

Aktywność przeciwbólowa ceftriaksonu

The analgesic activity of ceftriaxone

Michał Furtak¹, Monika Roszkowska¹, Bożena Gabryel²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Ceftriakson jest antybiotykiem z grupy cefalosporyn szeroko stosowanym w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Niezależnie od aktywności przeciwdrobnoustrojowej, ceftriakson wykazuje działanie przeciwbólowe, a także przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Mechanizm działania przeciwbólowego ceftriaksonu polega na zdolności do nasilenia ekspresji i aktywności transportera glutaminianu 1 (ang. *Glutamate transporter 1*, GLT-1), który odgrywa główną rolę w utrzymaniu zewnątrzkomórkowej homeostazy glutaminianu. Nasilenie GLT-1 wzmacnia usuwanie glutaminianu ze szczeliny synaptycznej, co ogranicza aktywację receptorów glutaminianergicznych i łagodzi ból. Artykuł przedstawia mechanizm działania przeciwbólowego ceftriaksonu oraz proponowane właściwości wzmacniające jego efekt antynocyceptywny. Przedstawiono także badania przedkliniczne i kliniczne, których wyniki potwierdzają skuteczność analgetyczną tego antybiotyku. (*Farm Współ* 2025; 18: 123-128) doi: 10.53139/FW.20251816

Słowa kluczowe: ceftriakson, GLT-1, glutaminian, ból, allodynia

Abstract

Ceftriaxone is an antibiotic from the cephalosporin group widely used to treat bacterial infections. Regardless of its antimicrobial activity, ceftriaxone has analgesic as well as anti-inflammatory and antioxidant properties. The mechanism of ceftriaxone's analgesic effect is the ability to increase the expression and activity of the glutamate transporter GLT-1, which plays a significant role in maintaining extracellular glutamate homeostasis. The intensification of GLT-1 enhances the removal of glutamate from the synaptic cleft, limiting glutamatergic receptors' activation and relieving pain. This paper aims to discuss the mechanism of the analgesic activity of ceftriaxone and the proposed properties that enhance its antinociceptive effect. Preclinical and clinical studies were also presented, confirming the analgesic effectiveness of this antibiotic. (*Farm Współ* 2025; 18: 123-128) doi: 10.53139/FW.20251816

Keywords: ceftriaxone, GLT-1, glutamate, pain, allodynia

Wstęp

Ceftriakson jest cefalosporyną trzeciej generacji o szerokiej aktywności bakteriobójczej wobec wielu gatunków bakterii, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo tego antybiotyku u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych, infekcjami dróg oddechowych, dróg moczowych, tkanek miękkich, kości i stawów oraz rzeżączką [1]. Dłuższy biologiczny okres półtrwania (5,8-8,7 godzin) w porównaniu do

innych cefalosporyn umożliwia podawanie leku raz lub dwa razy na dobę, co ostatecznie przekłada się na wygodę w stosowaniu i lepszą kontrolę terapii. Ceftriakson dobrze przenika do większości tkanek i płynów ustrojowych, w stanie zapalnym do płynu mózgowo-rdzeniowego [1].

Coraz więcej dowodów sugeruje, że ceftriakson może wywierać również efekty terapeutyczne niezależnie od swojej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. W szeregu badań eksperymentalnych potwierdzono

jego działanie neuroprotektoryjne i przeciwzapalne [2,3]. Ponadto, udokumentowano właściwości analgetyczne ceftriaksonu w zwierzęcych modelach bólu neuropatycznego [4-6] oraz zdolność do zapobiegania hiperalgezji indukowanej opioidami [7]. Wykazano również, że ceftriakson zmniejsza nasilenie alłodynii w modelach bólu zapalnego [8,9]. Dostępne są także nieliczne obserwacje kliniczne, które wskazują na potencjalne korzyści wynikające z analgetycznych właściwości ceftriaksonu [10,11].

Celem artykułu jest omówienie mechanizmów działania przeciwbólowego ceftriaksonu oraz przegląd nieklinicznych i klinicznych dowodów jego skuteczności w leczeniu bólu.

