

*Debreceni Orvostudományi Egyetem, Stomatológiai Klinika
(igazgató: dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár), Debrecen
és Gyógyszertani Intézet*
(igazgató: dr. Szegi József egyetemi tanár), Debrecen*

Erythromycin, clindamycin és lincomycin nyálba történő kiválasztódásának vizsgálata

IFJ. DR. KELENTEY BARNA ÁRPÁD
és † DR. KELENTEY BARNA JÓZSEF*

Az utóbbi évtizedekben a penicillinféleségekkel szemben rezisztens baktériumtörzsek alakultak ki, és a betegek gyakori kezelésekor allergiás tünetek mutatkoztak. A makrolid antibiotikumok közül az erythromycin (Erythromycin, Eryc), a linkozamidok közül a clindamycin (Dalacin C) és lincomycin (Lincomycin) penicillinrezisztens törzsekre is hatnak, ugyanakkor keresztallergiát nem okoznak [4, 6, 16, 19].

Mindkét vegyületcsalád bakteriális támadáspontja azonos, ezért együttadásuk kerülendő (kompetitív antagonizmus) [7].

Fogászatban, szájsébeszetben jól alkalmazhatók [5, 15], mivel az anaerobokra jól hatnak, a clindamycin kitűnő esontpenetrációval rendelkezik per os adás után is [11]. Profilaktikus célból elsőként választandó szerek penicillinallergiás betegeknél, amennyiben fogászati — vérzéssel járó — beavatkozás elvégzése indokolt [3, 7, 16, 18, 21].

Antibiotikumok (penicillin és félszintetikus származékok) nyálba történő kiválasztódását először *Bender és mtsai.*, majd *Adler-Hradeczky és Kelentey* mutatták ki [1, 2].

Eddig több közleményben számoltunk be különféle antibiotikumok nyálba történő exkréciójáról [12, 13, 14].

A makrolid és linkozamid származékok nyálba történő kiválasztódásának ismerete azért fontos, mivel a szájüregben előforduló patogén penicillinrezisztens baktériumok — extractio utáni — bacteriaemiát és makacs stomatitist okozhatnak.

Jelen közleményünkben az erythromycin, clindamycin és lincomycin vér- és nyálszintjeit vizsgáljuk.

Vizsgálati anyag és módszer

Az erythromycint i. v. és per os, a clindamycint és lincomycint per os alkalmaztuk nyulakon az emberi terápiában adott egyszeri dózisban (15 mg/kg). A beadástól számítva az első három órában 30 percenként, majd

Érkezett: 1994. október 17.

Elfogadva: 1994. november 25.

óránként — 6 órán keresztül — vért vettünk a fülvénából és nyálát gyűjtöttünk. A nyálalválasztást 10 mg/kg sc. adott pilocarpinnal fokoztuk. A vérszérum és a nyál antibiotikum-koncentrációit *Uri* [22] in vitro agar diffúziós módszerével határoztuk meg steril körülmények között.

Tesztbaktériumként *Bacillus subtilis* (ATCC-6633) spóraszuszpenziót használtunk. 100 g felmelegített agarhoz 10^8 -on sejtszuszpenziót tartalmazó teszt-mikroorganizmust (1 ml) kevertünk. Az agart üvegdádba öntöttük, melynek alapterülete 27×23 cm volt. Az agar megszilárdulása után a 8 mm átmérőjű lyukakba a vizsgált antibiotikumokból hígítási sort vittünk fel és 0,1 ml szérumot, illetve nyálát pipettáztunk egy-egy lyukba. Az inkubálás 16-24 órán át 37°C -on termosztátban történt. Utána a lyukak körül keletkezett kioltási gyűrűk átmérőjét tolmércével 0,1 mm pontossággal lemértük.

Az antibiotikumok hígítási sorának kioltási gyűrűinek átmérőit szemilogaritmikus papíron ábráztuk. A kioltási gyűrűk átmérőjét az abszcisszán mm-ben, az antibiotikum koncentrációit az ordinátán $\mu\text{g/ml}$ -ben adtuk meg. A hígítási sor alapján kapott kalibrációs egyenes segítségével olvastuk le a nyulak vérének és nyálának ismeretlen antibiotikum-koncentrációit a kioltási gyűrűk átmérője alapján.

Az erythromycin $\text{MIC } 90 \leq 0,2-0,4$, a clindamycin, lincomycin $\text{MIC } 90 \leq 0,5$ (9, 10).

