

*Debreceni Orvostudományi Egyetem, Stomatológiai Klinika, Restauratív Fogászati Tanszék\*, Szájsebészeti Osztály\*\* (igazgató: dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár), Kossuth Lajos Tudományegyetem Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszék\*\*\* (igazgató: dr. Szentirmai Attila egyetemi tanár), Debrecen, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Orálbiológiai Tanszék\*\*\*\* (igazgató: dr. Zelles Tivadar egyetemi tanár), Budapest*

## **Cefoxitin (Mefoxin), imipenem (Tienam) és meropenem (Meronem) nyálba történő kiválasztódásának vizsgálata**

DR. KELENTEY BARNA\*, DR. LENKEY BÉLA\*\*\*, DR. PÓTI SÁNDOR\*\*, DR. ÖLVETI ÉVA\*\*, DR. GYULAHÁZI JUDIT\*\*, DR. REDL PÁL\*\* és DR. ZELLES TIVADAR\*\*\*\*

Orofaciális infekciónál gyakran alkalmaznak szisztémásan antimikróbás szereket a fogászati, szájsebészeti terápia részeként [14]. Mivel ezen gyulladásoknál főleg fakultatív és obligát anaerobok vannak jelen [12], ezért fontos az, hogy az adott szer rendelkezzen anaerob ellenes hatással is [14]. Egyéb előnyös tulajdonságok mellett lényeges annak az ismerete, hogy az alkalmazott antibiotikum milyen mértékben választódik ki a nyálba.

Ez farmakokinetikai (monitorozás) és terápiás (kettős támadáspont: vér és nyál; enterosalivális recirkuláció révén magas nyálszint) szempontból is fontos.

Kísérleteinkben a béta-laktám antibiotikumok közül szájsebészeti betegeken (a DOTE Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélyével) vizsgáljuk a cefalosporinok II. generációjához tartozó,  $\beta$ -laktamáz stabil, fokozott anaerob ellenes hatással rendelkező cefoxitin (Mefoxin, MSD) [3, 6, 7, 8, 18, 20] szérumszintjét és nyálszintjét egyszeri beadást követően. Szintén vizsgáljuk az igen széles hatásspektrummal rendelkező carbapenemek közül az imipenem (Tienam, MSD) és meropenem (Meronem, Zeneca) szérumszintjét, és egyben össze is hasonlítjuk ezen származékokat. Mivel a carbapenemeket csak igen súlyos, multirezisztens baktériumok okozta fertőzések esetén indokolt adni [3, 11, 19, 20], ezért az imipenemet és meropenemet állatkísérletekben vizsgáljuk.<sup>+</sup>

### **Anyag és módszer**

A cefoxitint 3x2 g dózisban iv. adtuk 4 napon át a betegeknek (n = 10). A betegek életkora 20-50 év közé esett, nemük szerint 6 férfi és 4 nő volt. A betegek vizsgálatunktól függetlenül is antibakteriális terápia-

<sup>+</sup> A kongresszusi (Árkövy) számból helyszűke miatt kimaradt közlemény.

piában részesültek volna a komplex szájszészeti ellátás (külső tályogmegnyitás) keretében.

Az antibiotikum beadása után 1/2, majd 1 órával és azután óránként (6 órán keresztül) gyűjtöttünk kevert nyálat, és párhuzamosan vérvétel történt. A betegek nyálgyűjtés előtt vízzel alapos szájöblítést végeztek. A nyálszekréció stimulálása paraffinrátatással történt, a termelődött nyálat kis üvegedényben fogtuk fel. A nyálat 5 percig gyűjtöttük, a vérvételt Branülön át végeztük.

A carbapenemek esetében vizsgálatainkat 250 g súlyú Wistar eredetű nőtény patkányokon végeztük. Az állatok (n = 21) egy dózis antibiotikumot kaptak ip. *Imipenemből* 5 mg/ml/állat, *meropenemből* 12 mg/ml/állat dózist adtunk. Beadás után 1/2 órával, majd óránként kevert nyálat gyűjtöttünk, és vért vettünk.

