

## PREVENTIVE EFFECTS OF CEFTRIAXON IN PATIENTS UNDERGOING ENDOSCOPIC PAPILOSFINCTEROTOMY (EPS)

BATOVSKY M, VALKO L, PAULEN P, SOKA A, VACULIKOVA A

### PREVENTÍVNY ÚČINOK CEFTRIAXONU U PACIENTOV PO ENDOSKOPICKEJ PAPILOSFINKTEROTÓMII (EPS)

#### Abstract

**Batovsky M, Valko L, Paulen P, Soka A, Vaculikova A:**  
Preventive Effect of Ceftriaxon in Patients undergoing Endoscopic Papilofinckterotomy (EPS)  
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (3): 164–176

In thirty patients after EPS and gall extraction for cultivation ceftriaxon in preventive dose 1 g was administered. This group of patients was compared with a group of 30 patients after EPS without preventive administration of antibiotic from clinical and biochemical point of view. Most frequently occurring bacteria in the gall of patients after EPS were *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*. All of the detected bacteria were sufficiently sensitive to ceftriaxon. Preventive effect of ceftriaxon was manifested in statistically significant fall of hyperbilirubinemia and hyperamylasemia 24 hours after EPS ( $p > 0.05$ ). (Tab. 5, Ref. 8.)

**Key words:** endoscopic papilofinckterotomy, ceftriaxon, prevention.

Na EPS a nadväzujúce výkony (napr. extrakcia konkrémentov a zavedenie drenáže žlčových ciest) prichádzajú najčastejšie pacienti s obštrukčnými procesmi žlčovodov. EPS je prvým výkonom, ktorý "otvára" žlčové cesty a robí ich prístupnými pre zavedenie Dormia košíka, litotryptoru, alebo extrakčného balónika. Po tomto výkone možno cez rozšírené orificium zaviesť aj rôzne typy vodičov, po ktorých sa do žlčovodov zakladá duodenobiliárna alebo nasobiliárna drenáž. V prípadoch dlhotrvajúcej obštrukcie sa okrem stúpajúceho ikteru vyvinie chronická cholangitída, ktorá ohrozuje pacienta biliárnou sepsou cestou hematogénneho, či lymfogénneho rozsevu alebo priamym prestupom baktérií a ich toxínov do krvi pacienta. Stagnujúca žlč nad obštrukciou je živnou pôdou pre baktérie, ktoré neraz menia žlč na hnisavý výtok objavujúci sa v duodéne ihneď po EPS. V dôsledku poruchy lokálnej imunity, keď pri zvýšenom intraluminálnom tlaku klesá sekrécia IgA, sa prechod baktérií do cirkulácie

#### Abstrakt

Bátovský M., Valko L., Paulen P., Šóka A., Vaculíková A.:  
Preventívny účinok ceftriaxonu u pacientov po endoskopickkej papilofinckterotómii (EPS)  
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 3, s. 164–167

30 pacientov po EPS a odbere žlče na kultivačné vyšetrenie dostalo preventívnu dávku 1 g ceftriaxonu. Títo pacienti boli porovnaní s ďalšími 30 pacientmi po EPS bez preventívneho podania antibiotika z klinického a biochemického hľadiska. Najčastejšími baktériami, ktoré sa vyskytovali v žlči pacientov po EPS, boli *Pseudomonas aeruginosa* a *E. coli*. Všetky zistené baktérie boli dostatočne citlivé na ceftriaxon. Preventívny účinok ceftriaxonu sa uplatnil pri štatisticky významnom poklese hyperbilirubinémie a hyperamylazémie po 24 hodinách po EPS ( $p > 0,05$ ). (Tab. 5, lit. 8.)

**Kľúčové slová:** endoskopická papilofinckterotómia, ceftriaxon, prevencia.

s následnou sepsou ešte urýchluje (Dufek a spol., 1993). Takto vznikajú ťažké septické supuratívne cholangitídy, ktoré majú bez urgentnej dekompresie žlčového stromu až 80 % mortalitu.

Základným liečebným opatrením je úprava derivácie žlče so znížením intraluminálneho tlaku a s elimináciou základných podmienok vzniku, perzistencie a progresie akútnej cholangitídy.

Na druhej strane aj pri vlastnej manipulácii s Vaterovou papilou a pri priamych výkonoch na nej môže vzrásť nebezpečenstvo biliárnej sepsy, a to najmä vtedy, keď sa uplatní účinok pretlaku kontrastnej látky v žlčových cestách.

