

A FLEXIROOT™ biomechanikai szempontok szerint tervezett implantátum  
Anyaga szövetbarát titánium  
Az egyetlen osseointegrált implantátum, amely limitált mozgathatóságot, így fiziológiai kompatibilitást biztosít a természetes fogazattal

# FLEXIROOT™

A feltaláló, Peter G. MOZSÁRY (California) magyarországi képviselője forgalmazza a FLEXIROOT™ IMPLANTATUMOT

Áraink: behelyezhető műszerkészlet: 29999,— Ft.  
Komplett implantátum (11 és 14 mm-es) 7800,— Ft.  
Árusítás előzetes telefon megbeszélés szerinti időben.

Telefon: (06—1) 252—7967 Mozsáry Ildikó  
(06—1) 202—0424 Mozsáry Gábor  
Levél cím: 1144 Budapest, Ond vezér út 17/B.

**ÚJ 45 PERCES OKTATÓ FILM!**  
BEMUTATJA AZ IMPLANTÁTUM BEHELYEZÉSÉT,  
A SZINUSZ EMELÉS MŰTÉTECHNIKÁJÁT,  
ÉS VÁLASZT AD A MŰTÉT KAPCSÁN FELMERÜLŐ  
SZÁMTALAN KÉRDÉSRE. Ár: 4000,— Ft.

**A FILMET VIDÉKRE UTÁNVÉTELLEL IS SZÁLLÍTJUK!**

Debreceni Orvostudományi Egyetem Stomatológiai Klinika  
(igazgató: Dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár)<sup>1</sup>,  
és Gyógyszertani Intézet  
(igazgató: Dr. Szegei József egyetemi tanár)<sup>2</sup>, Debrecen

## Az aminoglikozidok nyálban történő kiválasztásának vizsgálata

IFJ. DR. KELENTEY BARNA ÁRPÁD<sup>1</sup> és  
†DR. KELENTEY BARNA JÓZSEF<sup>2</sup>

Az aminoglikozidok széles körben alkalmazott antibiotikumok. Igen hatékony, baktericid, de toxikus vegyületek [7, 13, 15, 18, 25, 26, 27, 30]. Hatásuk főleg a Gram-negatív baktériumokra terjed ki, anaerobokra nem hat [8]. A félszintetikus származékai (netilmicin, amikacin) a kórházi rezisztens törzsekre is hatnak [1, 6, 28]. Bár farmakokinetikájuk jól ismert [9, 10, 11, 18, 23, 25], az irodalomban nem találtunk adatot arról, hogy hogyan választódnak ki a nyálba. Mivel az aminoglikozidokat széles körben alkalmazzák, fontos azt tudni, hogy a többi testfolyadék mellett (peritoneális, pleurális, synovialis folyadék stb.) a nyálba hogyan választódnak ki.

Jelen közleményünkben a gentamicin, sisomicin, tobramycin (Brulamycin), amikacin nyálba történő kiválasztódását vizsgáltuk.

### Módszer

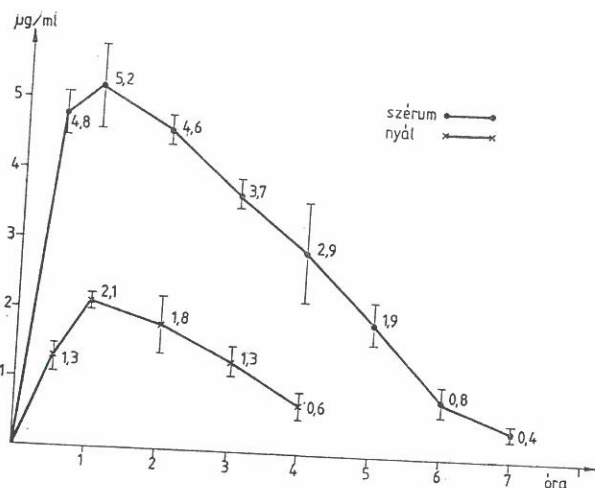
A gentamicint, a sisomicint és a tobramycint 1 mg/kg, az amikacint 5 mg/kg mennyiségben im. fecskendeztük be 8—8 nyúlra. Az állatok fülvenájából vettünk vért óránként. A nyálát 10 mg/kg pilocarpin sc. adása után néhány perccel petri csészében gyűjtöttük. A vér és nyál antibiotikum koncentrációjának meghatározása Uri [32] in vitro agar diffúziós módszerével történt, steril körülmények között. Teszt baktériumként Staphylococcus aureus (OKI 306/68 és 112; 002), valamint Bacillus subtilis (ATCC—6633) spóra szuszpenziót használtunk.

