

## Wpływ mukowiscydozy na farmakokinetykę leków *Influence of cystic fibrosis on the drugs pharmacokinetics*

Edyta Szalek<sup>1</sup>, Agnieszka Kamińska<sup>1</sup>, Magdalena Jandy<sup>1</sup>, Katarzyna Korzeniowska<sup>2</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Zmiany farmakokinetyki leków u pacjentów z mukowiscydozą obejmują przede wszystkim opóźnienie wchłaniania leków doustnych, wzrost objętości dystrybucji, redukcję stężeń, nasilenie procesu wydalania leku. Są one efektem licznych zmian patofizjologicznych, które zachodzą w trakcie rozwoju choroby. W celu poprawy skuteczności leczenia mukowiscydozy i jej powikłań warto jednak sugerować się wynikami badań farmakokinetycznych, które zostały przeprowadzone w tej grupie chorych dla wielu już leków, np. penicylin, azytromycyny, gentamycyny, linezolidu, paracetamolu, ibuprofenu. (*Farm Współ 2010; 3: 129-134*)

*Słowa kluczowe: cystic fibrosis, farmakokinetyka, absorpcja, dystrybucja, eliminacja*

### Summary

Alteration of pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis include mainly delay of absorption of oral drugs, increase of volume of distribution, reduction of concentration and potentiation of drug's excretion. These alterations are a result of numerous pathophysiological changes which appear during development of disease. In order to improve efficacy of treatment of cystic fibrosis and its complications it is worth to rely on results of pharmacokinetic studies which were provided in this group of patients for many drugs i.e. penicillins, azithromycine, gentamycine, acetaminophen and ibuprofen. (*Farm Współ 2010; 3: 129-134*)

*Keywords: cystic fibrosis, pharmacokinetics, absorption, distribution, elimination*

Mukowiscydoza, zwana również zwłóknieniem torbielowatym (ang. *cystic fibrosis; CF*), jest zespołem chorobowym uwarunkowanym genetycznie, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. Występuje we wszystkich grupach etnicznych, zwykle jednak obejmuje rasę kaukaską z częstością od 1:2000 do 1:2500. Średni wiek osiągany przez chorych wynosi powyżej 40 lat [1]. Przyczyną schorzenia jest mutacja genu CFTR umiejscowionego na długim ramieniu chromosomu 7. Został on odkryty w 1989 roku i odpowiada za kodowanie białka, zwanego błonowym regulatorem przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), które pełni rolę kanału chlorowego zależnego od c-AMP (znajdującego się w gru-

czołach wydzielania zewnętrznego) oraz regulatora funkcji innych kanałów jonowych w błonie komórkowej [2]. Wynikiem mutacji białka CFTR jest wzrost absorpcji jonów sodu oraz upośledzenie wydzielania jonów chloru [1]. Zmiany te prowadzą do utraty wody i zmniejszenia objętości wydzieliny oskrzelowej, co osłabia ruch rzęsek i utrudnia oczyszczanie śluzow-rzęskowe. Zmiana gęstości i lepkości śluzu, jako efekt zaburzenia sulfonacji i glikozylacji glikoprotein śluzu, ułatwia kolonizację i wzrost bakterii, co prowadzi najczęściej do zmian chorobowych [3]. Zniszczony nabłonek dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę cechuje się szczególną podatnością na zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, czy metycylinoopornymi

szczepami *Staphylococcus aureus* (MRSA), co stanowi poważny problem kliniczny [4]. W drogach oddechowych chorych na mukowiscydozę obserwuje się też nadmierną odpowiedź zapalną, która znacznie silniej niż zakażenie drobnoustrojami wpływa na proces destrukcji tkanki płucnej. Badania przeprowadzone u chorych z CF wykazały bardzo wysokie stężenia prozapalnych mediatorów, w szczególności IL-8, TNF- $\alpha$  i leukotrienów cysteinylowych oraz niezwykle niską zawartość interleukiny 10 - cytokiny hamującej procesy zapalne [5]. Oprócz objawów ze strony układu oddechowego, nieprawidłowego stężenia jonów chloru w pocie, mukowiscydozę charakteryzują także objawy w układzie pokarmowym [1].

Zgodnie z wytycznymi WHO klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje:

- CF z objawami ze strony układu oddechowego,
- CF z objawami ze strony układu pokarmowego,
- CF z objawami ze strony innych narządów,
- CF nieokreślona [6].