Mechanizm działania przeciwbólowego

Ból somatyczny, ból trzewny, uszkodzenie tkanek i stan zapalny uwrażliwiają obwodowe włókna aferentne i neurony rogów tylnych rdzenia kręgowego. Sygnał synaptyczny z pierwotnych włókien doprowadzających do neuronów drugiego rzędu w rogach tylnych ma charakter stymulujący i zachodzi za pośrednictwem glutaminianu (GLU) - głównego pobudzającego neuroprzekaznika w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [12]. Ekscytotoksyczność spowodowana nadmiarem GLU jest kluczowym elementem powstawania i utrzymywania się bólu. Po uszkodzeniu lub w zapaleniu nerwów obwodowych zwiększa się uwalnianie GLU w sieci neuronów przewodzących bodźce bólowe i generowanie szybkich postsynaptycznych potencjałów pobudzających. Nadmiar GLU aktywuje czynnik transkrypcyjny NF- κ B w mikrogleju i astrocytach w rogach tylnych rdzenia kręgowego, co jeszcze wzmacnia uwalnianie GLU oraz uwrażliwia receptory glutaminianergiczne NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*) i AMPA (ang. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate) [13].

GLU jest wychwytywany zwrótnie z przestrzeni zewnątrzkomórkowej przy udziale transportera aminokwasów pobudzających GLT-1 (nazywany także EAAT2, kodowany przez gen SLC1A2). Transporter ten wykazuje wysokie powinowactwo do GLU i przenosi go do wnętrza komórek z dużą wydajnością. W obrębie OUN, GLT-1 jest zlokalizowany głównie w astrocytach i odgrywa kluczową rolę w usuwaniu GLU ze szczyliny synaptycznej (>90%). Natomiast w obwodowym układzie nerwowym GLT-1 występuje w komórkach satelitarnych oraz komórkach Schwanna [14].

Wykazano, że ceftriakson istotnie zwiększa ekspresję transportera GLT-1 w astrocytach przez co osłabia

m.in. ból neuropatyczny, ból zapalny i ból trzewny [10,13,15]. Ponadto, w hiperalgezji indukowanej opioidami ceftriakson zapobiega obniżeniu ekspresji GLT-1 w rdzeniu kręgowym [7]. Uważa się, że taki efekt zależy od aktywowania przez ceftriakson transkrypcji GLT-1 na skutek interakcji podjednostek NF- κ B ze specyficznymi miejscami w promotorze genu kodującego ten transporter [16]. W badaniach *in vitro* prowadzonych na hodowli pierwotnej ludzkich astrocytów płodowych ceftriakson, poprzez degradację proteosomalną inhibitora I κ B α , powodował nasilenie translokacji podjednostki p65 NF- κ B z cytoplazmy do jądra komórkowego, aktywację NF- κ B oraz wzrost wychwytu GLU. Za indukcję GLT-1 przez ceftriakson odpowiada specyficzne miejsce wiązania NF- κ B w pozycji -272 promotora genu kodującego GLT-1 [15]. Biorąc pod uwagę kluczową rolę kanonicznego szlaku sygnałowego czynnika NF- κ B w indukcji GLT-1 przez ceftriakson w ostatnio opublikowanych badaniach ustalono w jaki sposób antybiotyk ten zwiększa aktywność transkrypcyjną NF- κ B, bez jednoczesnego nasilenia ekspresji genów prozapalnych. Wykorzystując metody modelowania homologicznego struktury 3D, zidentyfikowano zmiany konformacyjne wywołane przez ceftriakson jedynie w locus genu -272 DNA, w którym NF- κ B wiąże się z regionem promotora EAAT-2. Nie obserwowano natomiast żadnych zmian konformacyjnych w innych miejscach, które mogłyby inicjować odpowiedź zapalną pod wpływem tego leku [17]. Tym samym, uznaje się obecnie, że kluczową rolę w działaniu przeciwbólowym ceftriaksonu odgrywa czynnik transkrypcyjny NF- κ B oraz nasilenie wychwytu zwrótnego GLU przez transporter GLT-1.

Mechanizmy wzmacniające efekt przeciwbólowy ceftriaksonu

Aktywność przeciwzapalna

W stanie zapalnym na skutek uwolnienia mediatorów zapalnych dochodzi do uwrażliwienia i pobudzenia nocyreceptorów, co przyczynia się do rozwoju i utrzymywania się bólu. W szczurzym modelu bólu neuropatycznego wykazano, że ceftriakson zmniejsza w rdzeniu kręgowym wydzielanie przez mikroglej cytokin prozapalnych, tj. TNF- α oraz IL-1 β [18].

