

ЦЕФАЛОСПОРИНИ И НЕФРОТОКСИЧНОСТ

Станић М.¹, Митић Р.², Пајовић С.², Аџић В.¹, Булатовић К.¹

¹Здравствени центар Косовска митровица

²Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

CEPHALOSPORINS AND NEPHROTOXICITY

Станић М.¹, Митић Р.², Пајовић С.², Аџић В.¹, Булатовић К.¹

¹Health Center Kosovska mitrovica

²Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Cephalosporins are bactericidal antibiotics that are active against a wide variety of Gram(+) and Gram(-) aerobic bacteria, along with a few anaerobic species. Adverse effects of cephalosporins are uncommon and reversible. Cefalotin and cefaloridine exhibit a nephrotoxic effect and might cause renal tubule necrosis. No data about the nephrotoxicity of cefotaxime and ceftriaxone has been presented in literature so far. When cephalosporins are applied via intramuscular injection a local reaction is possible, whereas with IV administration thrombophlebitis develops in about 5% of all cases. Hypersensitivity reactions, as well as some hematological disorders (thrombocytosis, leukopenia, neutropenia) might also occur. Cephalosporins were found to sometimes cause an augmentation of transaminase (AST, ALT), alkaline phosphatase, and, less frequently, bilirubin levels, too. The goal of this study was to evaluate the creatinine values in the serum of patients hospitalised in Kosovska Mitrovica Health Centre. The values were determined before, within and after 7 days of cephalosporin administration (cefotaxime 2x1000mg IM; ceftriaxone 2x1000mg IV). Data concerning certain hematological and biochemical variables will be presented as well. Creatinine levels were measured by the Jaffe reaction method. Both cefotaxime and ceftriaxone yielded a statistically significant increase of the serum creatinine values. As these cephalosporins do not show a nephrotoxic effect, the increase can be explained by the interference of sodium picramate, a byproduct of the Jaffe reaction which is produced regardless of whether the process is manual or automated.

Key words: creatinine; cefotaxime; ceftriaxone; Jaffe reaction

САЖЕТАК

Цефалоспорици су бактерицидни антибиотици који делују на велики број Gram(+) и Gram(-) аеробних бактерија, као и на мали број анаеробних бактерија. Нежељени ефекти код примене цефалоспорина су ретки и реверзибилни. Цефалотин и цефалоридин испољавају нефротоксично деловање и могу проузроковати некрозу бубрежних тубула. У литератури нису описани подаци о нефротоксичности цефотаксима и цефтриаксона. Код интрамускуларне примене цефалоспорина јавља се локална надражајна реакција, а код и.в. примене тромбифлебитис код 5% болесника. Код примене цефалоспорина могу се јавити реакције преосетљивости и хематолошки поремећаји (тромбоцитоза, леукопенија, неутропенија) а може се јавити и повећање трансминаза (AST, ALT), алкалне фосфатазе, ређе билирубина. Циљ рада је био да се испитају вредности креатинина у серуму болесника хоспитализованих и Здравственом центру Косовска Митровица. Вредности су одређиване пре, у току и након 7 дана од администрације цефалоспоринских антибиотика (цефотаксим 2×1000 мг и.м.; и цефтриаксон 2×1000 мг и.в.). У раду су приказане и одређене вредности неких хематолошких и биохемијских варијабли. Креатинин је мерен кинетичким поступком (Jaffe). Статистички значајно повећање вредности креатинина у серуму болесника је добијено применом и цефотаксима и цефтриаксона. Чињеница да цефалоспорици (цефотаксим и цефтриаксон) не показују нефротоксично дејство, повећана вредност креатинина објашњава се интерференцијом натријум пикрамата који се ствара у реакцији Jaffe приликом одређивања креатинина (без обзира да ли се ради о мануелном или аутоматизованом одређивању).

Кључне речи: креатинин; цефотаксим; цефтриаксон; Jaffe реакција

УВОД

Цефалоспорици су бактерицидни антибиотици III генерације који делују на велики број Gram(+) и Gram(-) аеробних бактерија, као и на мали број анаеробних бактерија. Нежељени ефекти код примене цефалоспорина су ретки и реверзибилни. Цефалотин и цефалоридин испољавају нефротоксично деловање и могу проузроковати некрозу бубрежних тубула. У литерату-

ри нису описани подаци о нефротоксичности цефотаксима и цефтриаксона. Код интрамускуларне примене цефалоспорина јавља се локална надражајна реакција, а код и.в. примене тромбифлебитис код 5% болесника. Код примене цефалоспорина могу се јавити реакције преосетљивости и хематолошки поремећаји (тромбоцитоза, леукопенија, неутропенија) а може се јавити и

повећање трансминаза (AST, ALT), алкалне фосфатазе, ређе билирубина.

