne intestinale est observée; de même que l'apparition de microorganismes non-physiologiques, surtout de *protéus* et de *candida*. La flora vaginale a été également atteinte et dans la majorité de ces cas, les résultats de la thérapie ont été analoges.

Sur la muqueuse oropharyngienne, une multiplication ou une apparition de *candida* a été observée, mais la flore physiologique n'a pas été atteinte.

Literatura:

1. Akiba, T. a sp.: (Jap. J. Bacter., 9, 323—328, 1954.
- 2. Arijevič, A. M.: Sovětsk. Med. 20, 7., 9—18, 1956. —
3. Bachrach, E., Guillot, N.: C. R. Soc. Biol. 150, 361—363, 1956. — 4. Baumann, C. A.: Amer. J. Gastroenter., 24, 5., 513—515, 1955. — 5. Buttiaux R., Tacquet, A., Gaudier, B.: Arch. Mal. Appar. dig., 44, 6, 99—116, 1955. — 6. Carrère, L., Roux, J.: Ann. Inst. Pasteur. 81, 352—355, 1951. — 7. Carrère, L., Roux, J., Maury, F.: Rev. Immunol. 18, 406, 1952. — 8. Cook, J. a sp.: Brit. med. J. 5018, 542—546, 1957. — 9. McCoy, E.: Ann. Rev. Microbiol., 257—272, 1954. — 10. Eriksen, K. R. a sp.: Ugeskr. laeger. 118, 543—547. (Ref. J. Amer. med. Ass. 162, 525, 1956). — 11. Fischer, H.: Schweiz. Apoth. Z. 94, 26, 497—519, 1956. — 12. Foltz, E. L. a sp.: Antibiot. Annual, 875—880, 1955—56. — 13. Fomina, I. P.: Antibiotiki (Medgiz) 2, 1., 55—57, 1957. — 14. de Graclansky a sp.: Sem. Hôp. Paris 31, 2170—2180, 1955. — 15. Gram, H. G.: Zbl. Bakter. Orig., Abt. I., 168, 199—205, 1956. — 16. Huppert, M., Cazin, J.: J. Bacteriol. 70, 435—439, 1955. — 17. Cheymol, J.: Arzneimittelforsch. 5, 1—9, 1955. — 18. John, C., Schindler, J.: Onemocnění, vyvolaná kvasinkovitými mikroorganismy (Obrtel, J.), 70—85, 1956. — 19. Kekwick, A.: Brit. med. J., 4970, 796—798, 1956. — 20. Kostelecký, A., Malý, V., Wagner, V.: Thomayerova sbírka, 282, 1950. — 21. Leemann, R.: Schweiz. med. Wschr. 86, 25, 723—727, 1956. — 22. Lev, M. a sp.: Nature, 176, 1125—1126, 1956. — 23. Loh, W., Baker, F. E.: A. M. A. Arch. intern. Med. 95, 74—82, 1955. — 24. Marselou, U., Segretain, G.: Ann. Inst. Pasteur. 87, 229—233, 1954. — 25. Melnykowycz, J., Johansson, K. R.: J. expt. Med. 101, 507—517, 1955. — 26. Michel, M., François, A. C.: C. R. Soc. Biol. 242, 1770—1772, 1956. — 27. Miller, P. C., Bohnhoff, M., Drake, B. L.: Antibiot. Annual, 453—455, 1955—56. — 28. von Oettingen, W. F.: Antibiot. Annual, 361, 1954—55. — 29. Patočka, F.: Nepublikováno. — 30. Popchristov, P. a sp.: Deutsch. Gesundheitsw. 11, 1560—1567, 1956. — 31. Rivera, J. A., Shorev, V. M.: Gastroenterology, 17, 546, 1951. — 32. Royer:

lék. sjezd v Bruselu. Ref. J. Amer. med. Ass. **163**, 674, 1957. — 33. **Ruiz Sanchez, Fco a sp.**: Navaranjo Grande Medicina Mexico **36**, 329, 1956. (Ref. Antibiotica literatura Berichte, 1957. — 34. **Senn, A., Lunsgaard-Hansen P.**: Helv. med. Acta **23**, 1956, 1. (Ref. Schweiz. med. wschr.

88, 1374, 1956.) — 35. **Schäfer, H.**: Mschr. Kinderheilk. **102**, 192–196, 1954. — 36. **Weingärtner, L.**: Ärztl. Wschr. **11**, 16, 341–349, 1956.

Fr. P., Praha 2, Studničkova 7

Do redakce došlo v březnu 1958.