Aktywność neuroprotektoryjna

Ceftriakson przez GLT-1-niezależne mechanizmy antyapoptotyczne i antyoksydacyjne wykazuje działanie neuroprotektoryjne, które może przyczyniać się do efektu przeciwbólowego. W zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego

tycznego wykazano, że ceftriakson zmniejszał ekspresję białka Bax oraz rozszczepionych form kaspazy-3 i -9, a zwiększał poziom białka Bcl-2 i zredukowanego glutationu (GSH) [4]. Także w badaniu *in vitro* wykazano, że ceftriakson powoduje wzrost GSH i wzmacnia działanie antyportu cystyna/glutaminian (xc-), co sugeruje, że neuroprotektoryjne działanie ceftriaksonu może wiązać się z aktywacją obrony antyoksydacyjnej [19].

Ceftriakson w zwierzęcych modelach bólu

Modele bólu trzewnego

Nadwrażliwość trzewna jest główną dolegliwością związaną z czynnościowymi zaburzeniami jelit. Sensytyzacja ośrodkowa zachodząca w wyniku aktywacji receptorów glutaminianergicznych odgrywa ważną rolę w patofizjologii bólu trzewnego. Stąd też jedna z hipotez wskazuje na możliwość farmakologicznego łagodzenia nocycencji trzewnej poprzez wzrost ekspresji GLT-1 i nasilenie wychwytu GLU [20]. Lin i wsp. [20] badali efekty ceftriaksonu w mysim modelu bólu trzewnego, wywołanym rozciągnięciem ścian jelita grubego. Wykazano, że podawanie ceftriaksonu dootrzewnowo (200 mg/kg) przez tydzień poprzedzający wykonanie u zwierząt procedury rozciągnięcia jelita powoduje istotne osłabienie bólu wisceralnego (trzewnego) oraz wzrost ekspresji GLT-1 w rdzeniu kręgowym.

Innym rodzajem bólu trzewnego jest zespół bolesnego pęcherza moczowego/śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. *painful bladder syndrome/intestinal cystitis*, PBS/IC) charakteryzujący się silnym bólem w obrębie miednicy, częstomoczem i parciami nagłącymi. Poczucie pełności pęcherza przy małych objętościach moczu jest niezwykle bolesne i określane jako allodynia (przeczulica). Co istotne, u większości pacjentów stres powoduje zaostrzenie objawów IC/BPS. Lenore Ackerman i wsp. [21] ocenili wpływ ceftriaksonu na ból allodyniczny w szczurzym modelu hiperalgezji pęcherza wywołanej stresem, który charakteryzuje wysokie podobieństwo do ludzkiego IC/BPS. Samice szczurów Wistar-Kyoto poddano 10-dniowemu stresowi polegającemu na unikaniu wody (ang. *water avoidance stress*, WAS). Ceftriakson podawany dootrzewnowo w dawce 200 mg/kg przez 10 dni hamował rozwój hiperalgezji trzewnej i allodynii dotykowej oraz odwracał zaburzenia oddawania moczu wywołane WAS. Po przeprowadzeniu testów behawioralnych, metodą immunoblottingu stwierdzono indukowanie przez ceftriakson ekspresji GLT-1 w rdzeniu kręgowym.

Wykazano ponadto, że ciągła infuzja dooponowa dihyrokainianu (swoistego inhibitora GLT-1) w trakcie WAS znosi analgetyczne działanie ceftriaksonu na ból trzewny. Wyniki te potwierdzają, że korzystny wpływ ceftriaksonu na reakcje bólowe był skutkiem wzrostu ekspresji GLT-1 w rdzeniu kręgowym [21].

Modele bólu neuropatycznego

Podłożem bólu neuropatycznego jest uszkodzenie lub choroba w części somatosensorycznej układu nerwowego. Ceftriakson okazał się skuteczny w hamowaniu bólu w zaawansowanym modelu bólu neuropatycznego - przewlekłym uszkodzeniu nerwu kulszowego (ang. *chronic constriction injury*, CCI). Podawanie szczurom ceftriaksonu dootrzewnowo przewencyjnie (200 mg/kg bezpośrednio po CCI przez 7 dni) i terapeutycznie (200 mg/kg od 9 dnia po CCI przez 7 dni) odpowiednio zapobiegało lub hamowało rozwój hiperalgezji termicznej, allodynii mechanicznej i osłabienie ekspresji GLT-1 w rogach tylnych rdzenia kręgowego [22].

