

616.63—074—035.7—02:615.779.93

VÝSKYT FALEŠNĚ POZITIVNÍCH REAKCÍ V MOČI PŘI PODÁVÁNÍ ANTIBIOTIK

Kapitán Alois HAMET, prom. lékař, kapitán Ladislav POSPÍCHAL, prom. lékař

Neustálý růst použití antibiotik v terapii přináší s sebou i celou řadu vedlejších projevů, na které je nutno při jejich podávání myslet. Jedním z nich je výskyt falešně pozitivních reakcí na bílkovinu, cukr a kyselinu acetoctovou v moči. Vzhledem k tomu, že jde o základní laboratorní vyšetření, prováděná běžně i v terénu, je nutno o této skutečnosti vědět, aby nedošlo k mylným diagnostickým závěrům.

V literatuře se běžně uvádí, že na falešně pozitivní reakce na cukr v moči první upozornil L. von Fisher v r. 1955 (2, 4, 7, 12). Z dostupné literatury jsme však zjistili, že tyto reakce byly popsány již před ním (8, 11, 13). Tyto práce se týkaly v té době používaných antibiotik, tj. penicilínu a streptomycinu. V poslední době se pak pozornost zaměřila hlavně na širokospektrá antibiotika. Srovnáme-li údaje jednotlivých autorů, zjistíme, že se často diametrálně liší. Tak např. Lippman (8) uvádí, že PNC nedává pozitivní reakci ani při koncentracích vyšších než 100 000 j/ml, ale jiní (3, 13) zjistili pozitivitu již při koncentracích 10 000—20 000 j/ml. Rovněž není jednoty v hodnocení citlivosti jednotlivých činidel. Bertolotti (2) uvádí vyšší citlivost Fehlingovy reakce, jiní (3) Nylanderovy. Podle Babanina (1) tetracykliny reagují pozitivně pouze s Nylanderovým činidlem, zatímco reakce se zásaditým roztokem CuSO_4 jsou negativní a je možné tímto způsobem odlišit skutečnou glykosurii. Tým autor zároveň uvádí, že chlortetracyklin *in vitro* dává pozitivní reakci jen tehdy, je-li rozpuštěn v moči a nikoli v destilované vodě, zatímco terramycin reaguje s Nylanderovým činidlem i v destilované vodě. Kromě pozitivních reakcí na cukr byly popsány i falešně pozitivní reakce na bílkovinu

s 20% kyselinou sulfosalicylovou (8, 13) a na kyselinu acetonovou s 10% roztokem FeCl_3 (7). Vzhledem k tomu, že jednotlivé údaje jsou nejednotné, v řadě prací se vychází ze zkušeností na dětech nebo vysokého dávkování antibiotik, chtěli jsme si ověřit, do jaké míry se mohou falešně pozitivní reakce uplatnit u dospělých osob při běžném dávkování.

Metodika a výsledky

Nejprve jsme sledovali *in vitro* různé koncentrace antibiotik rozpuštěných v destilované vodě a moči. Byly vyšetřeny injekční roztoky a roztoky substancí PNC, STM, Oxymykoinu (dále OTC), Aureomykoinu (dále CTC) a Tetracyklinu (TC) činidly Fehlingovým (dále Feh), Nylanderovým (dále Nyl), Benediktovým (Ben), 20% kyselinou sulfosalicylovou, 10% roztokem FeCl_3 a indikátory papírky Glukophan.

Dále jsme vyšetřovali ranní moče osob, léčených běžnými dávkami PNC — Prokain penicilín 600 000 j i. m. za 24 hod., OTC — 1—1,5 gr per os za 24 hod. a CTC — 1—1,5 gr p. o. za 24 hod. Celkem jsme provedli 115 vyšetření všemi uvedenými činidly u 103 osob léčených antibiotiky, u nichž byly všechny tyto reakce před zahájením léčby negativní. Vzorok moče byly odebírány u PNC během 2.—6. dne, u OTC a CTC během 2. až 18. dne léčby. Vyšetření byla provedena a reakce hodnoceny obvyklým způsobem (5).

Srovnáním pozitivivity reakcí *in vitro* u antibiotik rozpuštěných v destilované vodě nebo moči a při použití injekčních roztoků nebo substrátů antibiotik jsme nezjistili podstatné rozdíly.