Agar diffúziós módszer szerint 100 g agart felmelegítettünk, majd belekevertük a 10<sup>8</sup> sejtet tartalmazó 1 ml teszt mikroorganizmust. Ezt a keveréket 27×23 cm alapterületű, 4 cm magas üvegcádba öntöttük, melyet szintező készülékre helyeztünk. A megszilárdult táptalajba 42 db 8 mm átmérőjű lyukat furtunk. A vizsgált antibiotikumokból hígítási sor készítettünk és ebből minden egyes agarlemezre mintát vittünk. A szérum- és a nyálmintákból 0,1—0,1 ml-t a többi lyukba pipettáltunk. 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 gyűrűinek átmérőjét szemilogaritmusos papíron ábrázoltuk. A kioltási gyűrűk átmérőit az abszcisszán mm-ben, az antibiotikum koncentrációját az ordinátán µg/ml-ben adtuk meg. A hígítási sor alapján kapott kalibrációs egyenes segítségével olvastuk le a nyál- és a szérumminták körül keletkezett kioltási gyűrűk átmérőit alapján az ismeretlen koncentrációkat. Az amikacin MIC<sub>90</sub> 0,4—3,1, a gentamicin, tobramycin, sisomicin MIC<sub>90</sub> 0,75—4,0, Staphylococcus aureuson vizsgálva [5, 19].

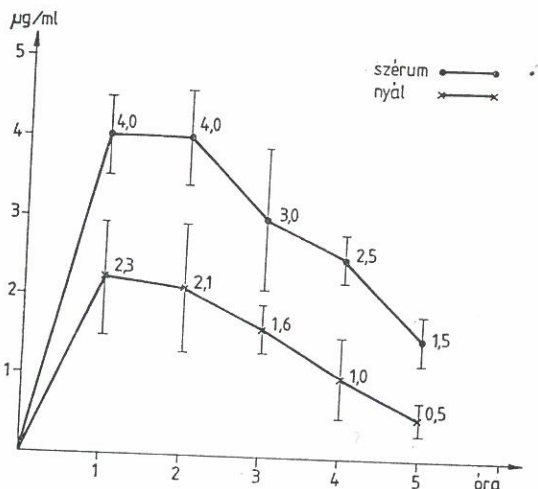
### Eredmények

Gentamicin (1 mg/kg im.) adása után a szérum csúcshintet 1 óra múlva ért el, majd a szint gyorsan csökkent, és 7 óra múlva 0 közelébe esik. A nyál antibiotikum koncentrációja maximumát 1 óra elteltével érte el (2 µg/ml), majd fokozatosan csökkent, és 4 óra múlva minimális szintre süllyedt (1. ábra).

Érkezett: 1990. március 20.  
Elfogadva: 1991. május 6.



1. ábra. Nyulakon (n=8) vizsgált gentamicin szérum- és a nyál antibiotikumkoncentráció 1 mg/kg im. adása után az idő függvényében

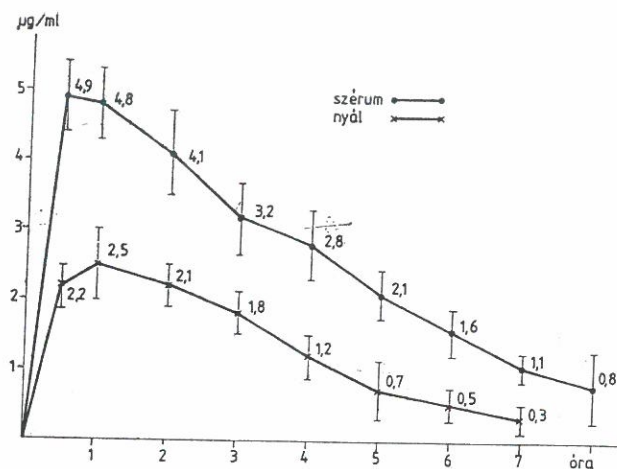


2. ábra. Nyulakon (n=8) vizsgált sisomicin szérum- és a nyál antibiotikumkoncentráció 1 mg/kg im. adása után az idő függvényében