Pottabathini i wsp. [23] w modelu neuropatii indukowanej u szczurów podwiązaniem nerwów rdzeniowych (ang. *spinal nerve ligation*, SNL) badali efekty ceftriaksonu (100 lub 200 mg/kg) i pioglitazonu (5, 10 lub 20 mg/kg) podawanych dootrzewnowo przez 28 dni po SNL. Autorzy podawali leki osobno lub jednocześnie (pioglitazon 5 lub 10 mg/kg + ceftriakson 100 mg/kg) po SNL, a następnie oceniali zmiany behawioralne, biochemiczne oraz markery neurozapalenia i apoptozy. Stwierdzono, że zarówno ceftriakson (200 mg/kg), jak i pioglitazon (10, 20 mg/kg) znacznie osłabiały allodynię i hiperalgezę na bodźce mechaniczne i termiczne, uszkodzenia oksydacyjne, dysfunkcje mitochondriów oraz zmiany w stężeniu TNF- α , IL-6 i kaspazy-3 w odpowiedzi na SNL. Co więcej, jednoczesne podawanie ceftriaksonu (100 mg/kg) i pioglitazonu (10 mg/kg) było bardziej skuteczne niż ich oddzielne stosowanie. Przeciwbólowy efekt synergistyczny obserwowany po łącznym stosowaniu obu leków może wynikać z nasilenia przez pioglitazon ekspresji genu GLT-1. W badaniach *in vitro* na hodowli astrocytów wykazano bowiem występowanie elementów odpowiedzi proliferatora peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator response elements*, PPREs) w promotorze genu GLT-1 i znaczne zwiększenie aktywności promotora GLT-1 przez agonistów PPAR- γ [24].

Sałat i wsp. [25] ocenili działanie ceftriaksonu w mysim modelu neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią (wstrzyknięcie leku przeciwnowotwo-

rowego - oksalipiatyny). Autorzy podawali lek w dawce jednorazowej (200 mg/kg) lub wielokrotnej (200 mg/kg przez 7 dni od iniekcji oksalipiatyny). Do oszacowania reakcji bólowych u zwierząt wykorzystano dwa testy behawioralne: von Freya, mierzący nadwrażliwość na bodźce mechaniczne oraz zimnej płytki, mierzący nadwrażliwość na bolesne bodźce termiczne. Stwierdzono, że ceftriakson nie zmniejszał allodynni termicznej, ale znacznie osłabiał allodynnię mechaniczną/dotykową zarówno we wczesnych, jak i późnych fazach neuropatii indukowanej oksalipiatyną.

Przeprowadzono również badanie porównawcze potencjału analgetycznego ceftriaksonu w trzech modelach bólu u gryzoni: bólu neuropatycznego wywołanego uszkodzeniem nerwu kulszowego, zapalenia indukowanego karagenem oraz bólu pooperacyjnego wywołanego nacięciem podeszwy tylnej łapy [13]. Ceftriakson skuteczniej osłabiał ból neuropatyczny niż ból zapalny lub pooperacyjny. Dodatkowo, przy użyciu techniki mikrodializy potwierdzono, że ceftriakson może efektywnie obniżać poziom GLU w OUN [13].

Modele bólu zapalnego

W badaniach na szczurach z obwodowym bólem zapalnym wywołanym wstrzyknięciem karagenu podanie ceftriaksonu dootrzewnowo (200 mg/kg) lub w podeszwę łapy (0,05-0,2 mg/łapę) wiązało się ze zmniejszeniem mechanicznej i termicznej allodynni [8,9]. Podobnie, dootrzewnowa iniekcja ceftriaksonu hamowała reakcję bólową w teście „wicia się” u myszy indukowaną kwasem octowym [8]. W obu modelach bólu zapalnego stwierdzono także synergizm działania przeciwbólowego ceftriaksonu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi takimi jak ibuprofen i celekoksyb, paracetamolem oraz lekiem przeciwpadaczkowym - lewetiracetamem [8].