Rozpoznanie mukowiscydozy stwierdza się na podstawie objawów klinicznych (Tabela 1), obciążającego wywiadu rodzinnego lub dodatniego wyniku testu przesiewowego noworodków. Jednak przed ostateczną diagnozą należy wykazać istnienie mutacji w genie CFTR w obu allelach. Jedną z metod umożliwiają-

cych rozpoznanie mukowiscydozy jest test potowy, badający ilość chlorku sodu zawartą w pocie. Stężenie Cl  $>60$  mmol/l (u niemowląt  $>40$  mmol/l), stwierdzone w co najmniej dwóch odrębnie wykonanych badaniach, jest charakterystyczne dla CF [6,7]. Mukowiscydozę wykrywa się również poprzez pomiary elektrofizjologiczne w śluzówce odbytnej oraz częściej, dokonując analizy przeznabłonkowej różnicy potencjałów w śluzówce nosa, która jest skutkiem zaburzonego transportu jonów [7].

Mukowiscydoza jest schorzeniem wielonarządowym, stąd terapia jest kompleksowa i obejmuje leczenie żywieniowe, terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej oraz leczenie powikłań CF. U pacjentów z CF zalecane są posiłki wysokoenergetyczne, które mają na celu zapobieganie niedożywieniu. Niezbędna jest również podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E), a także enzymów trzustkowych, umożliwiających prawidłowe wchłanianie składników pokarmowych i leków lipofilnych [6].

Towarzyszące mukowiscydozie upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego, wątroby czy nerek, zdecydowanie może mieć wpływ na zmiany farmakokinetyki leków.

W CF często dochodzi do wzrostu klirensu ner-

Tabela 1. Objawy kliniczne mukowiscydozy [6]

OBJAWY CHOROBY	
układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekły i napadowy kaszel</li> <li>• nawracające i przewlekłe zapalenie płuc, zapalenia oskrzelików, obturacyjne zapalenie oskrzeli</li> <li>• krwioplucie</li> <li>• przewlekłe zakażenie pałeczką ropy błękitnej i/lub gronkowcem złocistym</li> <li>• zmiany w RTG – nawracająca niedodma, rozdęcia, rozstrzenie oskrzeli</li> <li>• polipy nosa</li> <li>• przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa</li> </ul>
układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrożność smółkowa</li> <li>• zespół czopa spółkowego</li> <li>• przedłużająca się żółtaczka noworodków</li> <li>• cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce</li> <li>• objawy zespołu złego wchłaniania</li> <li>• wypadanie śluzówki odbytnej</li> <li>• marskość żółciowa wątroby</li> <li>• kamica żółciowa u dzieci</li> <li>• nawracające zapalenie trzustki u dzieci</li> <li>• skręt jelit w okresie płodowym</li> </ul>
inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedobór wysokości i masy ciała</li> <li>• „słony pot”</li> <li>• palce pałeczkowate</li> <li>• odwodnienie hiponatremiczne i zasadowica hipochloremiczna o niejasnej etiologii</li> <li>• nawracające obrzęki ślinianek przyusznych</li> <li>• <i>acrodermatitis enteropathica</i></li> <li>• hipoprotrombinemia po okresie noworodkowym</li> <li>• inne objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach</li> <li>• azoospermia/oligospermia</li> </ul>

kowego i objętości dystrybucji leków ( $V_d$ ) [8]. Zwykle ma miejsce też nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego, a spowodowana tym zmiana pH środowiska zaburza proces trawienia i wchłaniania jelitowego. Częstym zjawiskiem towarzyszącym chorobie jest znaczny wzrost przepuszczalności jelit w stosunku do niektórych cukrów, hipergammaglobulinemia i hipoalbuminemia. Następstwem CF jest też znaczące podniesienie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i kwasu oleopalmitynowego, wysoka gęstość lipoprotein w surowicy oraz spadek HDL. Widocznie wzrasta również średnia objętość osocza u pacjentów z mukowiscydozą (30 do 45%). Wpływ na farmakokinetykę leków mają też zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych, powiększenie nerek, wzrost filtracji kłębuszkowej i przepływu moczu [9].

## Wchłanianie

U chorych z CF ogólnie przyjmuje się zmniejszoną szybkość absorpcji leków bez istotnego wpływu na ich dostępność biologiczną (F), czyli ułamek dawki leku osiągający krążenie ogólne [10].

Jak wykazano w licznych badaniach, zmiany w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów z CF powodują opóźnienie wchłaniania m.in. kloksacyliny, epicyliny, klindamycyny, cefaleksyny, kwasu paraaminobenzoesowego (PABA), chloramfenikolu. Jak dotąd zwiększenie wchłaniania wykazano tylko dla cymetydyny [9]. Pomimo iż zaburzenia żołądkowo-jelitowe towarzyszące chorobie powodują opóźnione wchłanianie fluorochinolonów, nie wpływało to ostatecznie na zmianę ich farmakokinetyki [11,12], chociaż by zapewnić pożądane wartości wskaźnika  $AUC_{24}/MIC > 125$  w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u chorych z CF standardowe dawkowanie 400mg/12h lub 400 mg/8h może okazać się niewystarczające [13].