PNC *in vitro* v koncentraci 10 000 j/ml dával

Tabulka 1

Antibiotikum Činidlo	PNC v j. konc./1 ml			STM v mg konc./1 ml			CTC v mg konc./1 ml			OTC v mg konc./1 ml				TC v mg konc./1 ml			
	25 000	10 000	5000	10	5	2,5	2,5	1,0	0,25	2,5	1,0	0,5	0,25	2,5	1,0	0,5	0,25
Fehlingovo	+	+	±	+	+	∅	+	±	∅	+	+	+	∅	+	+	±	∅
Nylanderovo	+	+	∅	+	+	∅	+	±	∅	+	+	+	∅	+	+	±	∅
Benediktovo	+	+	±	+	+	∅	+	±	∅	+	+	+	∅	+	+	∅	∅
20% kys. sulfosalicylová	+	cpal	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
10% roztok FeCl_3	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+	+	±	+	+	+	±	+	+	+	±

Tabulka 2

Antibiotikum Činidlo	PNC		OTC		CTC	
	Počet vyšetření	Pozitivní	Počet vyšetření	Pozitivní	Počet	vyšetření Pozitivní
Fehlingovo	62	23	24	12	29	7
Nylanderovo	62	21	24	18	29	15
Benediktovo	62	21	24	10	29	9
20% kys. sulfosalicylová	62	∅	24	∅	29	∅
10% roztok FeCl ₃	62	∅	24	19	29	17

pozitivní reakci Feh, Nyl, Ben a opalescenci s kys. sulfosalicylovou. S FeCl₃ a Glukophanem nereagoval. S činidlem Feh a Ben byla slabá pozitivita ještě při koncentraci 5000 j/ml.

U STM byla Feh, Nyl a Ben reakce pozitivní do 5 mg/ml, s kys. sulfosalicylovou, FeCl₃ a Glukophanem v této koncentraci nereagoval.

Z tetracyklinových antibiotik byly redukční zkoušky u CTC pozitivní do 1 mg/ml, u OTC do 0,5 mg/ml a u TC Feh a Nyl do 0,5 mg/ml, Ben do 1 mg/ml. U všech tetracyklinů se objevovala pozitivita FeCl₃ do 0,25 mg/ml. Kys. sulfosalicylová a Glukophan byly ve všech koncentracích negativní. Přehled výsledků uvádí tabulka 1.

U 62 vyšetření nemocných léčených PNC jsme našli pozitivitu Feh 23krát, Nyl 21krát, Ben 21krát. Zkouška s FeCl₃ a kys. sulfosalicylovou byla vždy negativní. Nejčastěji byla tedy pozitivní Feh reakce, a to v 37 %.

Z 24 vyšetření moče při léčbě OTC zjištěna pozitivní reakce Feh 12krát, Nyl 18krát, Ben 10krát, FeCl₃ 19krát, při 29 vyšetřeních u léčených CTC pozitivní Feh 7krát, Nyl 15krát, Ben 9krát a FeCl₃ 17krát. Zkouška s kys. sulfosalicylovou a Glukophanem nebyla u tetracyklinů pozitivní v moči ani v jednom případě. U OTC byla tedy nejčastěji pozitivní Nyl reakce, a to v 75 %, u CTC též reakce v 51,7 %. Přehled výsledků in vivo je v tabulce 2.

Diskuse

Porovnáme-li citlivost jednotlivých redukčních reakcí u PNC, můžeme potvrdit nálezy italských autorů (2), že Feh reakce je poněkud citlivější než Nyl, a to jak při vyšetření antibiotika in vitro, tak v moči nemocných léčených PNC. Tento nálezu odporuje L. von Fisherovi (3), který zjistil, že Feh a Ben jsou méně citlivé než Nyl. Pokud jde o koncentraci antibiotika, při níž nastává pozitivita redukčních reakcí, shodujeme se s L. von Fisherem a Whipplem (3, 13), že k ní dochází při koncentraci vyšší než 5000 j/ml. Pouze Lippman

(8) udává, že nepozoroval redukci ani při koncentracích vyšších než 100 000 j/ml. Pozitivní reakce s kys. sulfosalicylovou jsme ve shodě s Lippmanem pozorovali až při koncentraci vyšší než 10 000 j/ml.

