

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

Cefonicid és ceftriaxon nyálba történő kiválasztódásának vizsgálata

DR. KELENTEY BARNA, DR. FEKETE ISTVÁN* és KOZMA JÓZSEF**

Az egyre inkább rezisztenssé váló baktériumok szükségessé teszik, hogy minél szélesebb spektrumú, nagy hatású, mellékhatásoktól — lehetőleg — mentes antibiotikumokat alkalmazzunk a klinikai gyakorlatban [5, 7, 12]. Az egyik legdinamikusabban fejlődő és széles körben alkalmazott vegyületcsalád a cefalosporinok [6, 7, 11, 12, 13].

A cefalosporinok béta-laktám vegyületek, alapvegyülete a 7-aminocefalosporánsav (7-ACA) [1]. Nyálba történő kiválasztódásukról eddig két közleményben számoltunk be, és látható, hogy egyes származékaik — főleg parenterálisak — igen jól és hosszú ideig választódnak ki a nyálba [8, 9].

A cefalosporinokat megjelenésük időpontja és meghatározó tulajdonságaik szerint generációkba sorolják [3, 6, 7, 12, 13]. Jelen közleményünkben egy II. generációs cefalosporin (cefonicid) kiválasztódását hasonlítjuk össze egy III. generációs készítménnyel (ceftriaxon). Mindkét antibiotikum viszonylag új származék, a 80-as évek közepén kerültek forgalomba [4, 6]. A ceftriaxont (Rocephin) kiterjedten alkalmazzák hazánkban (a szájsebészetben is), a cefonicid (Monocid, Praticef) nálunk nincs forgalomban [10]. Azért ezen származékokat választottuk, mivel hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek: nagyarányú kötődés a szérumfehérjékhez (98%, ill. 85—95%), hosszú felezési idő, napi egyszeri adagolás, ami rendkívül hasznos a betegek kezelésében [2, 6, 11].

Nyálba történő kiválasztódásukról nem találtunk irodalmi utalást, ezért végeztük el kísérleteinket.

Vizsgálati anyag és módszer

A cefonicidet 15 mg/kg dózisban, a ceftriaxont 50 mg/kg dózisban adtuk be iv. 30-30 egérnek. Az állatokat 50-60 mg/kg sc. adott Sevenallal altattuk, óránként vért vettünk 5-5 állatból szívpunkcióval. A nyálát 10 mg/kg pilocarpin sc. adása után néhány perccel üvegedényekben gyűjtöttük. A

Érkezett: 1994. szeptember 29.
Elfogadva: 1994. november 2.

vérserum és a nyál cefalosporin koncentrációit Uri [14] 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 tesztmikroorganizmust (1 ml) kevertünk. Az agart üvegcádba 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.

A cefalosporinok hígítási sorának kioltási gyűrűinek átmérőit szemilogaritmikus papíron ábrázoltuk. A kioltási gyűrűk átmérőjét az abszcissza mm-ben, a cefalosporin koncentrációit az ordinátán $\mu\text{g/ml}$ -ben adtuk meg. A hígítási sor alapján kapott kalibrációs egyenes segítségével olvastuk le az egerek vérének és nyálának ismeretlen antibiotikum-koncentrációit, a kioltási gyűrűk átmérője alapján. A cefonicid MIC_{90} : $\sim 0,09$ a ceftriaxon MIC_{90} : $0,5$ (15).

Eredmények

A cefonicid 15 mg/kg iv. beadás után a vérserumban maximumát 30 perc múlva éri el ($8 \mu\text{g/ml}$), majd fokozatosan csökken, de még 5 óra múlva is antibakteriális szintet mutat. A nyál cefonicidszintje maximumát beadás után 2 órával éri el ($1,0 \mu\text{g/ml}$), majd fokozatosan esik parallel a vérszinttel, 4 óra eltelté után szintjük azonos (1. ábra).

A ceftriaxon 50 mg/kg iv. adás után a vérserumban maximumát 30 perc múlva éri el ($22 \mu\text{g/ml}$), majd fokozatosan csökken, de 5 óra eltelté után is jelentős antibakteriális szintet mutat ($1,3 \mu\text{g/ml}$). A nyál ceftriaxonszintje maximumot 30 perc múlva mutat ($6,6 \mu\text{g/ml}$), ez a szérumkoncentráció kb. 1/3-a. Ezután kismértékben csökken, de még 4 óra eltelté után is jelentős az antibakteriális szintje ($2,2 \mu\text{g/ml}$), mely közel azonos a szérum ceftriaxon-szintjével (2. ábra).