Mintavétel előtt az állatokat Trapanal 5%-os oldatával elaltattuk (0,3 ml ip.), a nyálszekréciót Pilocarpin beadásával (0,25 ml sc.) fokoztuk.

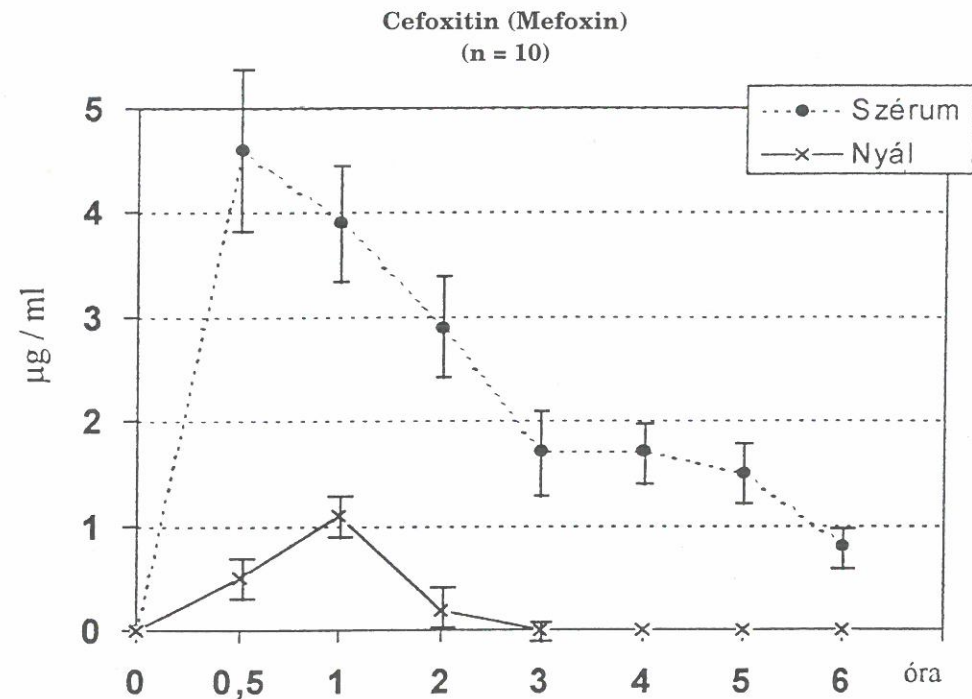
A nyálgyűjtés alatt az állatoknál termoregulációt alkalmaztunk. A nyálszekréció a pilocarpin beadását követően kb. 2 perc múlva indult meg és ettől kezdve 7 percig gyűjtöttük a nyálat. A mennyiség kb. 200 µl volt. A vérvétel a v. femoralis átvágásával, elvezetetéssel történt.

A vér és a nyál antibiotikum-koncentrációjának meghatározása *Grove és Randall* (1955) valamint *Iri* (1956) által leírt in vitro agar-diffúziós módszerrel történt steril körülmények között [9, 19]. Tesztbaktériumként *Bacillus subtilis* (ATCC-6633) spóraszuszpenziót használtunk. A csíraszámot Bürkerkamrában, sötét látóteres mikroszkóp segítségével számoltuk le, és a sűrűséget szükség szerint állítottuk be.

Agardiffúziós módszer szerint 100 g agart felmelegítettünk, majd belekevertük a  $10^8$  sejtet tartalmazó 1 ml teszt mikroorganizmust. Ezt a keveréket 27×23 cm alapterületű, 4 cm magas üvegekbe öntöttük, melyet szintező készülékre helyeztünk. A megszilárdult táptalajba 42 db 8 mm átmérőjű lyukat fúrtunk. A vizsgált antibiotikumokból hígítási sort készítettünk, és ebből minden egyes agarlemezre mintát vittünk fel. A szérumszám- és a nyálmintákból 0,1–0,1 ml-t a többi lyukba pipettáztunk.