Цефотаксим се после и.м. примене брзо ресорбује и достиже максималну концентрацију у плазми после 90 минута. Везује се за протеине плазме око 40%, може продрети и кроз инфламацијом захваћену хематоенцефалну баријеру. Метаболише се у јетри у активни метаболит дезацетил-цефотаксим и неактивне метаболите. Екскреција путем жучи је незнатна (око 5%), а највећим делом се елиминише непромењен преко бубрега филтрацијом у гломерулима и секрецијом у тубулима па је концентрација лека у мокраћи висока. Цефотаксим има кратко плазматско полувреме елиминације (60 мин.) па се дозира 2 пута дневно у дози 20-50mg/kg ТМ (тј. 2 пута дневно по 1-2 g). (1)

Цефтриаксон се у значајној мери излучује преко жучи и има дуго плазматско полувреме елиминације (9h) па се може доzirати најчешће једном или ређе 2 пута дневно у дози 20-50mg/kg ТМ тј. 1-2 g (максимално до 4g). (2, 3)

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита нефротоксичност цефалоспорина одређивањем вредности креатинина пре терапије, у току и после терапије истих администрираним у следећим дозама: а) цефотаксим 2×1000 mg i.m.; б) цефтриаксон 2×1000 mg i.v.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Испитано је укупно 44 болесника, подељених у 2 групе, који су лечени цефотаксимом 2x1 g i.m. и цефтриаксоном 2x1 g i.v. Болесницима на терапији са цефалоспоринима (цефотаксим и цефтриаксон) је одређена крвна слика (Ег, Ле, Нб) и биохемијски параметри: уреа, мокраћна киселина, креатинин, глукоза, холестерол, триглицериди, директни билирубин и укупни билирубин, Na, K, AST, ALT, и ALP.

Крвна слика (RBC, MCV, HCT, PLT, MPV, WBC, HGB, MCH, MCHC) је одређена на аутоматском бројачу крвних елемената MEDONIC CA 530 уз примену контролних крви LABEX-NORMAL, ABNORMAL LOW и ABNORMAL HIGH.

Уреа је одређена са ELI TECH комплетом ензимском UV методом са уреазом и глутамат дехидрогеназом на 340 nm. Мокраћна киселина је одређена са ELI TECH комплетом ензимском колориметријском реакцијом, уриказа/пероксидаза на 555 nm (4). Креатинин је одређен са алкалним пикратом (Jaffe) уз кинетички пос-

тупак на 492 nm (490-510 nm) са RANDOX биохемијским комплетом. Глукоза је одређена GOD/PAP (глукоза оксидаза/пероксидаза) ензимском реакцијом на 500 nm са ELI TECH комплетом (5). Холестерол је одређен ензимском реакцијом са холестерол оксидазом на 500 nm са ELI TECH комплетом (6). Триглицериди су одређени са ELI TECH комплетом ензимском реакцијом са липазом (глицерол оксидазом) PAP на 500 nm (7). Директни и укупни билирубин је одређен Jendrassik-Groff методом (директни билирубин на 546 nm а укупни билирубин на 578 nm) (8). Електролити Na⁺ и K⁺ су одређени методом пламене фотометрије на пламеном фотометру PL-943. Трансминазе AST и ALT су одређене ензимском UV методом (IFCC) на 340 nm са кинетичким поступком ELI TECH комплетима (9)

Алкална фосфатаза ALP је одређена са супстратом p-NPP и AMP пуфером уз кинетички поступак на 405 nm RANDOX биохемијским комплетом (10)

Биохемијски параметри су одређени на биохемијском анализатору HITACHI 902 и спектрофотометру GILFORD STASAR III (LIGHTING). Одређивање биохемијских параметара вршили смо уз примену комерцијалних контролних серума RANDOX multi-sera normal и RANDOX multi-sera elevated.