Otázka, či sama EPS stačí na zabezpečenie drenáže žlče, sa stáva diskutabilnou a v tejto súvislosti sa vynára potreba doplnenia tohto výkonu preventívnym podaním účinného antibiotika (ATB). Účelom takéhoto postupu je zabránenie septickému rozsevu v okamihu manipulácie priamo na papile a v žlčových cestách

IIIrd Dpt of Internal Medicine, Clinic of Roentgenology, Dpt of Clinical Microbiology, Derer's Hospital, Bratislava

**Address for correspondence:** M. Batovsky, MD, PhD, IIIrd Dpt of Internal Medicine DNsP, Limbova 5, SK-833 05 Bratislava, Slovakia.  
Phone: +421.7.54474704 Fax: +421.7.54473708

III. interná klinika, Röntgenová klinika, Oddelenie klinickej mikrobiológie Dérerovej nemocnice s poliklinikou v Bratislave

**Adresa:** MUDr. M. Bátovský, CSc., III. interná klinika DNsP, Limbova 5, 833 05 Bratislava.

v čase, keď je už papila otvorená a drenáž je funkčná. Ďalším momentom, ktorý favorizuje preventívne podanie ATB, je napomáhanie hojeniu zápalu sliznice žľčovodov.

Aj prevencia vzniku iritácie pankreasu po výkonoch na Vaterovej papile môže mať v tomto smere dôležitú úlohu. Najmä pri tzv. komplikovaných alebo "ťažkých" výkonoch po EPS, ktoré trvajú dlhší čas, alebo sa na prvýkrát nepodaria uskutočniť v celom plánovanom rozsahu, sa zdá, že preventívna aplikácia antibiotika je vhodná. Ako príklad možno uviesť početnú choledocholitiázu, keď sa pri prvom endoskopickom vyšetrení nepodari odstrániť naraz všetky konkrementy zo žľčových ciest. Za účelom zistenia oprávnenosti preventívneho podania ATB sme sledovali skupinu pacientov, ktorým sme podali ATB tesne po EPS a ďalšiu skupinu pacientov bez preventívnej aplikácie ATB.

### Ciele práce

1. Zistiť najčastejšie sa vyskytujúce baktérie v žľčových cestách pacientov s ich obštrukciou.

2. Zistiť citlivosť týchto baktérií na ceftriaxon, ktorý sa vyznačuje vysokým stupňom prieniku do žľčových ciest.

3. Z klinického a biochemického hľadiska porovnať skupinu 30 pacientov po EPS bez preventívnej aplikácie ceftriaxonu so skupinou ďalších 30 pacientov po EPS po preventívnom podaní tohto ATB.

### Súbor pacientov a metóda

60 pacientov hospitalizovaných po EPS bolo rozdelených na dve rovnaké skupiny (tab. 1 a 2) z hľadiska intravenózneho podania alebo nepodania preventívnej dávky 1 g ceftriaxonu (Rocephin R, Egis Pharmaceutical Ltd, Budapešť). V prvej skupine boli 30 pacienti, ktorí tesne po EPS a po odbere žlče na kultiváciu a citlivosť dostali uvedenú dávku ceftriaxonu. Druhú skupinu tvorilo ďalších 30 pacientov, ktorým nebola odobraná žlč na kultivačné vyšetrenie a toto ATB nedostali. Všetci pacienti mali 24-hodinový zákaz perorálneho príjmu, dostávali hydratačné a spazmolytické infúzie (fyziologický roztok, 5 % glukózu, No-spa, Tramal, Algifen, Mesoca-

**Tab. 1. The group of patients after prophylactic administration of ceftriaxone.**

**Tab. 1. Skupina pacientov po preventívnom podaní ceftriaxonu.**

Women	19	Men	11
Ženy		Muži	
Average age	66 years	Age range	33-82 years
Priemerný vek	66 rokov	Vekové rozpätie	33-82 rokov
Diagnosis before EPS	Number of patients		Therapy
Diagnóza pred EPS	Počet pacientov		Výkon
Benígna stenóza Vaterovej papily s choledocholitiázou	9		EPS+extrakcia
Benign stenosis of papillae Vateri with choledocholithiasis			EPS+extraction
Tumor hlavy pankreasu s obštrukciou distálneho choledochu	8		EPS+duodenobiliárna drenáž
Tumour of pancreatic head with obstruction of distal choledochus			EPS+duodenobiliary drainage
Benígna stenóza Vaterovej papily s dilatáciou žľčových ciest	7		EPS
Benign stenosis of papillae Vateri with dilatation of biliary tree			EPS
Susp. malígna infiltrácia choledochu	4		EPS+duodenobiliárna drenáž
Susp. malignant infiltration of the choledochus			EPS+duodenobiliary drainage
Akútna biliárna pankreatitída s konkrementom zaklíneným v papile	2		EPS+extrakcia
Acute biliary pancreatitis with impacted stone in papilla			EPS+extraction
Spolu	30		
All			