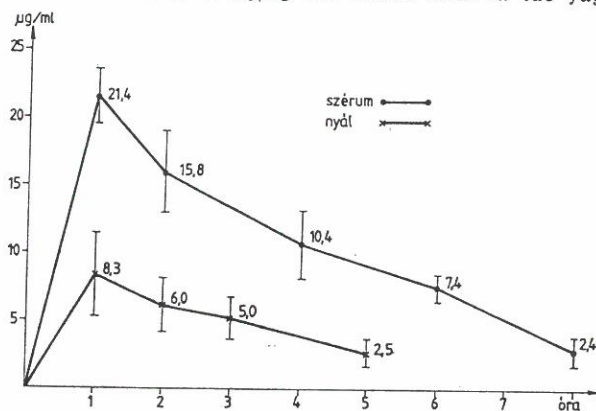
Sisomicin (1 mg/kg im.) adása után a szérum csúcshintet 1—2 óra múlva mutatott, majd a szint 5 órán belül a felére lecsökkent. A nyál antibiotikum koncentrációja szintén 1—2 óra múlva volt a legmagasabb, a szérumhoz viszonyítva kb. a fele, majd 5 óra múlva lecsökkent (2. ábra).

Tobramycin (Brulamycin (1 mg/kg im.) adását követően a szérum antibiotikum koncentrációja maximumát 1/2—1 óra múlva éri el, majd fokozatosan csökken, és még 8 óra múlva is kimutatható. A nyál tobramycin szintje maximális értéket 1 óra múlva mutatott, és ezután fokozatosan esett le, és még 7 óra múlva is kimutatható volt (3. ábra).

Amikacin (5 mg/kg im.) adása után a szérum antibiotikum koncentrációja maximumát 1 óra múlva érte el, majd fokozatosan csökkent, és



3. ábra. Nyulakon (n=8) vizsgált tobramycin- (Brulamycin-) szérum- és a nyál antibiotikumkoncentráció 1 mg/kg im. adása után az idő függvényében



4. ábra. Nyulakon (n=8) vizsgált amikacin szérum- és a nyál antibiotikum koncentráció 5 mg/kg im. adása után az idő függvényében

még 8 óra múlva is kimutatható volt. A nyál amikacin szintje maximális értéket szintén 1 óra múlva mutatott, és ezután fokozatosan esett le, és még 5 óra múlva is kimutatható volt (4. ábra).

### Megbeszélés

Az aminoglikozidok fő indikációs területe a Gram-negatív pálcák okozta infekciókban van. Toxicitásuk ellenére első választandó szerként húgyúti fertőzésekben önmagukban alkalmazzák, és számos életveszélyes infekcióban is [18]. Gyakran kombinálják (főleg neutropeniás vagy Pseudomonasszal fertőzött egyénnél) széles spektrumú penicillinnel vagy cefalosporinnal, mivel a hatásuk szinergikus [3, 18, 33]. Bár adagolásuk a legújabb irodalom szerint nem ajánlatos 72 órán túl, ha szérumszint mérésére nincs mód, de jelen körülményeink között 8—10 napos kezelés ép veseműködésű, 50 év alatti betegekben — kreatinin ellenőrzés mellett — biztonságosnak tekinthető [12, 14, 16, 17, 18].

Az aminoglikozidok utóhatása (post-antibiotic effect = PAE) igen kifejezett, ezért adagolási időköze hosszabbítható, ritkább adással is elérhető a terápiás effektus [29]. Az aminoglikozidok károsíthatják a VIII. agyideget és a vesét [13, 18, 22, 25, 31]. A széles körben használt tobramycin (Brulamycin) toxicitása kisebb a gentamicinnél [18]. Farmakokinetikájuk pontos ismerete érdekében, ill. masszív szájüregi fertőzéseknel tudnunk kell, hogy hogyan választódnak ki a nyálba.