U antibiotik tetracyklinové řady námi zjištěné koncentrace, při nichž in vitro dochází k pozitivitě redukčních zkoušek, odpovídají zhruba údajům v literatuře (4, 7). Pouze u OTC uvádí Gabor (4) podstatně vyšší koncentraci nutnou k redukci (2,5 mg/ml), zatímco naše a Lebedovy (7) nálezy se pohybují mezi 0,5—0,6 mg/ml. Menší rozdíly v udávání hraničních koncentrací vyplývají podle našeho názoru z toho, že přechod od zřetelně pozitivní koncentrace k zřetelně negativní je plynulý a stanovení hranice je subjektivní. Nemůžeme potvrdit nálezy Babanina (1), který udává, že CTC rozpuštěný v destilované vodě nedává pozitivní redukce, zatímco v moči ano. Rovněž jsme nezjistili, že by pozitivní reakce u antibiotik tetracyklinové řady dávalo pouze činidlo Nylanderovo, zatímco reakce s alkalickým roztokem CuSO₄ by byla negativní. Není možno tedy využít tohoto udávaného rozdílu k odlišení pravé glykosurie od falešné reakce, jak Babanin doporučuje. Barevné reakce tetracyklinů s 10 % FeCl₃ se používá k jejich kvalitativnímu i kvantitativnímu stanovení (7, 10). Tato reakce se nám in vitro jevila citlivější než redukční zkoušky, neboť pozitivitu jsme zjišťovali již od koncentrace 0,25 mg/ml a také všichni nemocní léčení tetracykliny, kteří měli falešně pozitivní reakce na cukr v moči, měli též vždy pozitivní reakci s 10 % FeCl₃.

U nemocných léčených PNC jsme viděli falešně pozitivní reakce až ve 37 %, což odporuje Whippleově nálezu, že při běžném dávkování PNC se pozitivní reakce na cukr neobjevují. U žádného nemocného léčeného PNC jsme se nesetkali s pozitivní reakcí na bílkovinu a kyselinu acetocetovou. U antibiotik tetracyklinové řady byly falešně pozitivní reakce na cukr resp. kys. acetocetovou častější, a to na cukr u CTC až v 51,7 %, u OTC v 37,5 %.

u OTC v 75 %, na kyselinu acetoctovou u CTC v 58,6 % a u OTC v 79,1 %. Pozitivní reakci na bílkovinu jsme ani u těchto antibiotik neviděli.

Skutečnost, že falešně pozitivní reakce po podání antibiotik se nevyskytují ve 100 %, je zřejmě způsobena řadou činitelů, z nichž se zvláště uplatňuje doba od posledního podání antibiotika a velikost diurézy. Záleží na tom, v jakém množství moči jsou antibiotika nebo jejich metabolické produkty rozpuštěny, neboť za stejný interval při různé diuréze a kvantitativně stejném vyloučení redukujících látek, je jejich koncentrace v 1 ml různá. U tetracyklinových antibiotik se navíc uplatňuje různý mechanismus vylučování z organismu. OTC se vylučuje převážně renálním mechanismem — až 70 % podané dávky, kdežto CTC se ledvinami vylučuje jen 18 % (6, 9). Ve shodě s tím jsme v našem souboru pozorovali u nemocných léčených OTC pozitivní redukce častěji než u CTC.