**Tab. 2. The group of patients without prophylactic administration of ceftriaxone.**

**Tab. 2. Skupina pacientov bez preventívneho podania ceftriaxonu.**

Women	21	Men	9
Ženy		Muži	
Average age	68 years	Age range	27-79 years
Priemerný vek	68 rokov	Vekové rozpätie	27-79 rokov
Diagnosis before EPS	Number of patients		Therapy
Diagnóza pred EPS	Počet pacientov		Výkon
Benígna stenóza Vaterovej papily s choledocholitiázou	9		EPS+extrakcia
Benign stenosis of papillae Vateri with choledocholithiasis			EPS+extraction
Tumor hlavy pankreasu s obštrukciou distálneho choledochu	8		EPS+duodenobiliárna drenáž
Tumour of pancreatic head with obstruction of distal choledochus			EPS+duodenobiliary drainage
Benígna stenóza Vaterovej papily s dilatáciou žľčových ciest	7		EPS
Benign stenosis of papilla Vateri with dilatation of biliary tree			EPS
Susp. malígna infiltrácia choledochu	4		EPS+duodenobiliárna drenáž
Susp. malignant infiltration of the choledochus			EPS+duodenobiliary drainage
Akútna biliárna pankreatitída s konkrementom zaklíneným v papile	2		EPS+extrakcia
Acute biliary pancreatitis with impacted stone in papilla			EPS+extraction

**Tab. 3. Bacterial bile colonisation after EPS and before prophylactic administration of ceftriaxone.**  
**Tab. 3. Kultivácie žlče odobrané po EPS pred preventívnym podaním ceftriaxonu.**

Baktéria Bacteria	Počet pacientov Number of patients	Citlivosť na ceftriaxon Ceftriaxone sensitivity
Pseudomonas aeruginosa	8	áno yes
E. coli	8	áno-yes
Staphylococcus koaguláza negat coagulase neg.	6	áno yes
Bacteroides fragilis	3	áno yes
Clostridium perfringens	1	áno yes
Negatívna kultivácia Negative cultivation	3	–

in 1 %) a boli okrem celkového stavu sledovaní z hľadiska abdominálneho dyskomfortu a výskytu subfebrilit. Tesne po EPS, ako aj v 8 a 24 hodín po výkone sa im vyšetřovali hladiny sérového bilirubínu, amyláz, aminotransferáz a krvný obraz.

### Výsledky

Kultivačné nálezy pacientov prvej skupiny a citlivosť na ceftriaxon je v tabuľke 3. Tabuľky 4 a 5 poukazujú na nižší výskyt subfebrilit, leukocytózy a na rýchlejší pokles hladín bilirubínu a amyláz na rôznych úrovniach štatistickej významnosti (Fischerov a chí-kvadrátový test) u pacientov, ktorí dostali preventívne ceftriaxon. Pokiaľ ide o úroveň abdominálneho dyskomfortu a správanie sa hodnôt aminotransferáz vysoká početnosť údajov a veľký rozptyl nameraných hodnôt nedovoľoval validné štatistické hodnotenie. Za vzostup leukocytov sa považovala hodnota  $10.10^9/l$ . Za podstatný pokles hyperbilirubinémie a hyperamylazémie sa označila polovičná, resp. normálna hodnota týchto biochemických parametrov v porovnaní s východiskovými hodnotami nameranými tesne po výkone. Pokles týchto dvoch sledovaných ukazovateľov po 24 hodinách od vyšetřenia u pacientov, ktorí dostali preventívne ceftriaxon, bol štatisticky významný na hladine  $p>0,05$  (chí-kvadrátový test).

