

Clarithromycin nyálba történő kiválasztódásának vizsgálata

Kelentey Barna dr., Lenkey Béla dr.*, Zelles Tivadar dr.**

DOTE Stomatológiai Klinika, *KLTE Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszék, Debrecen,
**SOTE Orálbiológiai Tanszék, Budapest

A nyál antibiotikum-szintjének ismerete farmakokinetikai (monitorozás) és terápiás (kettős támadáspont: vér és nyál) szempontból is lényeges. Mivel a clarithromycin nyálba való kiválasztódásának mértékéről kevés és eltérő irodalmi adat állt rendelkezésünkre, ezért végeztük el – standard körülmények között – állatkísérleteinket. Egyszeri, terápiás dózis ip. adása után 6 órán keresztül mértük a szérum és a nyál antibiotikum szintjeit. Azt találtuk, hogy az első 1/2 órában a nyálban 30%-kal volt magasabb az antibiotikum koncentrációja a szérumhoz viszonyítva, a 2. és 3. órában 50%-kal, a 4. órától pedig már a szérumszint kétszeresét érte el a clarithromycin a nyálban. Egyéb előnyös tulajdonságai mellett magas és hosszantartó nyálszintje miatt is előnyös ezen antibiotikum rendelése stomatitiseknél, ulceratív gingivitiseknél, ill. a nyálmirigyek gyulladásainál.

A makrolid antibiotikumok csoportjába tartozó, újabb félszintetikus származék, a clarithromycin (Klacid, Abbott) 14 atomot tartalmazó laktongyűrűből áll (1, 3). Az aktív 14-OH-metabolit antimikrobás hatása hozzáadódik az alapvegyülethez (3, 4). Saválló makrolid, ezért kevesebb mellékhatást okoz mint az erythromycin (14).

A makrolidok fogászati és szájsebészeti terápiában is választható szerek elsősorban nem súlyos gyulladások kezelésekor (9, 10, 12), ill. célzott terápiaként. Alkalmazásuk azért korlátozott az orofaciális, dentális infekciókban, mivel az obligát anaerobokra csak részben hatásosak (10, 12, 17). Előnyös viszont az a tulajdonságuk, hogy aktívak a β -laktamáz termelő baktériumokkal szemben is (10).

A szájüregi-, valamint a nyálmirigy-gyulladások kezelésénél fontos azt tudni, hogy az alkalmazott antibiotikum milyen szintet ér el a nyálban. A nyálszint ismerete farmakokinetikailag is lényeges, mivel ha a szérum- és nyálszintek korellálnak, akkor a nyálból az antibiotikumot monitorozni lehet. A nyálszintek ugyanis nem ionos gyógyszerekénél a szérum szabad, fehérjéhez nem kötött, tehát aktív gyógyszer szintjével egyeznek meg (2, 6). Az entero-salivális recirkuláció révén pedig bedúsulhat az antibiotikum a nyálban.

Áttekintve az irodalmat, kevés cikk foglalkozik a clarithromycin nyálba történő kiválasztódásával és a közölt eredmények ellentmondásosak. Ezért állatkísérletekben, standard körülmények között vizsgáljuk a clarithromycin szérum- és nyálszintjeit egyszeri beadást követően.

Anyag és módszer

Vizsgálatainkat 200 g súlyú nőstény Charles-River patkányokon végeztük (n=21). A clarithromycint egyszeri, terápiás dózisban (3 mg/ml/állat ip.) adtuk. A vér- és nyálgyűjtést az antibiotikum beadását követően a 30. percben, az 1. órában és ezt követően óránként végeztük 6 órán keresztül. Az adott időpontokban 3-3 állattól vettünk mintákat Trapanal narkózisban (5%-os oldatból 10 mg/állat ip.). A nyáltermelést Pilocarpin beadásával (0,2 mg/állat sc.) fokoztuk, a gyűjtés 10 percig tartott, amelynek során termoregulációt alkalmaztunk. A gyűjtött

kevert nyál mennyisége kb. 200 μ l volt. A vérvétel a v. femoralis átvágásával, elvéreztetéssel történt.

A vér és a nyál antibiotikum-koncentrációjának meghatározása Grove és Randall (1955), valamint Uri (1956) által leírt in vitro agar diffúziós módszerrel történt steril körülmények között (5, 15). Tesztbaktériumként Bacillus subtilis (ATCC-6633) spórasuszpenziót használtunk. A csíraszámot Bürker-kamrában, sötét látóteres mikroszkóp segítségével számoltuk le, és a sűrűséget szükség szerint állítottuk be.