Eredmények

Erythromycin iv. adása után a vérszérum antibiotikum-koncentrációja kb. 1 óra múlva éri el a maximális értéket ($10,1 \mu\text{g/ml}$), majd csökken, és 6 óra elteltével $1,3 \mu\text{g/ml}$ szintre esik.

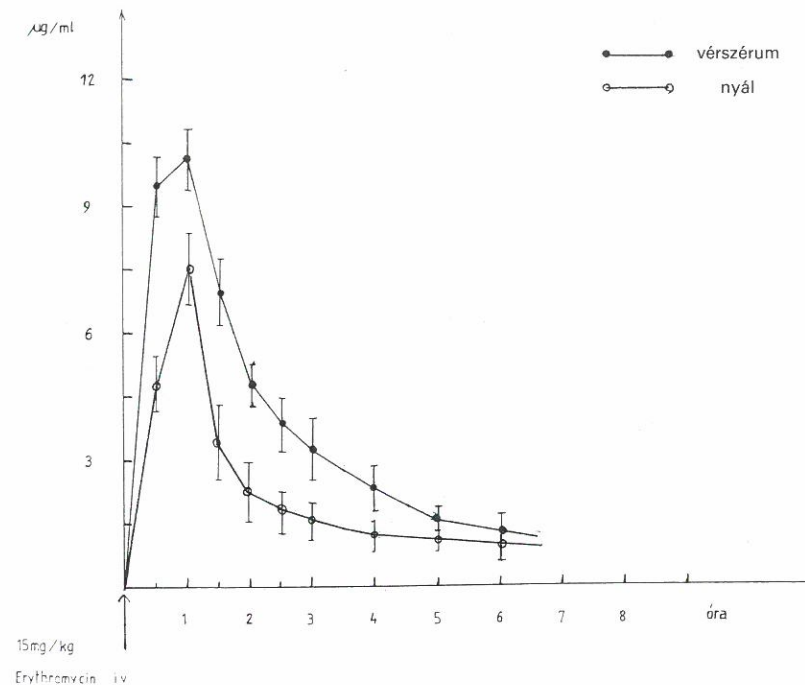
A nyál erythromycin-koncentrációja iv. adást követően 1 óra múlva éri el a csúcshintet ($7,5 \mu\text{g/ml}$), ez kb. 75%-a a szérum antibiotikum-koncentrációjának. Az erythromycinszint hirtelenebbül esik, mint a szérumban, és 6 óra eltelté után kb. $1 \mu\text{g/ml}$ értékre csökken (1. ábra).

Erythromycin per os adása után a vérszérum antibiotikum-koncentrációja 1,5-2,0 óra múlva éri el a maximális értéket ($1,37 \mu\text{g/ml}$), majd fokozatosan csökken, és 6 óra elteltével minimális szintre esik ($0,18 \mu\text{g/ml}$).

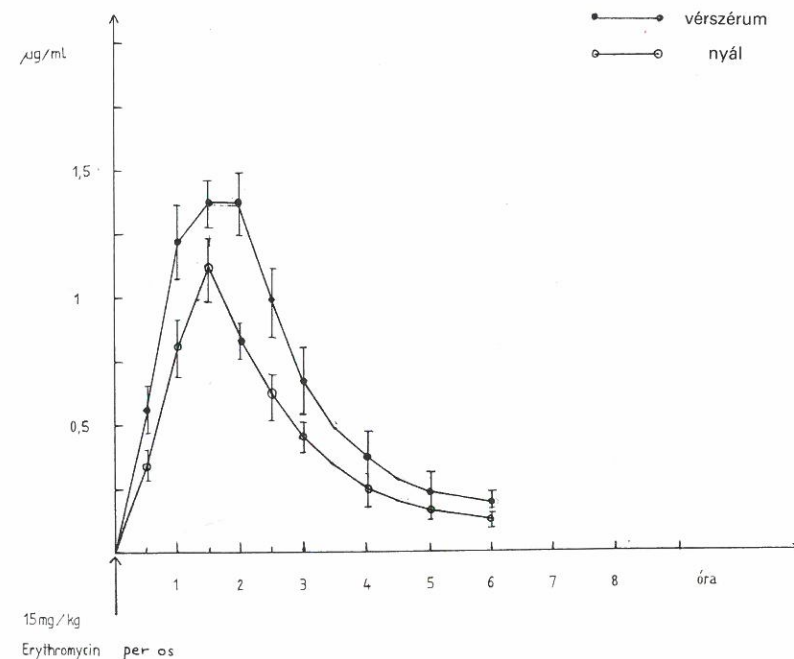
A nyál koncentrációja az erythromycin beadását követően 1,5 óra múlva maximális szintet ér el ($1,1 \mu\text{g/ml}$), ami a szérum koncentrációjának 60-75%-át mutatja, majd fokozatosan süllyed, és 6 óra elteltével minimális szintre csökken ($0,12 \mu\text{g/ml}$) (2. ábra).