A kádakat két órán át +4 °C-on tartottuk, hogy még a baktérium szaporodása előtt megtörténjen az antibiotikum diffúziója. Ezután az inkubálás 16-24 órán át 37 °C-on termosztátban történt. A lyukak körül keletkezett kioltási gyűrűk átmérőjét tolmércével 0,1 mm-es pontossággal mértük. A hígítási sor kioltási gyűrűjének átmérőjét szemilogaritmuspapíron ábrázoltuk. A kioltási gyűrűk átmérőit az abszcisszán mm-ben, az antibiotikum koncentrációit az ordinátán µg/ml-ben adtuk meg. Az így nyert tandard egyenesből a vizsgált szérumszám, nyál paralleljei kioltási átmérőinek átlagértékei alapján az ismeretlen antibiotikum-koncentráció extrapolálással kiszámítható volt.

A statisztikai kiértékelés Student-féle kétmintás t-próbával történt.



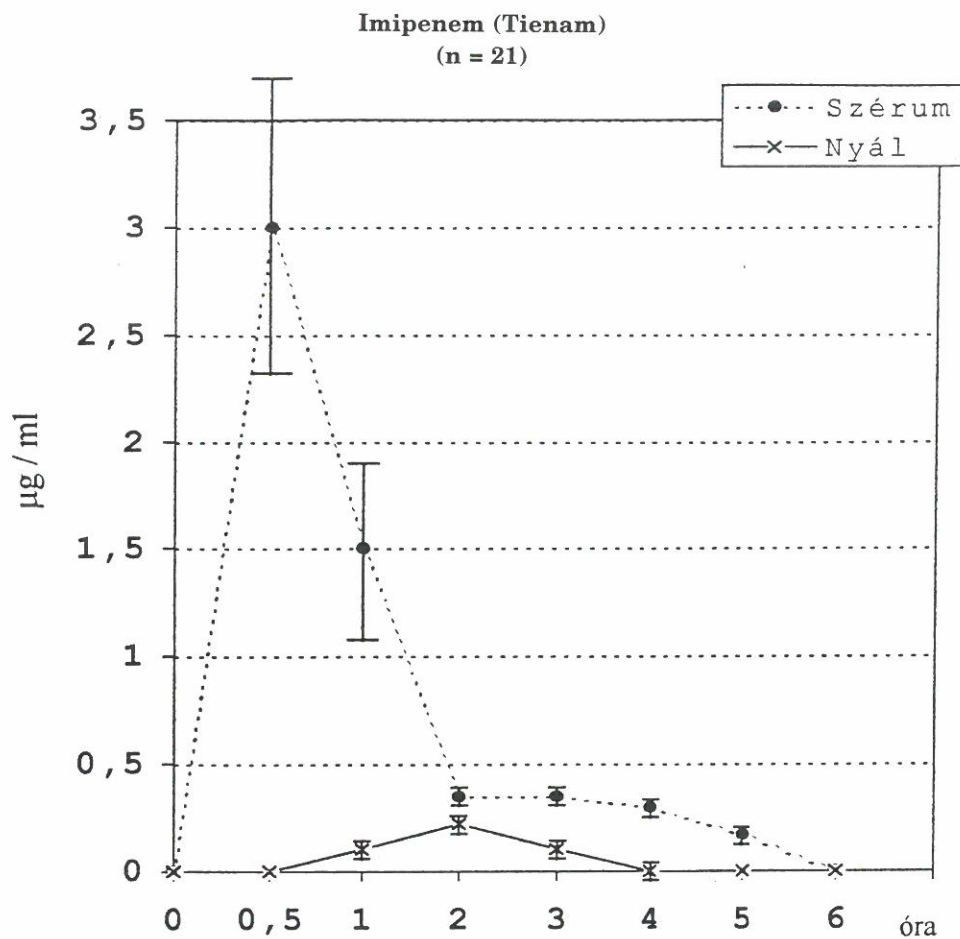
Idő (óra)	0,5	1	2	3	4	5	6
<b>Szérumszám</b> (µg/ml)	4,6 ±0,8	3,9 ±0,6	2,9 ±0,5	1,7 ±0,4	1,7 ±0,3	1,5 ±0,3	0,8 ±0,1
<b>Nyálszám</b> (µg/ml)	0,5 ±0,1	1,1 ±0,2	0,4 ±0,1	0,2 ±0,07	0,0	0,0	0,0