Všechny literární údaje týkající se této problematiky se shodují v tom, že nejde o pravou glykosurii, což bylo prokázáno polarimetricky, chromatograficky, kvasnými metodami i enzymatickými reakcemi. Sami jsme vyloučili glykosurii pomocí indikátorových papírků Glukophan, založených na principu enzymatické reakce a reagujících pozitivně pouze v přítomnosti glukózy. Rovněž bylo prokázáno, že redukci nepůsobí kyselina glukoronová nebo její komplexy vzniklé při detoxikaci antibiotika (4). Všeobecně se soudí, že falešně pozitivní reakce působí samotné antibiotikum nebo jeho degradační produkty, eventuálně látky vzniklé při alkalické hydrolýze během reakce s činidly. Pokud se týká barevných změn a sraženin vzniklých při redukčních zkouškách s antibiotiky, pozorovali jsme, že zbarvení po PNC a STM není vždy zcela identické jako při glykosurii, ale je velmi podobné. Obdobnou zkušenost učinil u STM Neuberg (11). Naproti tomu u antibiotik tetracyklinové řady jsou reakce vždy typické a imitují dokonale glykosurii, což by ve spojení s pozitivitou reakce s FeCl_3 mohlo vést k mylné diagnóze úplavice cukrové. Tak např. Trummert (12) popisuje případ nemocné léčené Reverinem, u níž peritoneální příznaky v kombinaci s pozitivní Nylanderovou a Fehlingovou reakcí vedly k diagnóze diabetické pseudoperitonitidy a teprve další vyšetření diabetes vyloučila.

Domníváme se, že i když uvedené reakce nejsou pozitivní u všech nemocných, kteří jsou léčeni antibiotiky, přece je jejich výskyt natolik významný, že je nutné, aby lékař pracující v te-

rénu na tuto skutečnost myslel při svých diagnostických úvahách a ušetřil nemocného dalších zbytečných vyšetření.

Závěr

U 62 nemocných léčených PNC jsme pozorovali falešně pozitivní reakce na cukr až v 37 %. Fehlingova a Benediktova reakce byla poněkud citlivější než Nylanderova. Reakce s 20% kys. sulfosalicylovou a 10% roztokem FeCl_3 nebyla pozitivní v žádném případě.

Při 24 vyšetřeních močí u nemocných léčených Oxymykoinem byly falešně pozitivní reakce na cukr až v 75 %, s 10% FeCl_3 v 79,1 %. Nemocným léčeným Aureomykoinem byla moč vyšetřena 29krát, přičemž falešně pozitivní reakce na cukr se objevila v 51,7 % a na kys. acetoctovou v 58,6 %. Reakce s kys. sulfosalicylovou u obou antibiotik nebyla pozitivní ani v jednom případě:

Výskyt falešně pozitivních reakcí je ovlivněn celou řadou činitelů, a proto se neobjevují u všech nemocných, kteří jsou léčeni antibiotiky. Jejich častost je však natolik významná, že je nutno na tuto okolnost v praxi myslet.

Souhrn

Bylo provedeno vyšetření penicilínu, streptomycínu, oxymykoinu, aureomykoinu, tetracyklinu rozpuštěných ve vodě a moči činidly Fehlingovým, Nylanderovým, Benediktovým, 20% kyselinou sulfosalicylovou, 10% FeCl_3 a zjištěny hraniční koncentrace, při nichž dochází k pozitivitě těchto reakcí. Dále provedeno vyšetření moče uvedenými činidly u nemocných léčených PNC 62krát, OTC 24krát, CTC 29krát a hodnocena častost výskytu falešně pozitivních reakcí. Upozorněno na praktický význam těchto nálezů.

Literatura

1. Babanin V. I. et al.: *Klin. Med.* 37, 3:128, 1959.
2. Bertolotti E., Vignolo L.: *Minerva medica* 51, 56:2512, 1960.
3. von Fisher L. et al.: *Annal. Paediatr.* 185:254, 1955.
4. Gabor M.: *Pol. Tyg. Lek.* 16, 51:1973, 1961.
5. Hořejší J.: *Základy chemického vyšetřování v lékařství*, SZN, Praha 1957.
6. Kunin C. M., Dornbush A. C., Finland M.: *J. Clin. Invest.* 38:1950, 1959.
7. Lebeda D., Vykoupil K.: *Farmakoter. zprávy SPOFA* 9, 5—6:645, 1963.
8. Lippman R. W.: *Am. J. Clin. Path.* 22:1186, 1952.
9. Málek P.: *Tetracyklinová antibiotika*, ČSAV, 1962.
10. Monastero F. J., Means J. A.: *J. Am. Pharm. Assoc.* 40, 5:241, 1951.
11. Neuberg H. W.: *Am. J. Clin. Path.* 24:245, 1954.
12. Trummert W.: *München. Med. Wschr.* 102, 19:973, 1960.
13. Whipple R. L., Bloom W. L.: *J. Lab. and Clin. Med.* 36:635, 1950.