Clindamycin per os alkalmazása után a vérszérumban 1 óra múlva éri el a maximális értéket ($3,6 \mu\text{g/ml}$), majd hirtelen csökken, de még 6 óra múlva is tetemes mennyiségben mutatható ki ($0,8 \mu\text{g/ml}$).

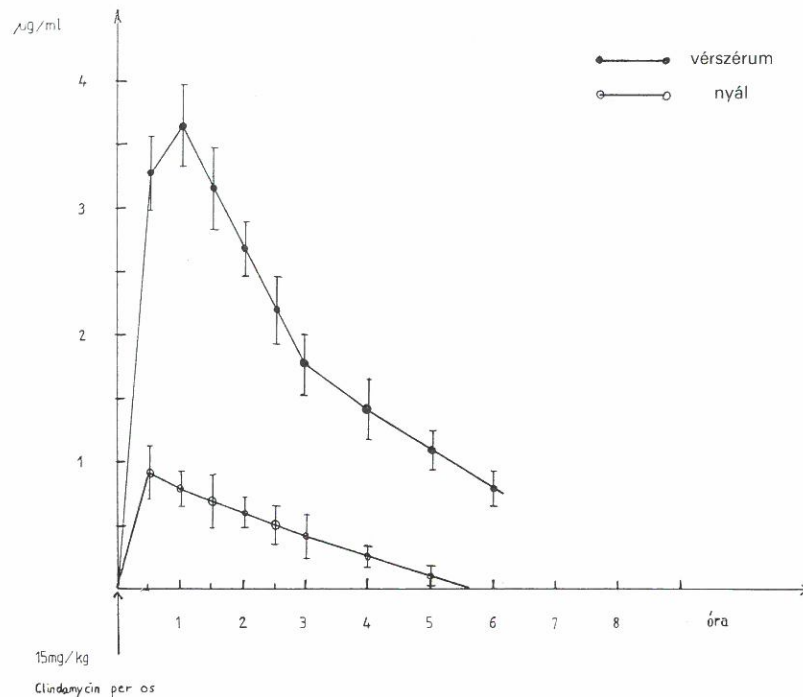
A nyálban 0,5 óra múlva éri el a csúcshintet ($0,91 \mu\text{g/ml}$), 1 óra elteltével már csökken az értéke ($0,79 \mu\text{g/ml}$), 4 óra múlva jelentősen lecsökken ($0,26 \mu\text{g/ml}$), és 6 óra elteltével már nem mutatható ki. A clindamycin tehát a nyálban csupán a szérumszint 25%-át éri el az első órában (3. ábra).



1. ábra. Nyulakon ($n=10$) vizsgált erythromycin szérum és nyál antibiotikum-koncentrációi 15 mg/kg i. v. adás után az idő függvényében.



2. ábra. Nyulakon ($n=10$) vizsgált erythromycin szérum és nyál antibiotikum-koncentrációi 15 mg/kg per os adás után az idő függvényében.



3. ábra. Nyulakon ($n=10$) vizsgált clindamycin szérum és nyál antibiotikum-koncentrációi 15 mg/kg per os adás után az idő függvényében.