1. ábra. Cefoxitin szérumszám- és nyálszámja 2 g iv. adása után betegeken vizsgálva ( $p < 0,01$ )

### Eredmények

Az iv. 2 g dózisban beadott cefoxitin (1. ábra) a szérumban 1/2 óra múlva mutatott csúcshozérték (4,6 ± 0,8 µg/ml), majd fokozatosan csökkent a koncentrációja és a 6. órában már igen alacsony szinten volt mérhető (0,8 ± 0,1 µg/ml).

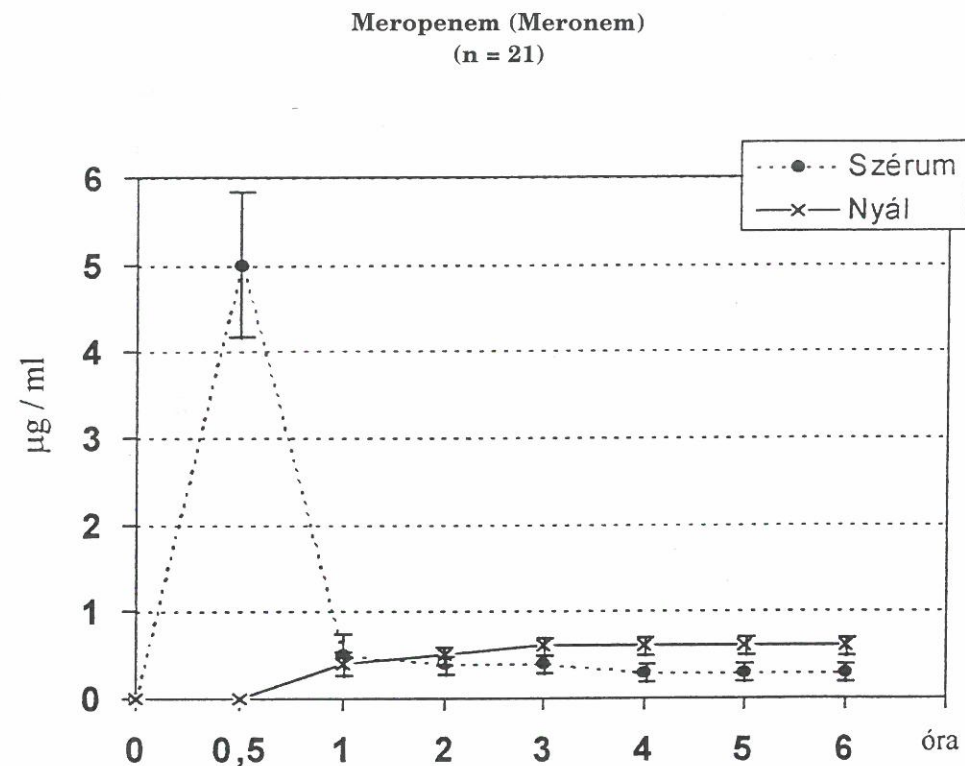
A nyálba 1 óra elteltével alakult ki a csúcshozérték (1,1 ± 0,0 µg/ml), amely kb. 1/4-e a maximális vérszámhozértéknek, ezután a szint esett (2. óra) és a 3. órában csak igen alacsony koncentrációban (0,2 ± 0,07 µg/ml) volt jelen ( $P < 0,01$ ).