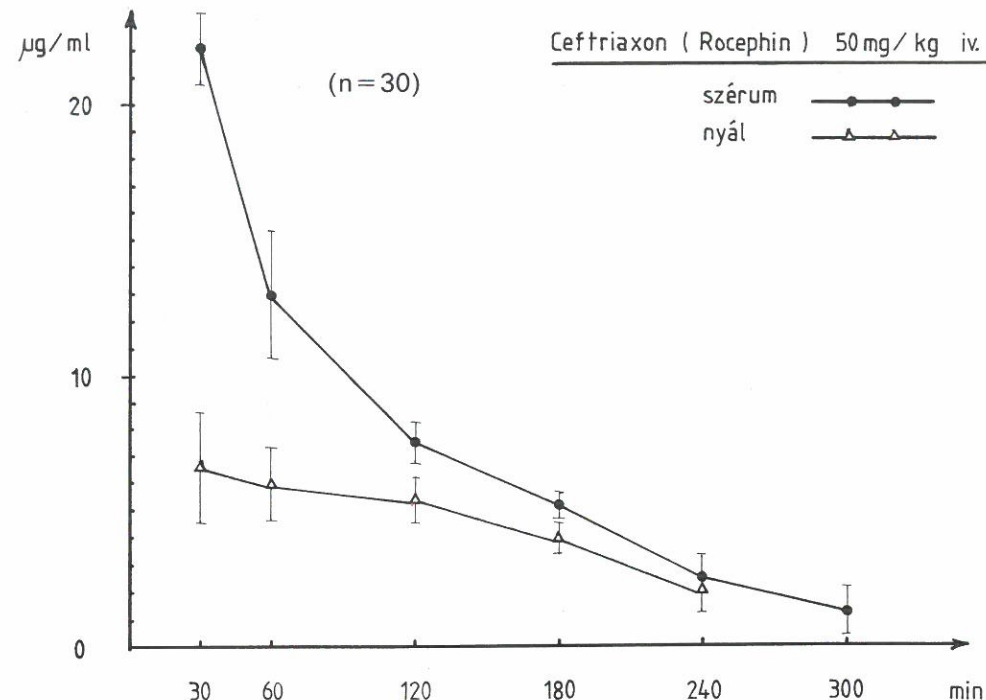
Megbeszélés és következtetések

Kísérleteinkben két olyan cefalosporin (cefonicid, ceftriaxon) nyálba történő kiválasztódását vizsgáltuk, melyek különböző generációk tagjai, de sok tulajdonságuk mégis megegyezik.

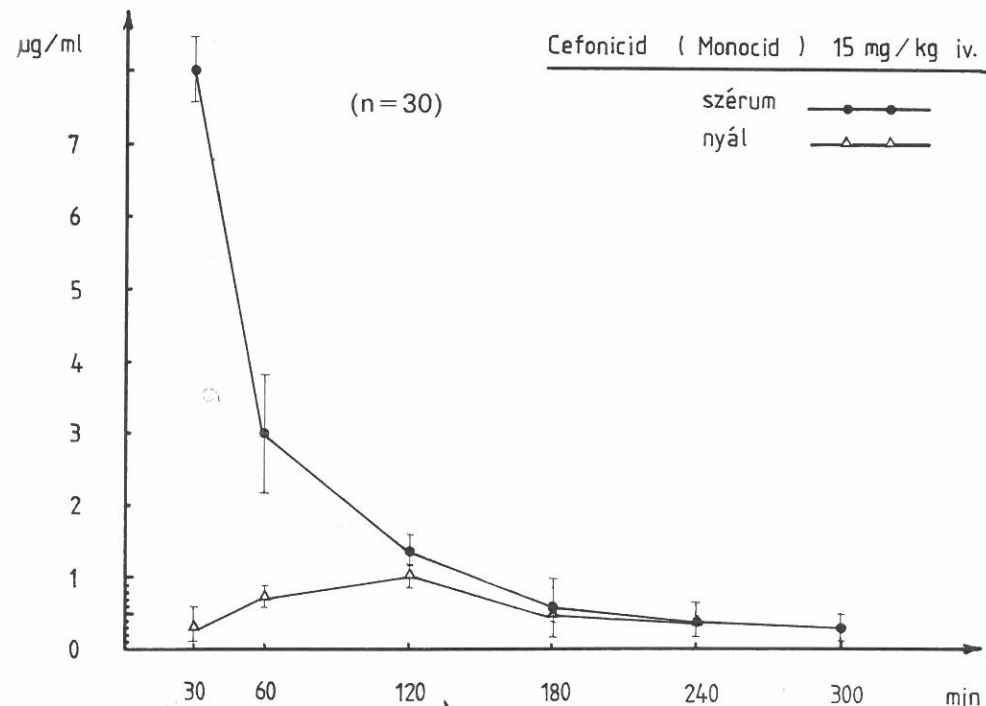
Bár a cefonicid II. generációs, a ceftriaxon III. generációs származék, de közös a nyálfehérjékhez való nagyarányú kötődésük, hosszú felezési idejük és ennek megfelelően napi egyszeri adagolásuk.