Model tolerancji na działanie przeciwbólowe morfiny

Tolerancja na przeciwbólowe działanie morfiny jest istotnym problemem klinicznym ze względu na konieczność stosowania coraz większych dawek opiumu, co ogranicza bezpieczeństwo jego stosowania i zwiększa ryzyko uzależnienia. W modelach zwierzęcych udowodniono, że tolerancja antynocyceptywna wywołana przewlekłą ekspozycją na morfinę jest spowodowana nasiloną transmisją glutaminergiczną, zależną od zmniejszonej aktywności transportera GLT-1. Rawls i wsp. [26] w celu wywołania tolerancji wstrzykiwali szczurom morfinę (10 mg/kg dwa razy dziennie, pod-

skórnie) przez 7 dni i stosowali model ostrego bólu (test gorącej płytki) w celu oceny antynocycepcji w 1, 4 i 7 dniu podawania opiumu. Ceftriakson (200 mg/kg, *i.p.*) podawany raz dziennie wraz z poranną iniekcją morfiny blokował rozwój tolerancji morfinowej. Dowodem na udział aktywacji GLT-1 w tym zjawisku był fakt znoszenia efektu ceftriaksonu przez kwas dihydrokainowy – selektywnego inhibitora transportera GLT-1. Odkrycia te stanowiły podstawę do sformułowania hipotezy, że ceftriakson jako aktywator GLT-1 może hamować rozwój tolerancji na morfinę [27].

Dowody na skuteczność kliniczną

Macaluso i wsp. [10] zbadali wpływ pojedynczego dożylnego podania ceftriaksonu u pacjentów poddawanych dekompresji (odbarczeniu) nerwu pośrodkowego lub łokciowego. Pacjentów (n=45) losowo przydzielono do grupy otrzymującej sól fizjologiczną, ceftriakson (2 g) lub cefazolinę (2 g) na 1 godzinę przed zabiegiem. Cefazolinę, która jest antybiotykiem strukturalnie podobnym do ceftriaksonu, ale bez wpływu na GLT-1, zastosowano jako kontrolę negatywną. Progi bólowe mierzono metodą estezjometryczną przy użyciu przyrządów *Touch Test Sensory Evaluators* (Semmes-Weinstein Von Frey Aesthesiometers Monofilaments) 10 minut przed wykonaniem iniekcji leków, a następnie 4 do 6 godzin po zabiegu. Zmiany progów bólu obliczano jako procentowe wzrosty progów bólu (oryginalne wartości wyrażone w gramach) występujące między drugim a pierwszym pomiarem. W grupie ceftriaksonu wykazano 10-krotne podwyższenie progu bólu, a w konsekwencji zmniejszenie stopnia jego odczuwania. Ceftriakson powodował analgezję u wszystkich pacjentów, podczas gdy cefazolina nie wykazywała aktywności przeciwbólowej. Dane te sugerują, że ceftriakson może być lekiem z wyboru w okołooperacyjnej profilaktyce antybiotykowej, zwłaszcza gdy spodziewane jest wystąpienie silnego bólu pooperacyjnego [10]. Pojedyncza dawka pozajelitowa ceftriaksonu jest na ogół dobrze tolerowana przez pacjentów bez nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe. Ponadto, jednorazowe podanie ceftriaksonu wywiera jedynie niewielki wpływ na mikrobiotę jamy ustnej i jelit [10].

Przeprowadzono także badanie kliniczne oceniające aktywność przeciwbólową ceftriaksonu w kontekście łagodzenia objawów dyzurycznych [11]. Celem badania było porównanie skuteczności antybiotyków i ibuprofenu w łagodzeniu objawów szpitalnego zakażenia układu moczowego (ZUM). Pacjentów (n=171)