Креатинин код пацијената на терапији са цефалоспоринима одређен је пре почетка примене антибиотика, и 12 односно 15 сати после трећег дана пре следеће дозе антибиотика као и после завршене терапије.

За тестирање статистичке значајности коришћен је Студент-ов тест за мале зависне и независне узорке, тест Колмогорова и Смирнова, анализа варијансе као и коефицијенат линеарне корелације (11, 12)

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Хематолошке и биохемијске варијабле

На табели 1 приказане су вредности испитиваних хематолошких варијабли (Ер, Хб и Ле) код болесника са инфекцијама који су лечени цефалоспоринима (цефотаксим и цефтриаксон) парентерално. Нема статистички значајних одступања вредности хематолошких варијабли у односу на референтне вредности ($p > 0,05$).

На табели 2 приказане су вредности испитиваних биохемијских варијабли (Глукоза, Холестерол, Уреа, Acidum uricum, Na⁺, K⁺, ALP, AST, ALT, Билирубин (директни) и Билирубин (укупни) код болесника са инфекцијама који су лечени цефалоспоринима (цефотаксим и цефтриаксон) парентерално. Нема статистички значајних одступања вредности биохемијских варијабли у односу на референтне вредности ($p > 0,05$).

Табела 1. Хематолошке варијабле код болесника са инфекцијама који су лечени цефалоспоринима (цефотаксим и цефтриаксон) парентерално.

Испитивана варијабла	X-бар	SD	SE	Референтна вредност
- Ер	4,01	0,36	0,08	3,5-5,5*10 ¹² /L
- Нб	135,73	17,07	3,72	115-165g/L
- Ле	6,99	2,62	0,57	4,0-8,0*10 ¹² /L

Табела 2. Биохемијске варијабле код болесника са инфекцијама који су лечени цефалоспоринима (цефотаксим и цефтриаксон) парентерално.

Испитивана варијабла	X-бар	SD	SE	Референтна вредност
- Глукоза	4,79	0,68	0,15	3,62-6,11mmol/L
- Холестерол	6,22	1,35	0,34	3,88-6,72mmol/L
- Уреа	5,97	1,90	0,42	2,5-8,4mmol/L
- Acidum uricum	303,9	65,04	20,20	149-410 μ mol/L
- Na+	143,17	3,47	0,84	140-150mmol/L
- K+	4,35	0,37	0,09	4-5mmol/L
- ALP	103,5	28,92	13,39	42-128 U/L
- AST	22,02	7,71	2,34	<42 U/L
- ALT	31,2	20,70	6,19	<42 U/L
- Билирубин (директни)	1,30	-	-	0-3,4 μ mol/L
- Билирубин (укупни)	13,28	-	-	5,1-20,5 μ mol/L

Креатинин

Група болесника која је лечена цефотаксимом 2x1000mg i.m. у трајању од 7 дана а лечени су респираторних, уринарних и инфекција у постоперативном периоду. Средње вредности креатинина пре терапије износе 92,12 μ mol/L, а после 7 дана 95,1 μ mol/L. Компарацијом вредности креатинина измерених пре терапије и након 3 дана не постоји статистички значајна разлика ($p>0,05$), док након 7 дана од примењене терапије вредности креатинина су повећане ($T=2,26$, $p<0,05$).

Група болесника која је лечена цефтриаксоном 2x1000mg i.v. у трајању од 7 дана а лечени су респираторних, уринарних и инфекција у постоперативном периоду. Средње вредности креатинина пре терапије износе 88,89 μ mol/L, а после 7 дана 94,36 μ mol/L. Компарацијом вредности креатинина измерених пре терапије и након 3 дана не постоји статистички значајна разлика ($p>0,05$), док након 7 дана од примењене терапије вредности креатинина су повећане ($T=2,88$, $p<0,01$).