Idő (óra)	0,5	1	2	3	4	5	6
<b>Szérum</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	3.0 $\pm 0.7$	1.5 $\pm 0.4$	0.35 $\pm 0.1$	0.35 $\pm 0.08$	0.30 $\pm 0.08$	0.17 $\pm 0.06$	0.0
<b>Nyál</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.0	0.103 $\pm 0.02$	0.222 $\pm 0.07$	0.103 $\pm 0.01$	0.01 $\pm 0.008$	0.0	0.0

2. ábra. Imipenem szérum- és nyálszintje 5 mg/ml/állat ip. adása után patkányokon vizsgálva ( $p < 0,02$ )

Az ip. 5 mg/ml/állat dózisban alkalmazott imipenem (2. ábra) a szérumban 1/2 óra múlva ért el csúcshintet ( $3,0 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ ), majd koncentrációja az 1. órára a felére csökkent és a 2. órában már alacsony



Idő (óra)	0,5	1	2	3	4	5	6
<b>Szérum</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	5.0 $\pm 0.9$	0.5 $\pm 0.1$	0.4 $\pm 0.08$	0.4 $\pm 0.07$	0.3 $\pm 0.08$	0.3 $\pm 0.08$	0.3 $\pm 0.06$
<b>Nyál</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.0	0.4 $\pm 0.09$	0.5 $\pm 0.09$	0.6 $\pm 0.12$	0.6 $\pm 0.1$	0.6 $\pm 0.09$	0.6 $\pm 0.08$

3. ábra. Meropenem szérum- és nyálszintje 12 mg/ml/állat ip. adása után patkányokon vizsgálva ( $p < 0,02$ )

szint volt mérhető ( $0,35 \pm 0,0 \mu\text{g/ml}$ ). 6. órában már nem találtunk értékelhető antibiotikum-koncentrációt a szérumban.

A nyálban két órával a beadás után volt a csúcshint ( $0,222 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ ), a 3. órában a szintje felére esett, majd a 4. órában már alig volt mérhető imipenem-koncentráció ( $p < 0,02$ ).

Az ip. 12 mg/ml/állat dózisban adott meropenem (3. ábra) a szérumban szintén 1/2 óra múlva ért el csúcshintet ( $5,0 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$ ), ezután hirtelen kb. 1/10-ére esett az értéke és – enyhe csökkenéssel – közel ezen a szinten maradt 6 órán keresztül.

A nyálban a meropenem az 1. órában mutatott maximális értéket ( $0,4 \pm 0,09 \mu\text{g/ml}$ ), ami megközelítette a szérum csúcshintjét, és 6 órán keresztül kb. ezen a szinten maradt (kiszokó emelkedéssel, amely mintegy 1,5–2-szerese a szérumshintnek) ( $p < 0,02$ ).

### Megbeszélés

Az antibiotikumok nyálba történő kiválasztódásával először Bender és mtsai (1953), ill. hazánkban Adler-Hradecky és Kelentey (1963) foglalkoztak. Vizsgálták a penicillin és streptomycin szérum- és nyálshintjeit [1, 2].

A nyálba exkretálódó antibiotikum-shint ismerete két ok miatt lényeges. Egyrészt, amennyiben korrelál a nyálshint a szérumshinttel, akkor monitorozni lehet a vérszinteket a nyálban mérhető koncentrációkból [5, 13]. A nyál antibiotikum-shintje ugyanis a szérum aktív, szabad, fehérjékhez nem kötött koncentrációjával egyezik meg nem vagy gyengén ionos gyógyszereknél [4, 10, 17]. Terápiás szempontból is fontos a nyál antibiotikum-shintje, mivel a nyál állandóan mossa, nedvesen tartja a szájnyálkahártyát, így a gyulladásban lévő szöveteknél kettős támadáspont révén (vér és nyál) az antibiotikum hatása pregnánsabban érvényesül.

A magas nyálshintet elérő antibiotikumok a leírtak alapján jól használhatók nyálmirigygyulladásoknál, fekélyképződéssel járó stomatitiseknél, gingivitiseknél.

Nyeléssel pedig enterosalivaris recirkuláció jön létre, mely által az antibiotikum bedúsul a nyálban [16].

