

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Stomatológiai Klinika
(igazgató: dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár),
és Gyógyszertani Intézet*
(igazgató: dr. Szegi József egyetemi tanár), Debrecen
Kossuth Lajos Tudományegyetem, Összehasonlító Állatleltani Tanszék**
(igazgató: dr. Szabó Péter docens),
és Mikrobiológiai Tanszék***
(igazgató: dr. Szentirmai Attila egyetemi tanár), Debrecen

Fluorokinolonok nyálba történő kiválasztódásának vizsgálata

IFJ. DR. KELENTEY BARNA ÁRPÁD*, † DR. KELENTEY BARNA JÓZSEF*, DR. FEKETE ISTVÁN** és KOZMA JÓZSEF***

A fluorokinolonok — a nalidixsav fluorozott származékai — kitűnnek széles spektrumukkal, rendkívüli antimikrobás aktivitásukkal és kiváló farmakokinetikájukkal [1, 4, 7, 8]. Gátolják a baktérium DNS-giráz (topoizomeráz II.) enzimjének a működését [10, 15], baktericidek, és kifejezett posztantibiotikus effektussal rendelkeznek, ezáltal növekszik klinikai hatékonyságuk, és lehetővé válik 12 óránkénti adagolásuk [4, 5, 13].

Habár az anaerobokra nem hatnak, de a ciprofloxacinnal szemben beletartozik az orális anaerob flóra is [14].

A fogászatban, szájszövetben is alkalmazzák őket — megfelelő indikáció mellett —, mivel nagy hatású, kitűnő farmakokinetikájú (a csontszövetben is magas szint) és szájon át adható antimikrobiális szerek [6]. A ciprofloxacint a parodontális megbetegedésekben szisztémásan (per os) alkalmazzák [3, 9]. A ciprofloxacinnal szemben a penicillinrezisztens *A. actinomycetemcomitans*, és így megelőzhető a kórokozó által okozott — parodontális beavatkozás utáni — endocarditis [2].

A fogászati terápia szempontjából fontos annak az ismerete, hogy ezen új kemoterapeutikumok milyen mértékben választódnak ki a nyálba, ezért végeztük el kísérleteinket. Kísérleti állatokon vizsgáltuk az *ofloxacin* (Tari-vid), a *pefloxacinnal* (Péflacine) és a *ciprofloxacinnal* (Ciprobay) nyálba történő exkréciójának mértékét.

Vizsgálati anyag és módszer

Az *ofloxacint* 5 mg/kg dózisban per os adtuk 10-10 nyúlunk gyomorszájában keresztül. A *pefloxacint* 8 mg/kg dózisban iv., a *ciprofloxacint* 20 mg/kg mennyiségben szintén iv. adtuk 30-30 egérnek. Az *ofloxacin* beadása után

Érkezett: 1994. december 7.

Elfogadva: 1995. január 26.

óránként — 7 órán keresztül — vért vettünk a fülvénából, és nyálát gyűjtöttünk.

A pefloxacin és a ciprofloxacín beadása után 30 perc elteltével vettünk vért és gyűjtöttünk nyálát, majd óránként, 4 órán keresztül.

A nyáleválasztást 10 mg/kg se. adott pilocarpinnal fokoztuk. A vérszérum és a nyál kinolonkoncentrációit *Uri* [12] in vitro agardiffúziós módszerrel határoztuk meg steril körülmények között.

Tesztbaktériumként *Bacillus subtilis* (ATCC-6633) spórasuszpenziót használtunk. 100 g felmelegített agarhoz 10^8 -on sejtsuszpenziót tartalmazó teszt-mikroorganizmust (1 ml) kevertünk. Az agart üvegcádba öntöttük, melynek alapterülete 27×23 cm volt. Az agar megszilárdulása után a 8 mm átmérőjű lyukakba a vizsgált kemoterapeutikumokból 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.

A kinolonok hígítási sora kioltási gyűrűinek átmérőit szemilogaritmikus papíron ábrázoltuk. A kioltási gyűrűk átmérőjét az abszcisszán mm-ben, a kemoterapeutikum koncentrációit az ordinátán $\mu\text{g/ml}$ -ben adtuk meg. A hígítási sor alapján kapott kalibrációs egyenes segítségével olvastuk le a nyulak és egerek vérenek és nyálának ismeretlen kinolonkoncentrációit a kioltási gyűrűk átmérőit alapján.

