

Pokud jde o patofyziologii, precipitace léků nebo jiných xenobiotik ve žluči je vzácná. Ceftriaxon je malá, aniontová, negativně nabitá organická molekula, která se ve žluči chová stejně jako jiné kalcium-senzitivní anionty. Sdílí se žlučovými kyselinami stejné transportní mechanismy v hepatocytech. Rozhodující vlastností, která přispívá k litogennímu potenciálu tohoto léčiva, jsou její velmi vysoké koncentrace ve žlučníku, které mohou dosahovat dokonce 20 až 150násobku sérových koncentrací (4). Vysoké koncentrace vedou k překročení prahu jeho rozpustnosti, následně ke vzniku soli s kalciumem. Tyto nerozpustné komplexy pak precipitují v biliárním systému (5).

Za rizikové faktory jsou obvykle považovány především vysoké dávky, delší doba terapie, rychlejší intravenózní podání, dětský věk, nejrizikovější je mezi 4 a 8 lety. Tyto souvislosti však nebyly jednoznačně potvrzeny ve všech publikovaných studiích. Lze vyslovit hypotézu, že významnější než samotné dávky ceftriaxonu mohou být dosahované plazmatické, a následně biliární, koncentrace. To potvrzuje i zjištění japonských autorů, že u dospělých pacientů je nezávislým rizikovým faktorem renální insuficience (6). Nekonzistentní výsledky hodnocení uvedených rizikových faktorů také naznačují, že může existovat genetická predispozice k překročení prahových koncentrací ceftriaxonu ve žlučníku. Autoři malého souboru kazuistik dávají tento nežádoucí účinek do souvislosti s polymorfismem genu UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (7). Diskutován je i možný vliv exprese transportéru MRP2, který podle některých prací hraje zásadní

roli v transportu betalaktamových antibiotik z hepatocytu do žlučových kanálků (8).

Precipitáty ceftriaxonu s vápníkem ve žlučníku jsou nejčastěji asymptomatické a vždy reverzibilní, rozpouštějí se spontánně. Z tohoto důvodu je pro tento efekt používán pojem „pseudolithiáza“ nebo méně často „reverzibilní lithiáza“. Vznik precipitátů je obvykle zjišťován mezi 3. až 7. dnem terapie. Kompletní rozložení precipitátů dle sonografických nálezů nastává ve většině případů za 2 až 8 týdnů po ukončení léčby ceftriaxonem. Tento údaj je však zásadně ovlivněn protokolem klinických studií, ve kterých byl publikován. V některých případech však i tyto reverzibilní precipitáty mohou vyvolat klinické projevy, nejčastěji abdominální bolesti, někdy spojené s nauzeou a zvracením. Symptomatické případy nepřesahují 20 % sonograficky diagnostikovaných případů (4). Vzhledem k tomu, že precipitace ceftriaxonu ve vývodných cestách močových je u dětí výrazně vzácnější, byl popsán jediný případ současného výskytu pseudocholelithiázy a nefrolithiázy u sedmiletého chlapce (9).

Diskutabilní je nutnost léčby tohoto nežádoucího účinku. Nepochybně příznivý efekt má správná hydratace pacienta. V řadě případů může postačovat k odeznění potíží a postupnému rozpuštění precipitátů ceftriaxonu. Nabízí se i použití ursodeoxycholové kyseliny, která byla podávána i v našem případě. Prozatím však neexistují jednoznačná doporučení a někteří autoři efekt tohoto léčiva zpochybňují především z důvodu vysokého obsahu vápníku v ceftriaxonových precipitátech (10).

Zcela recentní souhrn poznatků o problematice tohoto nežádoucího účinku přináší

**Obr. 2.** Kontrolní sonografický náález 3 měsíce po ukončení léčby ceftriaxonem. Náález zcela v normě, žlučník není zvětšený, obsah čirý, anechogenní, bez cholelithiázy



práce italských autorů, publikovaná v letošním roce v časopise *Fundamental & Clinical Pharmacology* (11).

Výše uvedená kazuistika upozorňuje na existenci neobvyklého nežádoucího účinku léku. Je netypická především výskytem u staršího dítěte (13 let) a přítomností zjevných klinických symptomů. Typická je naopak relativní snadnost diagnózy, doba vzniku stavu, použitá terapie a kompletní vymizení nálezu.

Závěrem lze konstatovat, že žlučová pseudocholelithiáza indukovaná ceftriaxonem je příklad nežádoucího účinku závislého na dávce (typ A), který je způsoben fyzikálně-chemickými vlastnostmi účinné látky. Netypický je i tím, že stejně jako ostatní klinické projevy těchto vlastností ceftriaxonu, postihuje především děti. Zajímavou otázkou k dalšímu výzkumu je možnost genetických predispozic pro vznik tohoto syndromu.

*Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL LF\_2021\_013.*

**LITERATURA**

1. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, a. s., 2018: 600 s.
2. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ceftriaxone in infants and children. *J Target Drug Deliv* 2019; 3(1): 1–13.
3. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*. 1988 Dec 17; 2(8625): 1411–1413.
4. Alemayehu H, Desai AA, Thomas P, Sharp SW, St Peter SD. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis in children treated for perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2014 Mar; 30(3): 323–326.
5. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroentero-*

- logy. 1990 Dec; 99(6): 1772–1778.
6. Imafuku A, Sawa N, Sekine A, Kawada M, Hiramatsu R, et al. Risk factors of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults: influence of renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun; 22(3): 613–619.
7. Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Stamoulakatou A. Is Ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms? *Case Rep Med*. 2011; 2011: 730250.
8. Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, Tsuji A. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of beta-lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos*. 2008

- Jun; 36(6): 1088–1096.
9. de Moor RA, Egberts AC, Schröder CH. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec; 158(12): 975–977.
10. Oggiano AM, Clemente MG, Cuzzolin L, Locci C, Piredda CM, Schwarz KB, Antonucci R. Pharmacological treatment of ceftriaxone-related cholelithiasis in children: is it worthwhile? *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2019; 8(1): e080108.
11. Cuzzolin L, Oggiano AM, Clemente MG, Locci C, Antonucci R, Antonucci R. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children: do we know enough? *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Feb; 35(1): 40–52.