Agar diffúziós módszer szerint 100 g agart felmelegítettünk, majd belekevertük a 108 sejtet tartalmazó 1 ml teszt mikroorganizmust. Ezt a keveréket 27x23 cm alapterületű, 4 cm magas üvegcádba öntöttük, amelyet szintező készülékre helyeztünk. A megszilárdult táptalajba 42 db 8 mm átmérőjű lyukat fűrtünk. A vizsgált antibiotikumból hígítási sort készítettünk, és ebből minden egyes agarlemezre mintát vittünk fel, a szérum- 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 tolómérccével, 0,1 mm-es pontossággal mértük. A hígítási sor kioltási gyűrűjének átmérőjét szemilogaritmus papíron ábrázoltuk. A kioltási gyűrűk átmérőit az abszcisszán mm-ben, az antibiotikum koncentrációit az ordinátán mg/ml-ben adtuk meg. Az így nyert standard egyenesből a vizsgált szérum, nyál párhuzamos kioltási átmérőinek átlagértékei alapján az ismeretlen antibiotikum-koncentráció extrapolálással kiszámítható volt.

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

Eredmények

Clarithromycin ip. adása után a szérumban 1/2 óra múlva alakult ki csúcshint (6,5 \pm 0,8 μ g/ml) (1. ábra), majd az értéke fokozatosan csökkent, de még a 6. órában is terápiás szint (1,5 \pm 0,4 μ g/ml) volt mérhető.

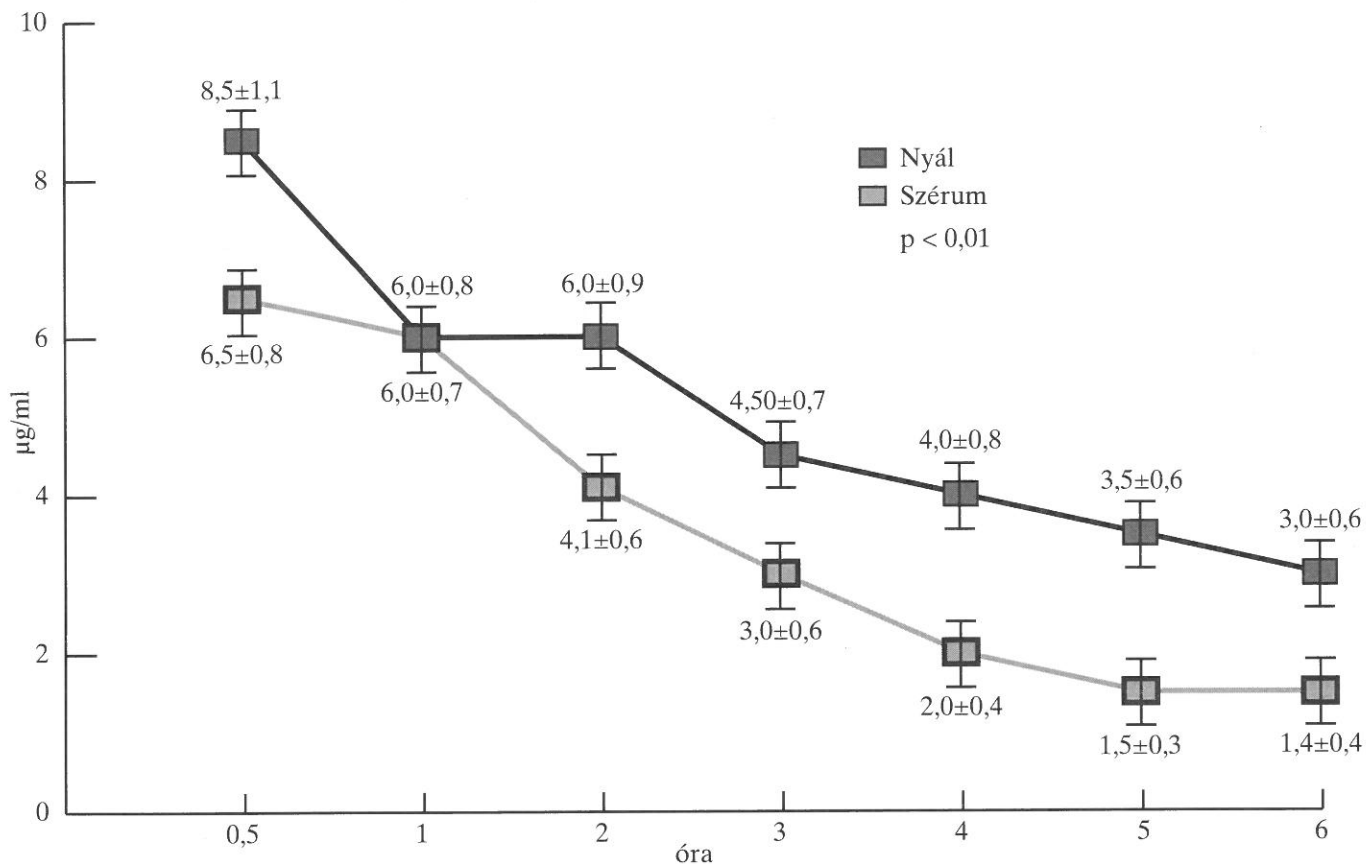
A nyálban szintén 1/2 óra eltelté után alakult ki a maximális koncentráció (8,5 \pm 1,1 μ g/ml) (1. ábra) ezután a szintje fokozatosan esett, azonban a 4-6. órában a koncentrációja duplája volt a széruménak. Tehát a nyálban az első órától eltekintve végig a mérés során kifejezetten magasabb antibiotikum szintek voltak mérhetőek (p<0,01).