A penicillin és a félszintetikus származékok nyálba történő kiválasztódását *Bender* és *mtsai* [4], majd *Adler-Hradeckzy és Kelentey B. J.* [2] mutatták ki. Egyes cefalosporin származékok nyálba történő kiválasztódásáról előző munkáinkban [20, 21] már beszámoltunk.

Kémiailag az aminoglikozid származékok nagymértékben hasonlítanak egymáshoz de szérum- és nyálszintjükben mégis különbséget találunk. Az aminoglikozidok szérum- és nyálszintjének vizsgálata után megállapítható, hogy ezen széles körben alkalmazott antibiotikumok terápiás adagban (1 mg/kg, ill. 5 mg/kg im.) igen jól választódnak ki a nyálban, és ezért a száj fekélyképződéssel járó masszív fertőzéseinek alkalmasak lehetnek a gyógyszeres beavatkozásra.

Mivel nyálszintjük parallel változik a szérumszinttel, ezért a nyálminták aminoglikozid szintjének mérése révén gyógyszer-monitorozás végezhető, következtetni lehet az antibiotikum szérumszintjére. A nyálmintagyűjtés előnyei a vérvétellel szemben: non-invazív, sok minta gyűjtésére alkalmas, fájdalomtalan (gyermekek), ambulánsan végezhető és könnyű tárolni [24]. Az aminoglikozidok monitorozása kívánatos lenne 3 napnál hosszabb ideig tartó kezeléseknél, illetve bizonyos esetekben (50 éven felüliek, beszűkült és különösen változó veseműködés, cystikus fibrosis, stb.) [18].

Kísérleteink alapján a nyálmintákból elvégezhető az aminoglikozid-monitorozás, mivel a nyálszintekből egyértelműen következtetni lehet a szérumszintekre.

IRODALOM: 1. *Acar, J. F.*: Strategies in aminoglycoside use and impact upon resistance. *Am. J. Med.* 80, (6B), 82, 1986. — 2. *Adler-Hradeckzy C., Kelentey B.*: Penicillin kiválasztódása és bomlása a nyálban. *Fogorv. Szle.* 55, 417, 1962. — 3. *Allan, J. D. and Moellering, R. C. Jr.*: Management of infections caused by gram negative bacilli: role of antibiotic combinations. *Rev. Infect. Dis.* 7, 559, 1985. — 4. *Bender, I. B., Pressman, R. S., Tashman, S. G.*: Studies on excretion of antibiotics in human saliva. Penicillin and Streptomycin. *J. Am. Dent. Ass.* 46, 164, 1953. — 5. *Bengtsson, S., Brorson, J. E., Dornbush, K., Forsgren, A., Hallander, H., Holm, S. and Malmborg, A. S.*: *In vitro* Susceptibility to Aminoglycosides Among Swedish Bacterial Isolates by the Microdilution method. Current Chemotherapy and Immunotherapy; Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy Vol. II. Washington, D. C. 1982, pp. 793—795. — 6. *Betts, R. F., Valenti, W. M. and Chapman, S. W.*: Five year surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital. *Ann. Int. Med.* 100, 219, 1984. — 7. *Csáky, T. Z. and Barnes, B. A.*: Cutting's Handbook of Pharmacology. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1984, pp. 37—40. — 8. *Edson, R. S. and Terrell, Ch. L.*: The aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, sisomicin and netilmicin. *Mayo Clin. Proc.* 62, 916, 1987. — 9. *Faragó E. és Kiss J.*: Adatok a sisomicin *in vitro* bakteriológiai hatásához és humán farmakokinetikájához. *Orv. Hetil.* 120, 1815, 1979. — 10. *Faragó E., Kiss J., Gömörly A., Aranyosi J. és Juhász I.*: Az amikacinról bakteriológiai és klinikai eredmények alapján. *Orv. Hetil.* 121, 381, 1980. — 11. *Faragó E., Szilasi M., Kiss J. és Gömörly A.*: A gentamicin és a tobramycin összehasonlító *in vitro* bakteriológiai vizsgálata. *Orv. Hetil.* 122, 1381, 1981. — 12. *Follath, F., Wenk, M. and Vozeh, S.*: Plasma concentration monitoring of aminoglycosides. *J. Antimicrob. Chemother.* 8, SA, 37, 1981. — 13. *Forth, W., Henschler, D. und Rummel, W.*: Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut,