Az ofloxacin $\text{MIC}_{90} \leq 0,4$, a pefloxacin $\text{MIC}_{90} \leq 0,5$, a ciprofloxacín $\text{MIC}_{90} \leq 0,25$ volt (15).

Eredmények

Az ofloxacin per os adása után a vérszérumban kb. 1 óra múlva éri el a maximumot (4,9 $\mu\text{g/ml}$), majd fokozatosan csökken, de még 7 óra elteltével is antibakteriális szintet mutat.

A nyál ofloxacin koncentrációja a beadás után 2 óra múlva mutat csúcshintet (2,5 $\mu\text{g/ml}$), majd esik, és 7 óra elteltével minimális értékre csökken (1. ábra).

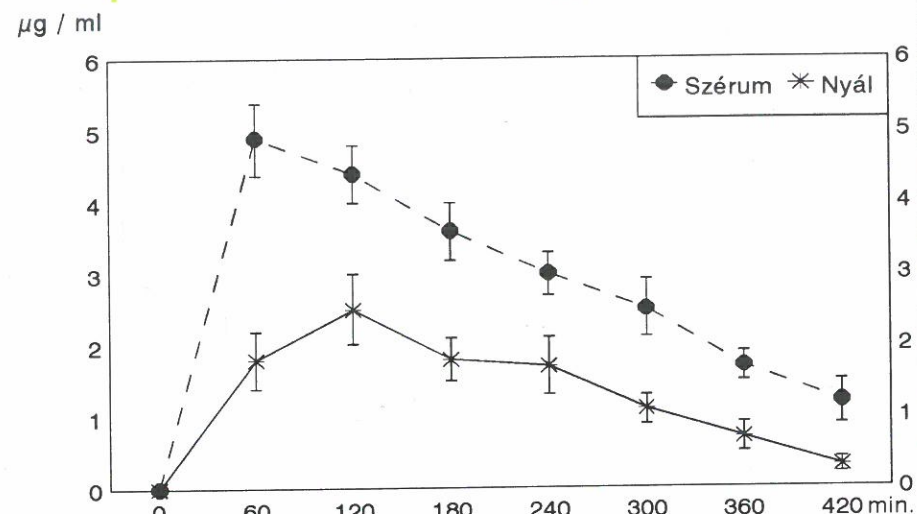
A pefloxacin iv. adása után 30 perc múlva éri el a maximumot a szérumban (7 $\mu\text{g/ml}$), majd csökken, de még 4 óra elteltével is magas terápiás szintet mutat (3,1 $\mu\text{g/ml}$).

A nyálban 1 óra múlva éri el a pefloxacin a csúcshintet (3 $\mu\text{g/ml}$), majd szintje hirtelen esik, és 4 óra elteltével minimális koncentráció mérhető (2. ábra).

A ciprofloxacín iv. alkalmazása után a szérumban 30 perc elteltével mutat maximális értéket (8 $\mu\text{g/ml}$), majd hirtelen csökken, és 4 óra múlva minimális szintre esik.

A nyálban szintén 30 perc múltán mérhető maximális ciprofloxacinszint (3,5 $\mu\text{g/ml}$), majd értéke 1/2 órán át változatlan, ezután a 2., 3. és 4. órában mért nyálszintek magasabbak, mint a szérumértékei. 4 óra elteltével eléri a vérszintet, és minimális értékre esik (3. ábra).