Megállapítható, hogy egereken mindkét vizsgált cefalosporin igen jól kiválasztódik a nyálba, terápiás értékeik 4-5 óra múlva is fennállnak.

A fogászatban a fentebb leírtak alapján ezen antibiotikumok jól alkalmazhatók, és kettős támadáspontjuk (vér és nyál) révén gátolhatják a



1. ábra. Cefonicid szérum- és nyálszintje 15 mg/kg iv. adás után 30 egéren vizsgálva.



2. ábra. Ceftriaxon szérum- és nyálszintje 50 mg/kg iv. adás után 30 egéren vizsgálva.

fogextrakció utáni bakteriémia létrejöttét, valamint a szájnyálkahártya súlyos, fekélyképződéssel járó fertőzéseinél alkalmasak lehetnek a terápiás beavatkozásra.

IRODALOM: 1. *Abraham, E. P.*: Cephalosporins 1945—1986. *Drugs. 34 (Suppl. 2)*, 1, 1987. — 2. *Bergan, T.*: Pharmacokinetic Properties of the Cephalosporins. *Drugs. 34 (Suppl. 2)*, 89, 1987. — 3. *Csáky, T. Z., Barnes, B. A.*: Cutting's Handbook of Pharmacology. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1984. 19—24. — 4. *Elks, J.*: Structural Formulae and Nomenclature of the Cephalosporin Antibiotics. *Drugs. 34 (Suppl. 2)*, 240, 1987. — 5. *Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.*: Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Zürich, 1984. 548—557. — 6. *Fried, J. S., Hinthorn, D. R.*: The Cephalosporins. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1985. 9, 43—44. — 7. *Graber, H.*: Az antibiotikumkezelés gyakorlata. Medicina, Budapest, 1993. 57—73. — 8. *Ifj. Kelentey B.*: Cefalosporinok kiválasztódása a nyálban. *Fogorv. Szle. 76*, 213, 1983. — 9. *Kelentey B. Á., Kelentey B. J.*: Cefsulodin és Moxalactam kiválasztódása a nyálban. *Fogorv. Szle. 80*, 183, 1987. — 10. *Newman, M. G., Kornman, K. S.*: Antibiotic/Antimicrobial Use in Dental Practice. Quintessence, Chicago, 1990. 155, 163—164, 219. — 11. *Sanford, J. P.*: Az antibiotikus kezelés irányelvei 1991. Petit Kft., Budapest, 1991. 62, 65. — 12. *Simon, C., Stille, W., Münnich, D.*: Korszerű antibiotikumterápia. Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, 1991. 58—94. — 13. *Tierney, L. M., McPhee, S. J., Papadakis, M. A., Schroeder, S. A.*: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia 1993. Melania Kft., Budapest, 1993. 1190—1194. — 14. *Uri J.*: Dermatophytonok az antibiotikum-kutatásban. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1956. — 15. *Williams, J. D., Moosdeen, F.*: In vitro Antibacterial Effects of Cephalosporins. *Drugs. 34 (Suppl. 2)*, 44, 1987.

Dr. Kelentey, B., dr. Fekete, I., Kozma, J.: *Investigation of secretion of cefonicid and ceftriaxon into saliva*

The serum and saliva levels of cefonicid (Monocid) and ceftriaxon (Rocephin) were studied after iv. administration on mice. It was found that both of the antibiotics were secreted well into saliva and their therapeutic values remained for 4-5 hours.