Zürich, 1984, pp. 559—556. — 14. *Graber H. és Árr M.*: Gyógyszerszint meghatározása a klinikumban (Az antibiotikum monitorozás klinikai jelentősége). *Orv. Hetil.* 119, 200, 1978. — 15. *Graber H.*: Az antibiotikumkezelés aktuális problémái. Antibiotikumkutatás és alkalmazás Konferencia, Nyíregyháza, 1985. — 16. *Graber H.*: Az antibiotikumterápia fejlődése: eredmények és veszélyek. *Orv. Hetil.* 129, 811, 1988. — 17. *Graber H.*: Antimikrobás kemoterápia — a klinikai farmakológia jelentősége. *Orv. Hetil.* 130, 2671, 1989. — 18. *Graber H.*: Az antibiotikumkezelés gyakorlata. Antimikrobás kemoterápia. *Medicina*, Budapest, 1990, 67—79. o. — 19. *Kawaguchi, H.*: Discovery, Chemistry, and Activity of Amikacin. *The Journ. of Infect. Dis.* 134, Suppl. S. 242, 1976. — 20. *Ifj. Kelentey B.*: Cefalosporinok kiválasztódása a nyálban. *Fogorv. Szle.* 76, 213, 1983. — 21. *Kelentey B. Á. és Kelentey B. J.*: Cefsulodin és Moxalactam kiválasztódása a nyálban. *Fogorv. Szle.* 80, 183, 1987. — 22. *Kumin, G. D.*: Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin — a prospective study. *JAMA* 244, 1808, 1980. — 23. *Ludwig E., Graber H., Székely É., Magyar T.*: Gentamicin — 20 éve a klinikai gyakorlatban. *Gyógyszereink.* 37, 263, 1987. — 24. *Mucklow, J. C., Bending, M. R., Kahn, G. C. and Dollery, C. T.*: Drug concentration in saliva. *Clin Pharmacol. Ther.* 24, 563, 1978. — 25. *Newman, M. G. and Goodman, A. D.*: Guide to antibiotic use in dental practice. Quintessence Publishing, Chicago, 1984. pp. 71, 131, 152—153. — 26. *Noone, P.*: Use of antibiotics. Aminoglycosides. *Br. Med. J.* 2, 549, 1978. — 27. *Pancoast, J.*: Aminoglycoside antibiotics. *Med. Clin. N. Amer.* 72, 581, 1988. — 28. *Phillips, L.*: Prevalence and mechanism of aminoglycoside resistance, a 10 year study. *Am. J. Med.* 80, 6B, 48, 1986. — 29. *Powell, S. H., Thompson, W. L. and Luthe, M. A.*: Once daily vs continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity. *J. Infect. Dis.* 147, 918, 1983. — 30. *Simon C., Stille W. és Münnich D.*: Korszerű antibiotikumterápia. *Medicina*, Budapest, 1984, 136—152. o. — 31. *Smith, C. R., Lipsky, J. J. and Laskin, O. L.*: Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N. Engl. J. Med.* 302, 1106, 1980. — 32. *Úri J.*: Dermatofytonok az antibiotikumkutatásban. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1955. — 33. *Young, L. S.*: Use of aminoglycosides in immunocompromised patients. *Ann. J. Med.* 79, 1A, 21, 1985.

*Kelentey, B. Á. Dr. Jr. and Kelentey, B. J. Dr.*: *Excretion of aminoglycosides in saliva*

Each of the studied aminoglycosides (gentamicin, sisomicin, tobramycin, amikacin) was excreted in the saliva in therapeutic doses 1 hr after i.m. administration and maintained bactericidal levels for about 4 hrs.

**Az Implant Intermedical Ltd. egyéni gyakorlati továbbképzéseket rendez a csontintegrációs fogászati implantológia hátterében.**

**Az International Congress of Oral Implantologists által elfogadott tematika és metodus! A képzésről a Magyar Csontintegrációs Kollégium, mint az ICOI hivatalos magyar tagszervezete oklevelet ad.**

**Részvételi díj: 5000 Ft/fő.**

**Jelentkezés és részletes tájékoztatás: Implant Intermedical Ltd., 1039 Budapest, Kalászi út 20. Telefon: 168-3850.**