Kimutatták, hogy a nyálfehérjékhez általában nem kötődik az antibiotikum [17].

Általában a béta-laktám cefalosporinok nem rendelkeznek anaerob-spektrummal, ezért és magas áruk miatt a fogászatban, szájsebészetben csak másodlagosan, célzott terápiában alkalmazottak [8]. A II. generációs cefoxitin (Mefoxin) viszont fokozott anaerob-ellenes hatással bír, ezért vizsgáltuk meg szájsebészeti betegeken azt, hogy egyszeri beadást követően milyen mértékben választódik ki a nyálba. Azt találtuk, hogy a csúcshint az 1. órában alakult ki (1/2 órával később a szérum maximális értékénél), majd a shintje esett, és a 3. órában már alacsony szinten volt kimutatható. Látható tehát, hogy viszonylag rövid ideig, de terápiás szinten választódott ki a cefoxitin a nyálba.

Petrikos és mtsai (1987) a cefoxitin esetébe igen alacsony (nem terápiás) shinteket mértek a nyálban. Ők sebészeti betegeken vizsgálták ezen szert, a 3. dózis beadását követően és 8 órán keresztül mér-

tek. Eredményeik szerint a szérum- és nyálshintek nem korreláltak [15].

A shintén béta-laktám carbapenemek viszonylag új antibiotikum-csoportot képviselnek.

Csak igen súlyos, multirezisztens baktériumok által okozott fertőzésekben adják őket, és monoterápiaként is hatásosak. Az alkalmazási körülmények miatt (súlyos esetek kezelése sokszor intenzív osztályokon) végeztünk állatkísérleteket. Két származékot hasonlítottunk össze, az imipenemet (Tuenam) és a meropenemet (Meronem).

Az imipenemet cilastatinnal kapcsolatosan gyártják, mely gátolja a vese által termelt dehidropeptidáz enzim imipenembontó aktivitását [7, 11, 18]. Az újabb származék a meropenem, amely önmagában is stabil, és az irodalom szerint jobb farmakokinetikával rendelkezik (magas koncentrációt ér el a liqourban is), valamint szélesebb a spektruma (hat az imipenemre mérsékelten rezisztens Pseudomonas aeruginosára is). Kíváncsiak voltunk, hogy a meropenem jobb farmakokinetikája tükröződik-e a nyálba való kiválasztódásnál is. Azt találtuk, hogy az imipenem a 2. órában ért el csúcshintet a nyálban, majd a 4. órában igen alacsony, az 5. órában pedig már nem is volt mérhető koncentráció. A meropenem mind a szérumban, mind a nyálba jóval magasabb shintet mutatott és a 2. órától a nyálban mért antibiotikum koncentrációk magasabbak voltak a szérumshinteknél. Ez is a meropenem jobb farmakokinetikáját jelzi.

Eredményeink alapján mindhárom általunk vizsgált antibiotikum terápiás shintet ért el a nyálban, de eltérés mutatkozott az időtartamban és a koncentrációkban. Amennyiben állatkísérletes eredményeinket (imipenem, meropenem) humán vizsgálatok is megerősítik, alkalmazásuk esetén várhatóan gyorsabban és hatékonyabban gyógyulnak majd a nyálmirigygyulladások, ulceratív stomatitisek, gingivitisek.\*