podzielono na dwie grupy: pierwsza otrzymywała leki przeciwbakteryjne (trimetoprim 200 mg, *p.o.*, dwa razy dziennie lub ceftriakson w dawce 1 g, *i.v.*, dwa razy dziennie) przez 5 dni, a druga ibuprofen (400 mg, *p.o.*, trzy razy dziennie) przez 5 dni. Wykazano, że ceftriakson lepiej niż ibuprofen łagodzi objawy ZUM, w tym ból okolicy nadłonowej lub kąta żebrowo-kręgowego. ZUM jest jedną z najczęstszych infekcji dróg moczowych, które wywołuje bakteria *Escherichia coli*. Zatem, za lepszy w porównaniu do ibuprofenu efekt przeciwbólowy ceftriaksonu, odpowiadać może głównie działanie bakteriobójcze tego antybiotyku. Jednak należy wspomnieć, że udowodniono związek pomiędzy nasileniem przez ceftriakson ekspresji GLT-1 w rdzeniu kręgowym, a osłabieniem bólu pęcherza moczowego wywołanego przez różne czynniki. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono również, że ceftriakson podany tydzień przed czynnikiem wywołującym zapalenie powoduje osłabienie bólu pęcherza, co wskazuje na udział GLT-1 w efekcie przeciwbólowym [28]. Z drugiej strony wiadomo, że pięciodniowe iniekcje 1g ceftriaksonu mogą spowodować zaburzenia naturalnej równowagi mikrobioty jelitowej oraz przyczynić się do rozwoju antybiotykooporności. U osób zdrowych, obfite namnażanie *Clostridioides difficile* jest tłumione przez bakterie wchodzące w skład naturalnej mikrobioty jelita (głównie inne beztlenowce). Natomiast w przypadku jej zniszczenia przez cefalosporyny, laseczki te namnażają się i kolonizują jelito, co może prowadzić do rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Zatem potencjalne korzyści z wykorzystania analgetycznych właściwości ceftriaksonu powinny przeważać efekty niepożądane wywołane wielokrotnymi podaniami leku [29].

Podsumowanie

Ceftriakson wykazuje efekt analgetyczny, który jest niezależny od działania przeciwbakteryjnego. Mechanizm działania przeciwbólowego tego antybiotyku jest bezpośredni i wynika z indukcji ekspresji transportera GLT-1 w astrocytach, co wpływa na utrzymanie homeostazy GLU w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto, ceftriakson wykazuje właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne, mogące pośrednio przyczynić się do działania analgetycznego.

Ceftriakson wykazuje dużą skuteczność analgetyczną w przedklinicznych modelach bólu, zarówno bólu trzewnego, zapalnego, jak i neuropatycznego. Tak szeroki zakres działania analgetycznego wskazuje na konieczność dalszych badań, w tym klinicznych, w celu dokładnego określenia korzyści z niego wynikających oraz grup pacjentów, u których ceftriakson mógłby być bezpiecznie stosowany. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że ewentualne kliniczne zastosowanie ceftriaksonu, zwłaszcza w leczeniu bólu przewlekłego, powinno być bardzo ograniczone, ze względu na ryzyko zaburzenia mikrobioty jelitowej oraz selekcji i rozprzestrzeniania się bakterii lekoopornych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Bożena Gabryel

Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice

☎ (+48 32) 252 38 35

✉ bgabryel@sum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Sharma B, Chalikwar R, Bhalariao S, et al. Cefotaxime Versus Ceftriaxone : A Comprehensive Comparative Review. *Cureus*. 2024;16:e69146.
2. Yimer EM, Hishe HZ, Tuem KB. Repurposing of the β -Lactam Antibiotic, Ceftriaxone for Neurological Disorders: A Review. *Front Neurosci*. 2019;13:236.
3. Baeza-Flores GDC, Rodríguez-Palma EJ, Reyes-Pérez V, et al. Antinociceptive effects of ceftriaxone in formalin-induced nociception. *Drug Dev Res*. 2020;81:728-35.
4. Amin B, Hajhashemi V, Abnous K, et al. Ceftriaxone, a beta-lactam antibiotic, modulates apoptosis pathways and oxidative stress in a rat model of neuropathic pain. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937568.
5. Amin B, Hajhashemi V, Hosseinzadeh H, et al. Antinociceptive evaluation of ceftriaxone and minocycline alone and in combination in a neuropathic pain model in rat. *Neuroscience*. 2012;224:15-25.
6. Luo X, He T, Wang Y, et al. Ceftriaxone Relieves Trigeminal Neuropathic Pain Through Suppression of Spatiotemporal Synaptic Plasticity via Restoration of Glutamate Transporter 1 in the Medullary Dorsal Horn. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:199.
7. Chen Z, He Y, Wang ZJ. The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, inhibits the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Neurosci Lett*. 2012;509:69-71.