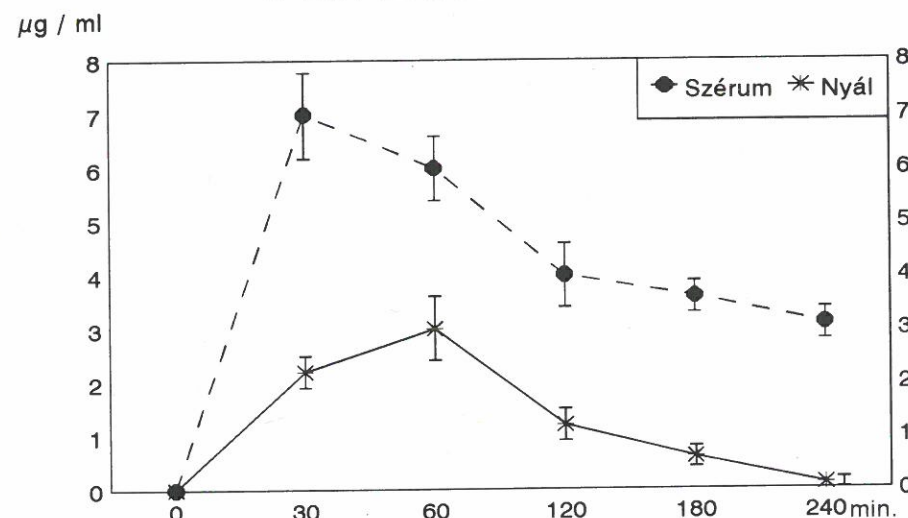
OFLOXACIN



Szérum	0	4.9	4.4	3.6	3	2.5	1.7	1.2
Nyál	0	1.8	2.5	1.8	1.7	1.1	0.7	0.3

1. ábra. Ofloxacin szérum- és nyálszintje 5 mg/kg per os adás után 10 nyúlra vizsgálva

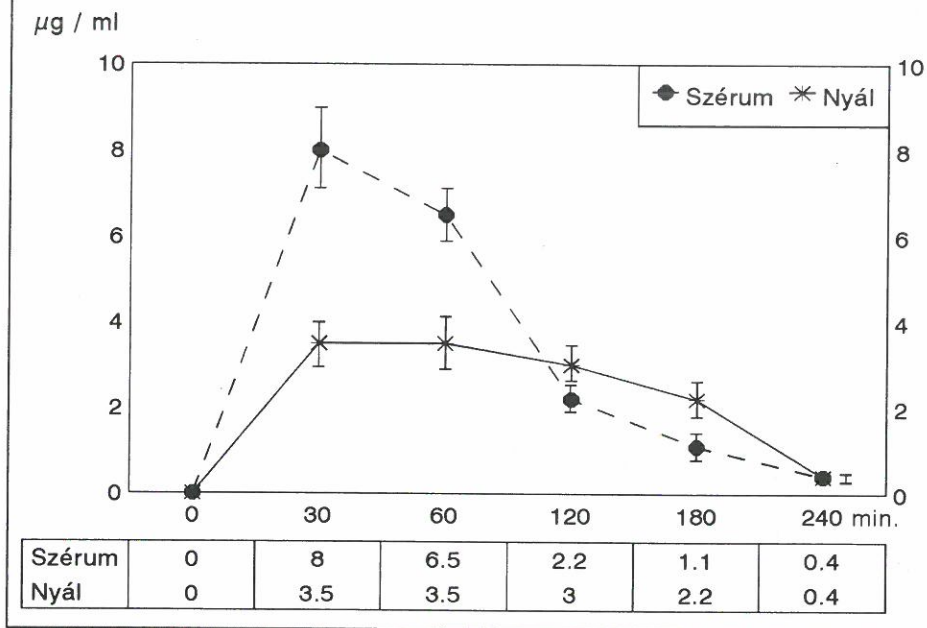
PEFLOXACIN



Szérum	0	7	6	4	3.6	3.1
Nyál	0	2.2	3	1.2	0.6	0.1

2. ábra. Pefloxacin szérum- és nyálszintje 8 mg/kg iv. adás után 30 egéren vizsgálva

CIPROFLOXACIN



3. ábra. Ciprofloxacin szérum- és nyálszintje 20 mg/kg iv. adás után 30 éperen vizsgálva

Megbeszélés és következtetések

Ezen új kemoterápiás szerek — áruk és toxicitásuk miatt nem első vonalbeli terápiaként — alkalmazottak a fogászatban (parodontológiában), szájsebészetben előnyös — egyedülálló — tulajdonsága k következtében (kitűnő csontpenetráció, széles hatásspektrum, napi egyszeri — per os — adagolás) [7, 11].