IRODALOM: 1. Adler-Hradecky, C., Kelentey, B.: Salivary excretion and inactivation of some penicillins. Nature. 198, 792, 1963. – 2. Bender, J. B., Pressman, R. S., Tashman, S. G.: Studies on excretion of antibiotics in human saliva. I. Penicillin and streptomycin. J. Am. Dent. Assoc. 46, 164, 1953. – 3. Dalhoff, A.: Pharmacokinetics of Selected Antibacterial Agents. Karger, Basel, 1998. 44–45, 62–66. – 4. Danhof, M., Breimer, D. D.: Therapeutic drug monitoring in saliva. Clin. Pharmacokin. 3, 39, 1978. – 5. Dvorschik, B. H., Vesell, E. S.: Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring. Clin. Chem. 22, 868, 1976. – 6. Fried, J. S., Hinthorn, D. R.: The Cephalosporins. Year Book Medical Publ., Chicago, 1985. 32–35. – 7. Graber H.: Az antibiotikum-kezelés gyakorlata. Medicina, Budapest, 1993. 57–73, 75–78. – 8. Greenwood, D.: Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press, New York, 1995. 22. – 9. Grove, D. C., Ranal, W. A.: Assay methods of antibiotics. Medical Encyclopaedia, INC, New York, 1955. – 10. Horning, M. G., Brown, L., Nowlin, J., Lertratanakoon, K., Kellaway, P., Zion, T. E.: use of saliva in therapeutic drug monitoring. Clin. Chem. 23 (2), 157, 1977. – 11. Ludwig E.: Anti-

\* Köszönetnyilvánítás: A Merck Sharp & Dohme Kft-nek, hogy árumintákkal (Mefoxin, Tienam) támogatta vizsgálatainkat.

biotikum terápia '97. Medintel, Budapest, 1997. 31-34. - 12. Mac Farlane, T. W., Samaranayake, L. P.: Clinical oral Microbiology. Wright, London, 1989. 78-80. - 13. Mucklow, J. C., Bending, M. R., Kahn, G. C., Dollery, C. T.: Drug concentration in saliva. Clin. Pharmacol. Ther. 24, 563, 1978. - 14. Newman, M. G., Kornman, K. S.: Antibiotics/Antimicrobial Use in Dental Practice. Quintessence, Chicago, 1990. 158-162. - 15. Petrikos, G., Andorunlakis, M., Goumas, P., Giamarelloun, H.: A comparative study of cefoxitin, cefotaxime, moxalactam and aztreonam kinetics in saliva. Chemioterapia. 6 (5), 355, 1987. 16. Quayle, A. A., Whitmarsh, V. B.: Mixed salivary levels of clindamycin following single dose oral administration. Br. J. Oral. Surg. 10, 24, 1972. - 17. Siegel, I. A.: Use of saliva to monitor drug concentrations. Sreebny, L. M. (ed.): The salivary system. CRC Press, Boca Raton, 1987. 158-178. - 18. Simon, C., Stille, W., Münnich D.: Korszerű antibiotikum terápia. Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, 1991. 66-69, 94-99. - 19. Uri J.: Dermatophytonok az antibiotikum kutatásban. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1956. - 20. Vízi E. Szilveszter (szerk.): Humán Farmakológia. Medicina, Budapest, 1997. 1171-1176.

Dr. Kelentey, B., dr. Lenkey, B., dr. Póti, S., dr. Ölveti, É., dr. Gyulaházi, J., dr. Redl, P., dr. Zelles, T.: *Investigations on the excretion into the saliva of cefoxitin (Mefoxin), imipenem (Tienam) and meropenem (Meronem)*

The salivary excretion of cefoxitin (Mefoxin), a secondgeneration beta-lactam antibiotic of the cephalosporin group, which shows enhanced anti-anaerobic effect was investigated in oral surgery patients. In animal experiments the saliva levels of imipenem (Tienam) and meropenem (Meronem), which also belong to the betalactam carbapenem group were studied. The antibiotics were administered parenterally in single therapeutic doses, then blood samples were taken first after half an hour then hourly, and mixed saliva was collected for 6 hours. Cefoxitin was found to reach top level in the 1<sup>st</sup> hour, then this level decreased rapidly, and in the 4<sup>th</sup> hour it was no longer measurable. Out of the carbapenems imipenem showed highest level in the 2<sup>nd</sup> hour and in the 4<sup>th</sup> hour its concentration in the saliva was minimal. Meropenem reached a higher level in the saliva (1,5-2 times higher than the serum level) in the 2<sup>nd</sup> hour after administration, which persisted even in the 6<sup>th</sup> hour. The experimental results justify the administration of these antibiotics in dentistry and oral surgery.