8. Stepanovic-Petrovic' RM, Micov AM, Tomic' MA, et al. Antihyperalgesic/Antinociceptive effects of ceftriaxone and its synergistic interactions with different analgesics in inflammatory pain in rodents. *Anesthesiology*. 2014;120:737-50.
9. Ochoa-Aguilar A, Ventura-Martinez R, Sotomayor-Sobrinho MA, et al. Ceftriaxone and clavulanic acid induce antiallodynia and anti-inflammatory effects in rats using the carrageenan model. *J Pain Res*. 2018;11:977-85.
10. Macaluso A, Bernabucci M, Trabucco A, et al. Analgesic Effect of a Single Preoperative Dose of the Antibiotic Ceftriaxone in Humans. *J Pain*. 2013;14:604-12.
11. Aloush SM, Al-Awamreh K, Abu Sumaqa Y, et al. Effectiveness of antibiotics versus ibuprofen in relieving symptoms of nosocomial urinary tract infection: A comparative study. *J Am Assoc Nurse Pract* 2019;31:60-4.
12. Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:155.
13. Han CJ, Shen Z, Tang M, et al. Antinociceptive effects of cefadroxil and ceftriaxone in experimental animal models of pain. *Neuro Endocrinol Lett*. 2023;44:309-20.
14. Pajarillo E, Rizor A, Lee J, et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology*. 2019;161:107559.
15. Abulseoud OA, Alasmari F, Hussein AM, et al. Ceftriaxone as a Novel Therapeutic Agent for Hyperglutamatergic States: Bridging the Gap Between Preclinical Results and Clinical Translation. *Front Neurosci*. 2022;16:841036.
16. Smaga I, Fierro D, Mesa J, et al. Molecular changes evoked by the beta-lactam antibiotic ceftriaxone across rodent models of substance use disorder and neurological disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;115:116-30.
17. Rao GN, Jupudi S, Pant P, et al. Ceftriaxone induces glial EAAT-2 promotor region via NF-kB conformational changes: An interaction analysis using HADDOCK. *J Cell Biochem* 2023;124:359-72.
18. Amin B, Hajhashemi V, Hosseinzadeh H, et al. Antinociceptive evaluation of ceftriaxone and minocycline alone and in combination in a neuropathic pain model in rat. *Neuroscience*. 2012;224:15-25.
19. Lewerenz J, Albrecht P, Tien MLT, et al. Induction of Nrf2 and xCT are involved in the action of the neuroprotective antibiotic ceftriaxone in vitro. *J Neurochem* 2009;111:332-343.
20. Lin Y, Tian G, Roman K, et al. Increased glial glutamate transporter EAAT2 expression reduces visceral nociceptive response in mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2008;296:G129-34.
21. Lenore Ackerman XA, Jellison FC, Lee UJ, et al. The Glt1 glutamate receptor mediates the establishment and perpetuation of chronic visceral pain in an animal model of stress-induced bladder hyperalgesia. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2015;310:F628.
22. Hu Y, Li W, Lu L, et al. An anti-nociceptive role for ceftriaxone in chronic neuropathic pain in rats. *Pain* 2010;148:284- 301.
23. Pottabathini R, Kumar A, Bhatnagar A, et al. Ameliorative potential of pioglitazone and ceftriaxone alone and in combination in rat model of neuropathic pain: Targeting PPARY and GLT-1 pathways. *Pharmacol Reports* 2016;68:85- 94.
24. Romera C, Hurtado O, Mallolas J, et al. Ischemic preconditioning reveals that GLT1/EAAT2 glutamate transporter is a Novel PPARgamma target gene involved in neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27:1327-38.
25. Kinga S, Anna F, Robert S. Interventional and preventive effects of aripiprazole and ceftriaxone used alone or in combination on oxaliplatin-induced tactile and cold allodynia in mice. *Biomed Pharmacother* 2019;111:882-90.
26. Rawls SM, Zielinski M, Patel H, et al. Beta-lactam antibiotic reduces morphine analgesic tolerance in rats through GLT- 1 transporter activation. *Drug Alcohol Depend* 2010;107:261-3.
27. Sari Y, Swiss GMS, Alrashedi FA, et al. Effects of novel beta-lactam, MC-100093, and ceftriaxone on astrocytic glutamate transporters and neuroinflammatory factors in nucleus accumbens of C57BL/6 mice exposed to escalated doses of morphine. *Saudi Pharm J*. 2024;32:102108.
28. Yang M, Roman K, Chen DF, et al. GLT-1 overexpression attenuates bladder nociception and local/cross-organ sensitization of bladder nociception. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300:F1353-F1359.
29. Wang EJ, Karri J, Tontisirin N, et al. Antimicrobial therapies for chronic pain (part 1): analgesic mechanisms. *Korean J Pain*. 2023;36:281.