

Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézet (igazgató: Dr. Szegi József egyetemi tanár), Debrecen

Cefalosporinok kiválasztódása a nyálban*

ifj. KELENTÉY BARNABÁS Á.

A benzil—penicillin rezisztens mikroorganizmusok okozta fertőzések leküzdésére egyre újabb és újabb antibiotikumok használatosak; ezek között kiemelkedően fontosak a 7-aminocefalosporánsav (7-ACA) félszintetikus származékai. Számosan (Neitingall, 1975; Noda, 1980; Wick, 1967; Wittmann és Schassan, 1979; Faragó, 1978; Gráber, 1981) vizsgálták a cefalosporinok farmakokinetikáját. Áttekintve az idevonatkozó irodalmat nem találtunk adalékot arról, hogy ezen új antibiotikumok milyen koncentrációban választódnak ki a nyálban. Ennek pótlására végeztük el kísérleteinket, melyeknek célja kettős volt: 1. van-e különbség a nyálban való kiválasztódás tekintetében per os, illetve parenterálisan adagolt cefalosporinok között, 2. hogyan tudunk a nyálban és a vérszérumban antibakteriális hatást vizsgálni, ha csak kis mennyiségű (0,5—1,0 g) cefalosporin áll rendelkezésünkre. Ezért vizsgáltuk a csak parenterálisan adható Cephalotin (Keflin), Cefotaxim és Ceftizoxim, valamint a per os is adható Cephalexin monohidrát (Keflex) kiválasztódását nyúl és egér nyálában. A kísérletekhez a nyálgyűjtésre és vérvételre mikromódszert dolgoztunk ki.

Anyag és módszer

Kísérleteink első részét Cephalexinnel (Keflex) és Cephalotinnal (Keflin) végeztük; ezek gyógyszerárban beszerezhetők és ezért nagy mennyiségben álltak rendelkezésünkre. Kísérleteink második részében Cefotaximot és Ceftizoximot használtunk; ezek hazánkban még nincsenek forgalomban és csak kis mennyiségben (0,5—1,0 g) álltak rendelkezésünkre. A Cephalotint (Keflin) és Cephalexint (Keflex) nyulaknak adtuk, míg a Ceftizoximot és Cefotaximot egereknek. Minden kísérleti állat minden anyagból 15 mg/kg-ot kapott per os vagy iv.

Az állatokat 50—60 mg/kg se. adott Sevenallalaltattuk; óránként 5—5 állatból vért vettünk, egerekből szívpunkcióval, nyulakon a fülvénaiból. Az egerek nyálát üveg-edényekben gyűjtöttük.

A vér és nyál cefalosporin koncentrációjának meghatározása Uri 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.

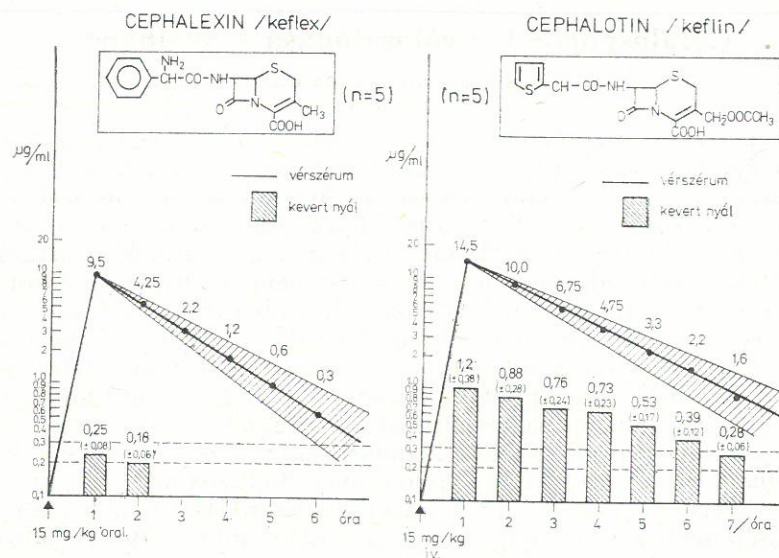
Agar diffúziós módszer: 100 g agart felmelegítettünk; belekevertük a 10^8 sejtet tartalmazó, 1 ml teszt mikroorganizmust. Ezt a keveréket 27×23 cm alapterületű, 4 cm magas üvegcsőbe öntöttük, melyet szintező készülékre helyeztünk. A megszilárdult táptalajba 42;8 mm átmérőjű lyukat fűrtünk. A vizsgált antibiotikumokból hígítási sort készítettünk, ebből minden egyes agarlemezre mintát vittünk; ugyanakkor a vér- és a nyálmintákból 0,1 ml-t a lyukakba pipettáztunk. Inkubálás 16—24 órán át, 37 °C-on termosztátban. A lyukak körül keletkezett kioltási gyűrű átmérőjét tolmércével 0,1 mm pontossággal mértük.