Laugichesse и група француских аутора је за лечење пнеумоније примењивала амоксицилин, цефотаксим или цефтриаксон у виду монотерапије. Највећа измерена вредност креатинина износила је 88 μ mol/L.(13)

У литератури нису описани подаци о нефротоксичности цефотаксима и цефтриаксона, али су дос-

таупни подаци о интерференцији у реакцији Jaffe код одређивања креатинина без обзира да ли се ради о мануелном одређивању или је реч о аутоматизованом одређивању. Цефтриаксон доводи до сигнификантне интерференције код одређивања креатинина. (14, 15)

ЗАКЉУЧЦИ

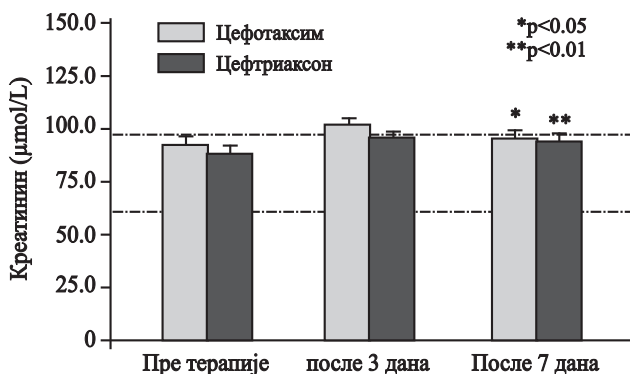
- Код примене цефотаксима у дози 2x1000mg и.м. постоји статистички сигнификантна разлика ($p<0,05$) у вредностима креатинина пре терапије и 7 дана након терапије.

- Код примене цефтриаксона у дози 2x1000mg и.в. постоји статистички сигнификантна разлика ($p<0,01$) у вредностима креатинина пре терапије и 7 дана након терапије.

- Повећана вредност креатинина у примени цефотаксима и цефтриаксона објашњава се интерференцијом натријум пикратамата који се ствара у реакцији Jaffe приликом одређивања креатинина (без обзира да ли се ради о мануелном или аутоматизованом одређивању).

ЛИТЕРАТУРА

1. Nix DE, Wilton JH, Hyatt J, Thomas J, Strenkoski-Nix LC, Forrest A, Schentag JJ. Pharmacodynamic modeling of the in vivo interaction between cefotaxime and ofloxacin by using serum ultrafiltrate inhibitory titers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 May;41(5):1108-14.)
2. Trimarchi H, Lafuente P, Suki WN. Ceftriaxone is an efficient component of antimicrobial regimens in the prevention and initial management of infections in end-stage renal disease. *Am J Nephrol.* 2000 Sep-Oct;20(5):391-5.
3. Gin AS, Wheaton H, Dalton B. Clinical pharmacetics and calcium-ceftriaxone. *Ann Pharmacother.* 2008 Mar;42(3):450-1. Epub 2008 Jan 29.
4. Trivedi RC, Rwbarr L, Berka E, Strong L. New enzymatic method for serum uric acid at 500 nm. *Clin. Chem* 1978; 24:1908-1911.
5. Burin JM, Price CP. Measurement of blood glucose. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 327-42.
6. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-5.



Графикон 1. Средње вредности креатинина (μ mol/L) код болесника са инфекцијама који су лечени цефалоспоринима (цефотаксим - 2x1000mg i.m., цефтриаксон - 2x1000mg i.v.) парентерално.

7. Mc Gowan M, Artiss JD, Standbergh DR. A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983; 29: 538-42.
8. Majkić-Singh N, Spasić S. Praktikum iz medicinske biohemije, Naučna knjiga, Beograd 1982.
9. Ferard G, Lessinger JM. Preparation of enzyme calibration materials. *Clin Chim Acta* 1998; 278: 151-62., 23. Schiele F. Information complementaires concernant la methode recommandee de determination de la concentration catalytique de l-Alanine aminotransferase dans la serum humain a 30 °C. *Ann Biol Clin* 1982; 40:87-164.
10. Bowers GN, Mc Comb RB. Measurement of total alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1975; 21: 1988-95.
11. Jevtović IM, Dević RM. Medicinska statistika sa uvodom u multivarijacionu analizu, Komino Trade, Beograd, 1999.,
12. Milošević B. Statistika u medicinsko-naučnom istraživačkom radu, Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika, Beograd 1976.
13. Laurichesse H., Sotto A., Bonnet E.: *Eur J Clin Microbiol Infect-Dis*, 2001 Nov(11): 770-8
14. Le Bel M., Paone R.P., Lewis G.P.: *Drug Intell Clin Pharm*, 1983, Dec; 17(12):908-10.,
15. Guay D.R., Meatherall R.C. and Macaulay P.A.: *American Journal of Pharmacy*, Vol 40, Issue 435-438, 1983.