### Diskusia

V rozsiahlej štúdií zahŕňajúcej 11 572 amerických a európskych pacientov po EPS sa akútna cholangitída vyskytla u 149 z nich (1,3 %), pričom jedna tretina týchto pacientov vyžadovala laparotómiu (LaBerge a Ostroff, 1993). Ďalšia multicentrická štúdia zahŕňajúca 5790 pacientov po EPS z USA, 7209 z Nemecka a 3618 pacientov z iných európskych krajín udáva výskyt cholangitídy po EPS 1,1–1,4 % s mortalitou 8–39 % (LaBerge a Ostroff, 1993). Riemann (1984) uvádza riziko cholangitídy po

**Tab. 4. Ceftriaxone — subfebrilities and leukocytosis in patients after EPS.**

	Subfebrilities Subfebrility	Fischer's test Fischerov test
Pacienti s ceftriaxonom Patients with ceftriaxone	1	
Pacienti bez ceftriaxonu Patients without ceftriaxone	3	$p=0,306$
	Leukocytóza Leucocytosis	Fischerov test Fischer's test
Pacienti s ceftriaxonom Patients with ceftriaxone	2	
Pacienti bez ceftriaxonu Patients without ceftriaxone	4	$p=0,44$

**Tab. 5. Ceftriaxone — hyperbilirubinaemia and hyperamylasaemia in patients after EPS.**

**Tab. 5. Ceftriaxon — hyperbilirubinémia a hyperamylazémia u pacientov po EPS.**

		Hyperbilirubinaemia Hyperbilirubinémia	
Decrease in 8 h Pokles do 8 h	chí <sup>2</sup> test Chí <sup>2</sup> -test	Decrease in 24 h Pokles do 24 h	chí <sup>2</sup> test Chí <sup>2</sup> -test
C+ 16	$p=0,95$	26	$p>0,05$
C- 12		18	
		Hyperamylasaemia Hyperamylazémia	
Decrease in 8 h Pokles do 8 h	chí <sup>2</sup> test Chí <sup>2</sup> -test	Decrease in 24 h Pokles do 24 h	chí <sup>2</sup> test Chí <sup>2</sup> -test
C+ 10	$p=0,95$	26	$p>0,05$
C- 8		20	
C+ - pacienti s ceftriaxonom patients with ceftriaxone		C- - pacienti bez ceftriaxonu patients without ceftriaxone	

EPS 1–2 % a odporúča profylaktické podanie ATB u pacientov s pozitívnou hemokultúrou, s kalkulóznou obštrukciou vysokého stupňa, s chorobami srdcových chlopní a s anamézou septikémie po manipulácii na Vaterovej papile. Za podmienku úspešnej prevencie cholangitídy po nedostatočnej endoskopicko drenáži a nemožnosti extrakcie choledocholitov považuje okamžitú chirurgickú intervenciu. Podľa skúseností Chunga (1987) úspešná endoskopická terapia zredukovala septické komplikácie obštrukčných a stenotizujúcich procesov v žľočných cestách z 33 % na nulu.

Za komplikovanú EPS považujeme napr. výkon u 68-ročnej pacientky s benignou stenózou Vaterovej papily, ktorá si po prvom vyšetření vytrhla zavedený lateroskop z duodéna, pričom sa podarilo uskutočniť EPS s dlhškou iba 3 mm. Vzápätí nasledoval vzos-

tup telesnej teploty na 38,3 °C. Až pri ďalšom pokračovaní výkonu bolo možné rozšíriť EPS na 8 mm s následným poklesom febrilit, bilirubínu zo 62,4 µmol/l na 28,3 µmol/l a amyláz z 1,97 µkat/l na 1,02 µkat/l po 8 hodinách od výkonu. Nasadenie preventívneho antibiotika považujeme v tomto prípade za úplne indikované.

Ceftriaxon je cefalosporín III. generácie, ktoré si udržuje účinnú plazmatickú hladinu v organizme 24 hodín, preto ho možno podávať v jednej dávke denne. Účinkuje proti väčšine gramnegatívnych aeróbov vrátane *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* a *Enterobacter* spp. Z grampozitívnych aeróbov sú citlivé početné streptokoky a z anaeróbov *Bacteroides* a *Clostridium* (okrem *C. difficile*), ako aj sporujúce fusobacterium, peptokoky a peptostreptokoky (Nsauze, 1982; Tonelli, 1986). Vylučuje sa v nezmenenej forme z 50–60 % obličkami a zo 40–50 % žlčovými cestami (Montanari, 1982). U ľudí s chorobami obličiek netreba upravovať dávku tohto ATB, pokiaľ nepresahuje 2 g denne. Pri ťažkom poškodení pečenevého parenchýmu sa biologický polčas nemení a zvyšuje sa kompenzačné vylučovanie liečiva obličkami. Monitorovanie sérových hladín ceftriaxonu a úprava dennej dávky sú potrebné iba pri súčasnom poškodení obličiek a pečene. Podávanie ceftriaxonu v jednej dennej dávke 1 g sa odporúča v tých prípadoch, keď je pravdepodobnosť vzniku infekcie. Plnou terapeutickou dávkou 2 g ceftriaxonu denne bolo preliečených až 89,4 % ľahších, zrejme nesupuratívnych cholangitíd (Graber, 1986), čo dokladá jeho vynikajúci prienik do žlčových ciest.