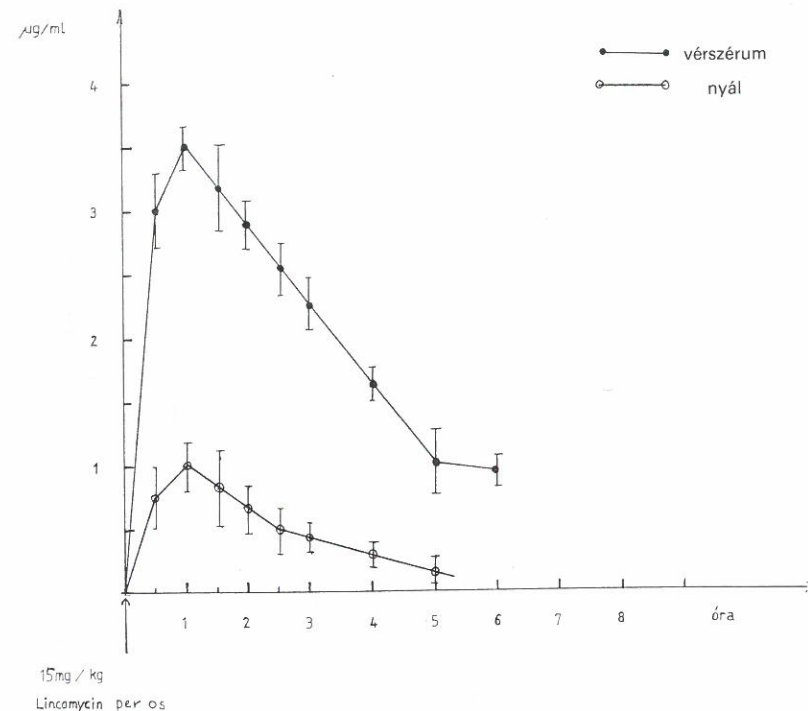
Lincomycin per os adása után a vérszérumban 1 óra múlva éri el a maximális értéket (3,5 µg/ml), majd hirtelen esik, de még 6 óra elteltével is 0,9 µg/ml szint mérhető.

A nyál lincomycinszintje beadás után szintén 1 óra múlva mutat maximális értéket (1,0 µg/ml) — a szérumszint kb. 30%-át —, majd fokozatosan csökken, és 5 óra elteltével minimális szintre süllyed (0,16 µg/ml) (4. ábra).

Megbeszélés és következtetések

Kísérleteinkben nyulakon vizsgáltuk egy makrolid (erythromycin) és két linkozamid (clindamycin és lincomycin) antibiotikum nyálba történő kiválasztódását.

Ezeket a származékokat kiterjedten alkalmazzák a fogászatban és a szájszövetben — második választandó szerként — penicillinallergiás egyéneknek, ill. penicillinrezisztens kórokozók okozta fertőzések kezelésére [8]. A makrolidok egyre inkább első választandó szerként is használatosak a gyógyításban, és újabb származékai (spiramycin, josamycin) kevesebb mellékhatást okoznak, és jobb a farmakokinetikájuk (roxithromycin, clarithromycin) [7]. A linkozamidok közül a clindamycint alkalmazzák számos fogászati és szájszöveti fertőzésnél anaerobokra kifejtett hatása és jó csontpenetrációja miatt (16, 17, 20).



4. ábra. Nyulakon ($n=10$) vizsgált lincomycin szérum és nyál antibiotikum-koncentrációi 15 mg/kg per os adás után az idő függvényében.

Kísérleteinkből látható, hogy bár mindhárom antibiotikum terápiás értékben választódik ki a nyálba, de jelentős különbség van a nyál-antibiotikum szintek között. Az erythromycin mindkét adás (iv. és per os) után jelentős mértékben kiválasztódik a nyálba — a szérumszint 60-75%-ában —, és 5-6 órán át terápiás szintet mutat. Ezzel szemben a clindamycin, lincomycin (per os adás után) a nyálban a szérumszint 25-30%-át éri el, és csak 3 órán át mérhető terápiás érték.

A fentiek alapján mindhárom antibiotikum javasolható a fogászati és szájszöveti kezeléseknél — megfelelő indikáció mellett — akár első választandó szerként is terápiás beavatkozásra. Kettős támadáspontjuk révén (vér és nyál) jól alkalmazhatók a szájüregi patogén baktériumok eliminálására.

Azokban az esetekben, amikor a szájszöveti feltárás a szájüregen kívülről történik, az antibiotikumok vérszintjének van döntő szerepe a bakteriális fertőzések, gyulladások megakadályozásában. A szájüregi expozíció esetében jelentős szerephez jut a nyálban kiválasztott antibiotikumok baktericid hatása. Emiatt ilyenkor előnyösebb azoknak az antibiotikumoknak a használata, amelyek nyálszintje hosszabb időn keresztül biztosít terápiás szintet. A vizsgált antibiotikumok közül ilyenek a makrolidok.