Megbeszélés

Korábbi kísérleteinkben a makrolid antibiotikumok közül az erythromycin vér- és nyálszintjeit vizsgáltuk iv. és per os adást követően. Mindkét esetben kiválasztódott az antibiotikum a nyálba, de jóval kisebb mértékben, mint a clarithromycin (a 6. órák erythromycin szint kb. 1/3-a a clarithromyciné iv. adás után) (8).

Jelen vizsgálatainkban azt mutattuk ki, hogy a clarithromycin 1/2 óra elteltével mutatott csúcshintet a vérben és a nyálban is, azonban a nyálban mintegy 30%-kal magasabb volt az érté-

1. ábra: Clarithromycin szérumszintje és nyálszintje 3 mg/ml/állat ip. adása után patkányokon vizsgálva (n=21)



ke. A 2. órától pedig a nyál antibiotikum koncentrációja 50%-kal, a 4. órától 100%-kal volt magasabb, mint a vérszint. Tehát méréseink szerint hosszú ideig és igen magas szintet ért el a clarithromycin a nyálban.

Morihana és mtsai. (1989) egészséges önkénteseken (n=3) vizsgálták a clarithromycin szérumszintjeit és nyálszintjeit egyszeri beadást (300 mg) követően. Ők is azt mutatták ki, hogy a nyálban mérhető csúcshatóanyag koncentrációja magasabb volt a szérumszintnél (kb. 25%-kal), de ez az érték jóval később alakult ki (kb. 2,5 óra), mint a saját vizsgálatainkban. Scaglione és mtsai. (1993) olyan egyéneknél végeztek méréseket, akik szájsebészeti beavatkozáson estek át. 12 órán keresztül óránként határozták meg a szérumszintjeit és nyál clarithromycin szintjeit 250 mg beadását követően. A 2. órában mérték a maximális antibiotikum koncentrációt a nyálban, amely kb. 40%-kal volt magasabb a szérumszintnél. Ezután végig a nyálban magasabb értéket találtak, de nem olyan nagy mértékben, mint az általunk kimutatott adatok. Wust és Hardegger (1993) szintén egészséges önkénteseken (n=10) vizsgálták a szérumszintjeit és nyálszintjeit 500 mg egyszeri dózis beadása után. Ők 2, azután 7 és 12 órási adatokról számoltak be.

Érdekes módon mindhárom időpontban a nyálban alacsonyabb clarithromycin koncentrációkat találtak, mint a vérben. Kees és mtsai. (1995) 12 egészséges egyénnél vizsgálták ezen antibiotikum szintjeit 250 mg beadása után. A méréseket az antibiotikum kezelés 5. napján végezték. Ők is azt mutatták ki, hogy a nyál csúcshatóanyag koncentrációja kb. 25-40%-a a szérumszint maximális értékének.

Látható, hogy az irodalmi adatok eredményei eltérőek. Magyarázatul szolgálhat, hogy különböző körülmények között vizsgálták az antibiotikumot. Ezért végeztünk olyan állatkísérletes vizsgálatokat melyekben a paraméterek maximálisan standardak voltak.

Eredményeink szerint tehát a clarithromycin (Klacid) magas szinten és hosszú ideig választódik ki a nyálba. Kettős támaszpontja révén (vér és nyál) várhatóan nagyobb hatékonysággal fejti ki antibakteriális aktivitását.