* Az 1970 óta felfedezett cefalosporin származékokat „f”-fel írjuk.

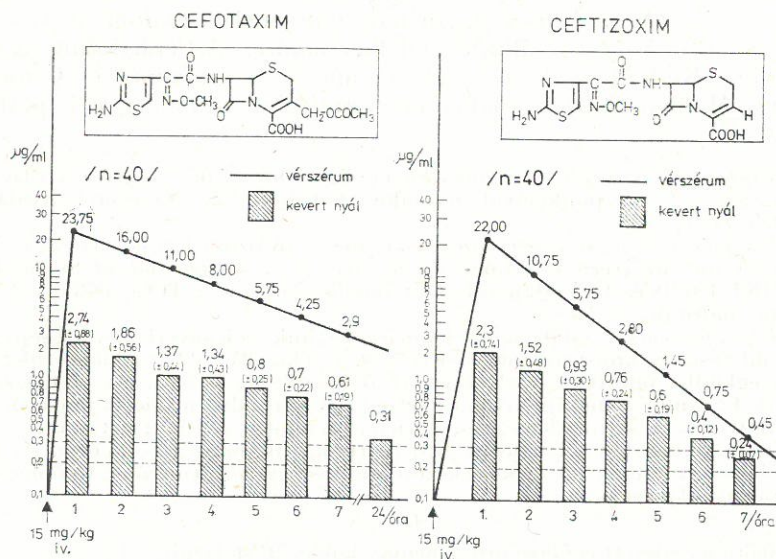
Érkezett: 1982. október 19.

Elfogadva: 1982. december 29.

A hígítási sor kioltási gyűrűinek átmérőjét szemilogaritmusos papíron ábrázoltuk. A kioltási gyűrűk átmérőit az abszcisszán mm-ben, az antibiotikum koncentrációját az ordinátán $\mu\text{g/ml}$ -ben adtuk meg. A hígítási sor alapján kapott kalibrációs egyenes segítségével olvastuk le a nyál- és a vérminták körül keletkezett kioltási gyűrűk átmérőj alapján az ismeretlen koncentrációkat.



1. ábra. Nyulakon (n=5) végzett kísérleti eredmények. Orálisan adott Cephalexin (Keflex) és iv.-an adott Cephalotin (Keflin) vér- és nyálkoncentrációi az idő függvényében



2. ábra. Egereken (n=40) végzett kísérleti eredmények az acetilált Cefotaxim és a dezacetilált Ceftizoxim vér- és nyálkoncentrációi az idő függvényében

Eredmények

A Keflex és Keflin nyúlban elért vér- és nyálkoncentrációját szemlélteti az 1. ábra. Az orálisan adott Cephalexin (Keflex) 15 mg/kg dózisban egy óra eltelte után a vérszérumban átlagosan 10 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációt mutatott, a nyálban azonban csak minimális mennyiségben választódott ki. Ezzel szemben az intravénásan azonos mennyiségben adott Cephalotin (Keflin) már egy óra eltelte után a vérszérum koncentrációjának egy tizedét elérte a nyálban. A koncentráció a következő 6 órában egyenletesen csökkent, de még ekkor is magasabb volt a teszt baktériumok szaporodás-gátlásához szükségesnél.

A Cefotaxim és a Ceftizoxim egérben elért vér- és nyálkoncentrációját mutatja a 2. ábra. Egereken végzett kísérleteinkben a kémiai szerkezet és a farmakokinetikai hatás összefüggésének vizsgálatára alkalmasnak bizonyult az acetilált Cefotaxim és a dezacetilált Ceftizoxim. — Amint a 2. ábrából leolvasható, 15 mg/kg iv. adás után mindkettő megjelent a nyálban, nyálkoncentrációjuk magasabb volt a baktérium szaporodást gátlónál. Az acetilált származék Cefotaxim még 24 óra múlva is bakteriosztatikus szinten volt kimutatható.

Megbeszélés

A fogorvosi gyakorlatban igen fontos, hogy a nyálban kiválasztódó és a szájfőrában jelenlevő kórokozókat elpusztító antibiotikumaink legyenek. Erre a legmegfelelőbbnek a penicillin származékok bizonyultak (V-penicillin, Ampicillin stb.). A penicillin és a félszintetikus származékok kiválasztódását a nyálban először Bender és mtsai (1953), majd Adler-Hradecky és Kelentey (1962, 1963) mutatták ki. A penicillinféleségekkel szemben rezisztens baktériumtörzsek alakultak ki az utóbbi évtizedekben; a betegek gyakori kezelésekor allergiás tünetek mutatkoztak. Ezért vált szükségessé a cefalosporinok terápiás alkalmazása, melyek penicillin-rezisztens törzsekre is hatnak, ugyanakkor kereszt-allégiát nem okoznak.