IRODALOM: 1. *Adler-Hradeczky C., Kelentey B.*: Penicillin kiválasztódása és bomlása a nyálban. *Fogorv. Szle.* 55, 417, 1962. — 2. *Bender, I. B., Pressman, R. S., Tashman, S. G.*: Studies on excretion of antibiotics in human saliva. Penicillin and Streptomycin. *J. Am. Dent. Assoc.* 46, 164, 1953. — 3. *Cannel, H., Kerawala, C., Shefto, A. M., Maskell, J. P., Seymour, A., Sun, Z-M., Williams, J. D.*: Failure of two macrolide antibiotics to prevent post-extraction bacteraemia. *Br. Dent. J.* 171, 170, 1991. — 4. *Csáky, T. Z., Barnes, B. A.*: *Cutting's Handbook of Pharmacology.* Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1984. 27—29. — 5. *Ehrenfeld, M.*: Clindamycin in the Treatment of Dental Infections. Zambrano, D. (ed.): *Clindamycin in the Treatment of Human Infections.* Upjohn, Kalamazoo, 1992. 10—1. — 6. *Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.*: *Pharmakologie und Toxikologie.* Bibliographisches Institut, Zürich, 1984. 573—577. — 7. *Graber, H.*: Az antibiotikumkezelés gyakorlata. *Medicina, Budapest,* 1993. 96—102, 113—115. — 8. *Heimdahl, A., Von Konow, L., Nord, C. E.*: Isolation of β -lactamase-producing *Bacteroides* strains associated with clinical failures with penicillin treatment of human orofacial infections. *Arch. Oral Biol.* 25, 689, 1980. — 9. *Hejzlar, M., Paroubek, M., Vacek, V., Šílanová, J.*: Fifteen Years of Experience with Lincomycin Antibiotics. Periti, P., Grassi, G. G. (ed.) *Current Chemotherapy and Immunotherapy.* American Society for Microbiology, Washington, 1982. 920, Vol. II. — 10. *Inouye, S., Niida, T.*: Discovery and Development of Midecamycin. Periti, P., Grassi, G. G. (ed.): *Current Chemotherapy and Immunotherapy.* American Society for Microbiology, Washington, 1982. 886, Vol. II. — 11. *Kannangara, D. W., Thadepalli, H., McQuirter, J. L.*: Bacteriology and treatment of dental infections. *Oral Surg.* 50, 103, 1980. — 12. *Ifj. Kelentey, B.*: Cefalosporinok kiválasztódása a nyálban. *Fogorv. Szle.* 76, 213, 1983. — 13. *Kelentey, B. Á., Kelentey, B. J.*: Cefsulodin és Moxalactam kiválasztódása a nyálban. *Fogorv. Szle.* 80, 183, 1987. — 14. *Ifj. Kelentey, B. Á., Kelentey, B. J.*: Az aminoglikozidok nyálban történő kiválasztódásának vizsgálata. *Fogorv. Szle.* 84, 313, 1991. — 15. *Morse, D. R., Furst, M. L., Lefkowitz, R. D., D'Angelo, D., Esposito, J. V.*: A comparison of erythromycin and cefadroxil in the prevention of flare-ups from asymptomatic teeth with pulpal necrosis and associated periapical pathosis. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 69, 619, 1990. — 16. *Newman, M. G., Kornman, K. S.*: *Antibiotic/Antimicrobial Use in Dental Practice.* Quintessence, Chicago, 1990. 76—79, 86—87, 153—154, 164, 205. — 17. *Panichi, G.*: Antibiotic Treatment of Anaerobic Infections. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 62, 47, 1989. — 18. *Sanford, J. P.*: Az antibiotikus kezelés irányelvei 1991. *Petit Kft., Budapest,* 1991. 72—73, 124. — 19. *Simon, C., Stille, W., Münnich, D.*: Korszerű antibiotikumterápia. Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, 1991. 138—159. — 20. *Sutter, V. L., Finegold, S. M.*: Susceptibility of Anaerobic Bacteria to 23 Antimicrobial Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 10, 736, 1976. — 21. *Tierney, L. M., McPhee, S. J., Papadakis, M. A., Schroeder, S. A.*: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia 1993. *Melania Kft., Budapest* 1993. 1195, 1206. — 22. *Uri J.*: Dermatophytonok az antibiotikum-kutatásban. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1956.

Dr. Kelentey, B. Á., †dr. Kelentey, B. J.: *The excretion of erythromycin, clindamycin and lincomycin into saliva*

In rabbit experiments (n=10) the salivary and serum levels of several antibiotics were studied after per os (clindamycin, erythromycin and lincomycin) and iv. (erythromycin) administration.

Erythromycin was excreted into the saliva in a considerable degree (in 60-75% of the serum level) and displayed therapeutical levels for 5-6 hrs, whereas clindamycin and lincomycin reached in the saliva only 25-30% of the serum level and therapeutic levels were maintained only for 3 hours.