Amennyiben vizsgálatunk eredményei humán körülmények között is megerősítést nyernek, úgy célszerű lenne az alkalmazási előírás indikációinak bővítése olyan – a clarithromycinre érzékeny – bakteriális eredetű kórképek kezelésében, mint például stomatitis, makacs, fekélyképződéssel járó gingivitis és nyálmirigy gyulladások.

Irodalom: 1. Carbon C.: Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effect on extracellular pathogens. *Clin. Infect. Dis.* 27, 28-32, 1998. – 2. Danhof M., Breimer D. D.: Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin Pharmacokin.* 3, 39-45, 1978. – 3. Graber H.: Az antibiotikum-kezelés gyakorlata, Medicina, Budapest, 1993. – 4. Greenwood D. (szerk.): Antimicrobial chemotherapy. Oxford Univ. Press, Oxford, 1995. – 5. Grove D. C., Randall W. A.: Assay methods of antibiotics. *Medical Encycl.*, New York, 1955. – 6. Horning M. G., Brown L., Nowlin J. és mtsai.: Use of saliva in therapeutic drug monitoring. *Clin. Chem.* 23, 2, 157-161, 1977. – 7. Kees F., Wellenhofer M., Grobecker H.: Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. *Infection* 23, 3, 168-172, 1995. – 8. Kelentey B. Á., Kelentey B. J.: Erythromycin, clindamycin és lincomycin nyálba történő kiválasztódásának vizsgálata. *Fog. Szle.* 88, 219-224, 1995. – 9. Ludwig E.: Antibiotikum terápia '97, Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1997. – 10. MacFarlane T. W., Samaranayake L. P.: Clinical oral microbiology, Wright, London, 1989. – 11. Morihana T., Kaneko A., Tomita F. és mtsai.: Penetration of clarithromycin to saliva and its effect on normal salivary bacterial flora. *Jpn. J. Antib.* 42, 4, 973-982, 1989. – 12.

Newman M. G., Kornman K. S.: *Antibiotic/antimicrobial use in dental practice*. Quintessence, Chicago, 1980. – 13. Scaglione F., Pintucci J. P., Tassi G. F. és mtsai.: *Penetration of clarithromycin into oral and respiratory tissues*. *Drug Invest.* 6, 2, 104-109, 1993. – 14. Simon C., Stille W., Münnich D.: *Korszerű antibiotikum terápia*. Springer Hungarica Kiadó Kft., Buda-

pest, 1991. – 15. Uri J.: *Dermatophytonok az antibiotikum kutatásban*. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1956. – 16. Wust J., Hardegger U.: *Penetration of clarithromycin into human saliva*. *Chemotherapy* 39, 5, 293-296, 1993. – 17. Zambito R. F., Cleri D. J.: *Immunology and infectious diseases of the mouth, head, and neck*, Mosby Year Book, St. Louis, 1991.

Háziorvos Továbbképző Szemle

A szerkesztőbizottság:

Prof. Dr. Arató Mihály, Prof. Dr. Balázs György, Dr. Bálint Géza, Prof. Dr. Czinner Antal, Prof. Dr. Horváth Attila, Prof. Dr. Kásler Miklós, Prof. Dr. Lozsádi Károly, Prof. Dr. Ludwig Endre, Prof. Dr. Magyar Pál, Prof. Dr. Monos Emil, Dr. Morva László, Prof. Dr. Nemes Attila, Prof. Dr. Papp Zoltán, Prof. Dr. Ribári Ottó, Dr. Simon László, Prof. Dr. Süveges Ildikó, Dr. Székács Béla, Prof. Dr. Tóth Csaba, Prof. Dr. Vizkelety Tibor, Dr. Winkler Gábor

A supplementum szerkesztője: Dr. Kovács Gábor

Szerkesztő: Veress Pálma

Szerkesztőség:

1125 Budapest, Tusnádi utca 14. Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804.
Telefon/fax/data: (06-1) 212-5450, (06-1) 212-5451, (06-1) 212-5452

Elektronikus kiadás az Interneten: www.sote.hu/htsz

Kiadó: Promenade Public Relations • promenad@westel900.net • 1125 Budapest, Tusnádi utca 14.

Felelős kiadó: a Promenade Public Relations igazgatója

Nyomdai előkészítés: GraphiSET Kft.

Nyomás: Kossuth Nyomda Rt., Budapest • **Felelős vezető:** Székely Károly elnök-vezérigazgató

Megjelenés: kéthavonta 7000 példányban

Terjesztés: az összes háziorvos, házi gyermekorvos és háziorvosi rezidens számára ingyenesen. Megrendelhető a kiadó címén.

HU-ISSN 1219-8641