## Záver

1. Najčastejšími baktériami, ktoré sa vyskytovali v žlčových cestách súboru pacientov po EPS, boli *Pseudomonas aeruginosa* a *E. coli*.

2. Všetky vykultivované baktérie zo žlčových ciest boli citlivé na ceftriaxon.

3. Štatisticky významný pokles hyperbilirubinémie a hyperamylazémie po 24 hodinách od EPS u pacientov, ktorí dostali preventívne ceftriaxon, považujeme za slubný výsledok. Potvrdenie predpokladu efektívneho preventívneho podania ceftriaxonu vyžaduje podstatné rozšírenie uvedeného súboru pacientov.

## Literatúra

**Dufek V., Spičák J., Jirásek V., Chmel J., Petrtyl J.:** Endoskopická liečba akútnej cholangitidy. *Endoskopie*, 2, 1993, č. 4, s. 55–56.

**Graber H.:** Ceftriaxone versus cefamandole in the treatment of biliary tract infections. S. 1. In: Abstracts of 9th International congress of infectious and parasitic diseases. Abstract No. 77, Munich 1986.

**Chung R.S.:** Therapeutic endoscopy in gastrointestinal surgery. New York—Edinburgh—London—Melbourne, Churchill Livingstone 1987, 271 s.

**LaBerge J.M., Ostroff J.W.:** Endoscopic and radiologic treatment of biliary disease. In: Schleisenger M.H., Fordtran J.S. (Eds.): *Gastrointestinal disease*. Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, W.B. Saunders comp., 1993, 2136 s.

**Montanari S.P.:** Treatment of severe respiratory tract infections with a new cefalosporin, ceftriaxone: comparison with cefotaxime. 3rd Mediterranean congress of chemotherapy. *Chemioterapia*, 1, 1982, Suppl. 4, s. 133.

**Nsauze H.:** Ceftriaxone in-vitro studies of *Haemophilus ducreyi* and clinical studies in chancroid. S. 69. In: Abstracts of 8th International congress of infectious and parasitic disease. Abstract No. 335, Stockholm 1982.

**Riemann J.F.:** Fortschritte in der operativen Endoskopie. Hannover, Kali-Chemie Pharma GmbH 1984, 271 s.

**Tonelli F.:** Single-dose of ceftriaxone v.s. multiple doses of cefoxitin for antimicrobial prophylaxis in gastric surgery. S. 1. In: Abstracts of 25th World congress of The international college of surgeons. Madrid 1986.

Do redakcie došlo 21.5.1998.

---

## PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

---

**Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A.:** Atlas farmakologie. Grada Publ. 1994, 160 fareb. obr. tab., V8, 120x190 mm, 375 s., cena 638 Sk.

Vydavateľstvo Grada Publ. v tomto prípade približuje našej lekárskej verejnosti osvedčenú celosvetovú príručku farmakológie, ktorá bola ako jedna z najlepších učebníc pre študentov medicíny odmenená čestným úznaním Americkej asociácie autorov medicínskej literatúry. Predložená publikácia je prekladom z nemeckého originálu "Taschenatlas der Pharmakologie". Príručka obsahuje tak všeobecnú ako aj špeciálnu farmakológiu. Autorom sa podarilo v modernej a didakticky vhodnej forme spracovať náročnú problematiku komplikovaných interakcií liečiva s or-

ganizmom na viacerých úrovniach. Iste zobrazenie vedie k určitej schematizácii, resp. zjednodušeniu, ale pre študentov medicíny je dôležité zapamätať si hlavné mechanizmy účinkov a interakcií. Farba a veľkosť detailov v obrazovej časti napomáhajú dobrej vstiepiteľnosti podstatných údajov. V textovej časti sú potom doplnené základné údaje o farmakokineticke liečiv a farmakoterapii. Atlas vyšiel v opakovaných doplnených a prepracovaných vydaniach.

Odporúčame túto praktickú príručku spracovanú do použiteľnej formy najmä študentom všetkých smerov, ale aj lekárom pre priblíženie základných farmakologických údajov o hlavných skupinách liečiv.

M. Bernadič