A cefalosporin-származékok kiválasztódása a nyálban gyakorlatilag azért jelentős, mert szubakut bakteriális endocarditist és krónikus reumás carditist emberen 50–65 %-ban a szájfüregekben is jelenlevő Streptococcus viridans okoz és fogeltávolításkor ez a kórokozó betörhet a véráramba és bakteriaemiát okozhat (Sukhotiratsana és mtsai, 1975). Állatkísérleti eredményeink azt mutatták, hogy a nyálmirigyek nem egyforma mértékben választják ki az egyes cefalosporin-származékokat. Az orálisan adott Cephalexinból (Keflin) alig került valami is a nyálba, ellentétben a parenterálisan adott Cephalotinnal (Keflin). Az intravénásan adott cefalosporinokból több kerül a nyálba, mint a per os adagolás után.

Befolyásolja a kiválasztódást a nyálba a kémiai szerkezet is; az acetilált Cefotaxim sokkal magasabb koncentrációban volt kimutatható, mint a dezacetilált Ceftizoxim. A kiválasztódás különbsége feltehetően a vérfehérjékhez való kötődés erősségével magyarázható; a Cefotaxim ugyanis 2–3-szor erősebben kötődik a vérfehérjékhez a Ceftizoximnál (Witmann és Schassan, 1979).

IRODALOM: Adler-Hradecky, C. és Kelentey, B.: Penicillin kiválasztódása és bomlása a nyálban. Fogorvosi Szemle 55, 417, 1962. — Adler-Hradecky, C. és Kelentey, B.: Salivary excretion and inactivation of some penicillins. Nature 178, 4882, 1963. — Bender, I. B., Pressman, R. S., Tashman, S. G.: Studies on excretion antibiotics in human saliva. Penicillin and Streptomycin. J. Am. dent. Ass. 46, 164, 1953. — Faragó E.: Antibiotikumok szérum és egyes szöveti szintje emberben és ennek klinikai jelentősége. Kandidátusi disszertáció, 1978. — Graber H.: Haladás az antibiotikumok területén. Az Orvostudomány Aktuális Problémái, 41, 23, 1981. — Noda, K., Suzuki, A., Ohta, H.,

Furukawa, T., Noguchi, H.: Metabolic Fate of C^{14} Ceftizoxime, a parenteral cephalosporin antibiotics, in rats and dogs. *Arzneimittelforsch.* 30, 1665, 1980. — Neitingall, N.: Pharmacologic and clinical of Cephalosporin. *J. Pharmaceutical Science* 64, 1849, 1975. — Stukchotiratana, M., Linton, A.: Antibiotics and the oral Streptococcus of man. *J. Appl. Bact.* 38, 277, 1975. — Wick, W. E.: Cephalixin a new orally absorbed cephalosporin antibiotics. *App. Microbial.* 15, 765, 1967. — Wittmann, D. H., Schassan, H. H.: Pharmacokinetics studies and results of a clinical trial with Cefotaxim. *Amer. Society of Microbiology*, 1979. Abstr. N° 12.

А. Б. Келентей мл.: Выделение цефалоспоринов со слюной

Из цефалоспоринов авторы исследовали на кроликах концентрацию в крови и в слюне введенного цефалексина (кефлекс) и парентерально введенного цефалотина (кефлин). Цефалексин (кефлекс) появлялся в слюне только в минимальной бактериостатической концентрации; цефалотин (кефлин) появлялся в значительно большей концентрации и мог быть выявлен значительно большее время. Цефалотаксим (ацетилированное производное) в противоположность к цефтизоксиму (дезацетилированному производному) достиг после внутривенного введения более прочную концентрацию как в крови, так и в слюне.

B. A. Kelentay jr.: Salivary secretion of cephalosporins.

The concentration of Cephalixin (Keflex) and Cephalotin (Keflin) was measured from samples of blood and saliva. Cephalixin (Keflex) was found in only a minimal bacteriostatic concentration in the saliva. Cephalotin (Kefon) was found in a much higher concentration for a larger period of time. Cefotaxim administered i. v. showed a more permanent concentration in the blood and in the saliva compared to ceftizoxim.

Kelentey, B. Á. Jun.: Die Ausscheidung der Cephalosprinen aus dem Speichel.

An Hasen wurde von den Cephalosprinen die Blut- und Speichelskonzentration der per os eingeführte Cephalixin (Keflex) und die der parental angewandten Cephalotin (Keflin) untersucht. Im Speichel erschien die Cephalixin (Keflex) nur in minimaler bakterios-tatischen Konzentration, — die Cephalotin (Keflin) war dagegen in wesentlich höherer Konzentration und in einem längeren Zeitdauer zu beobachten. Die Cephotaxim (azetiliertes Derivat) erreichte im Gegenteil zu der Ceftizoxim (desazetiliertes Derivat), im Blut, sowie im Speichel, nach einer i. V. Injizierung, ein dauerhafteres Niveau.