Kísérleteinkben — nyulakon és egereken — vizsgáltuk három fluorokinolon-származék (ofloxacin, pefloxacin és ciprofloxacin) nyálba történő kiválasztódásának mértékét egyszeri adás után.

Vizsgálatainkból látható, hogy mindhárom származék jól választódik ki a nyálba per os (ofloxacin) és iv. (pefloxacin és ciprofloxacin) adagolása után, és terápiás értékeik 4-6 órán át fennállnak.

Fentiek alapján mindhárom kemoterapeutikum jól alkalmazható a fogászati (parodontológiai) és szájsebészeti fertőzéseknel — a megfelelő indikációk figyelembevételével — a patogén orális baktériumok eliminálására.

IRODALOM: 1. Davies, B. I., Maesen, F. P., Geraedts, W. H., Baur, C.: Penetration of Ofloxacin from Blood to Sputum. *Drugs*. 34, 26, 1987. — 2. Eng, R. H. K., Smith, S. M., Goldstein, E. J. C., Miyasaki, K. T., Quah, S.-E., Buccini, F.: Failure of vancomycin

prophylaxis and treatment for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29, 699, 1986. — 3. Genco, R. J.: Using antimicrobial agents to manage periodontal diseases. *J. Am. Dent. Assoc.* 122, 33, 1991. — 4. Graber H.: Az antibiotikumkezelés gyakorlata. *Medicina*, Budapest, 1993. 130—139. — 5. Hooper, D. C., Wolfson, J. S.: The Fluoroquinolones: Pharmacology, Clinical Uses, and Toxicities in Humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28, 716, 1985. — 6. Ludwig E.: A fluorokinolon antibiotikumok klinikai jelentősége és alkalmazása. *Gógyszereink*. 40, 257, 1990. — 7. Samford, J. P.: Az antibiotikus kezelés irányelvei 1991. *Petit Kft.*, Budapest, 1991. 56, 145. — 8. Simon, C., Stille, W., Münnich, D.: Korszerű antibiotikumterápia. *Springer Hungarica Kiadó Kft.*, Budapest, 1991. 216—230. — 9. Slots, J., Rams, T. E.: Antibiotics in periodontal therapy advantages and disadvantages. *J. Clin. Periodontol.* 17, 479, 1990. — 10. Stahlman, R.: Fluoroquinolones — a new class of antimicrobial agents. *Drugs of Today*. 24, 529, 1988. — 11. Tierney, L. M., McPhee, S. J., Papadakis, M. A., Schroeder, S. A.: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia 1993. *Melania Kft.*, Budapest, 1993. 1207—1209. — 12. Uri J.: Dermatophytonok az antibiotikum-kutatásban. *Kandidátusi értekezés*, Budapest. 1956. — 13. Uri, J. V.: The DNA gyrase inhibiting antibacterial quinolones: old and new. *Boston Bulletin on Chemicals and Disease*. 4, 3, 1988. — 14. Wade, W. G.: In vitro activity of ciprofloxacin and other agents against oral bacteria. *Journal of Antimicrob. Chemother.* 24, 683, 1989. — 15. Wolfson, J. S., Hooper, D. C.: The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28, 581, 1985.

Dr. Kelentey, B. Á., dr. Kelentey, B. J., dr. Fekete, I., dr. Kozma, J.:
The excretion of fluoroquinolones into saliva

The excretion of three fluoroquinolones derivatives into the saliva were studied in animal experiments.

Ofloxacin per os administered to rabbits was excreted into the saliva well, and maintained the therapeutic level long — about 7 hours.

Pefloxacin and *ciprofloxacin* iv. administered to mice were similarly excreted into the saliva at therapeutic levels and retained the antibacterial level for about 4 hours.

KOMPLETT FOGORVOSI RENDELŐ:
KEZELŐEGYSÉG (CASTELLINI), 3 MŰSZERSZEKRÉNY,
RÖNTGEN (SIEMENS), MŰSZEREK STB. ELADÓ.

ÁRA: 15 000,— DM

ÉRDEKLŐDÉS TEL.: 0049 2685 1286
FAX: 0049 2685 1072