U osób chorych na mukowiscydozę występują dodatkowo znaczne zaburzenia czynności trzustki. Stąd konieczna jest suplementacja enzymów trzustkowych niezbędnych do zwiększenia wchłaniania tłuszczów i witamin z grupy A, D, E i K. Także wchłanianie leków rozpuszczalnych w tłuszczach w niewydolności tego narządu może być znacznie upośledzone. W 1990 roku Cooney i wsp. [14] wykazali niższą biodostępność (10%) cyklosporyny (leku lipofilnego) stosowanego m.in. po transplantacji płuc u pacjentów z CF, w porównaniu z grupą kontrolną (25-33%). Różnica ta wynikała

głównie ze słabego wchłaniania leku spowodowanego niedoborem enzymów trzustkowych, zwłaszcza lipazy, lub ich zaburzoną aktywnością. Warto jednak dodać, że nawet późniejsze uzupełnienie enzymów trzustkowych nie pozwoliło uzyskać biodostępności, którą cechowała się grupa kontrolna. Istotną zatem w przebiegu choroby jest podaż preparatów zawierających niezbędne do trawienia i wchłaniania enzymy, takie jak lipazy, amylazy i proteazy.

Zmiany wchłaniania leków i w konsekwencji ich dostępności biologicznej mogą być wywołane również zwiększoną aktywnością glikoproteiny P (P-gp) u chorych z CF [15]. P-gp jest wielkocząsteczkowym białkiem występującym w błonach komórkowych różnych narządów, transportującym aktywnie leki na zewnątrz komórek. Aktywność P-gp w komórkach nabłonka jelit nasila przechodzenie leków z powrotem do światła jelita, co zmniejsza ich wchłanianie. Leki będące substratami dla P-gp, na skutek powyższych zmian w przebiegu mukowiscydozy, mogą osiągać niższe stężenie we krwi.

## Dystrybucja

Redukcja stężeń niektórych leków u chorych z CF może być konsekwencją wzrostu objętości dystrybucji ( $V_d$ ), który powodowany jest m.in. zwiększeniem beztłuszczowej masy ciała<sup>1</sup> (LBM, ang. *lean body mass*) w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Jest to konsekwencja występującego częściej w tej grupie pacjentów niedożywienia i mniejszej masy tkanki tłuszczowej. Dodatkowo zmiany w objętości dystrybucji leków nasila hipoalbuminemia. Wzrost  $V_d$  obserwuje się głównie dla leków o charakterze wysoce hydrofilnym np. aminoglikozydów, w mniejszym stopniu dla penicylin i cefalosporyn [9-11,16]. Stopień wiązania większości leków z białkami u pacjentów z CF nie ulega zmianom w porównaniu do grup kontrolnych (zdrowych ochotników). Jedynie dla teofiliny wykazano istotne zmniejszenie stopnia wiązania z białkami krwi [9-11,16], dlatego podczas terapii astmy należy obserwować pacjenta pod kątem możliwych działań niepożądanych.

Powyżej omówione zmiany  $V_d$  leków mogą służyć do decyzji o zmianie sposobu ich dawkowania w przebiegu mukowiscydozy. W przypadku leków przeciwbakteryjnych sugeruje się np. wlew ciągły antybiotyków beta-laktamowych bądź skrócenie przedziałów ich dawkowania, podwyższenie o 20-30%

dobowej dawki antybiotyków, których efekt działania zależny jest od stężenia, np. aminoglikozydów [10,17] (działania niepożądane antybiotyków aminoglikozydowych mogą być zredukowane przez podanie dawki dobowej jednorazowo oraz zastąpienie gentamycyny tobramycyną [18]). Dla linezolidu nie wykazano potrzeby korekty schematu dawkowania u dorosłych chorych z CF [19], natomiast u dzieci Santos i wsp. sugerują rozważenie stosowania wyższych dawek [20].

## Metabolizm

W mukowiscydozie zaburzenia funkcji wątroby mogą przybierać postać od przedłużającej się żółtaczki w okresie noworodkowym, przez stłuszczenie wątroby, po marskość żółciową z pełnoobjawowym obrazem niewydolności wątroby. Zmiany te mogą mieć wpływ na zmiany w farmakokinetyce leków, gdyż głównie w tym narządzie odbywają się procesy związane z biotransformacją substancji leczniczych [7]. Zwiększony klirens leków u pacjentów z CF jest konsekwencją m.in. nasilenia procesów metabolicznych, zarówno pierwszej, jak i drugiej fazy. W mukowiscydozie obserwuje się większą aktywność CYP1A2 i CYP2C8, glukuroniltransferazy, acetylotransferazy (NAT1) i sulfotransferazy. Nie wykazano natomiast indukcji CYP3A4 oraz CYP2C9 [10]. Nasilenie procesów metabolicznych u chorych na mukowiscydozę wykazano m.in. w badaniu farmakokinetyki fleroksacyny (fluorochinolonu II generacji) [21]. Hutabarat i wsp. wykazali natomiast, że u pacjentów z CF leczonych sulfametoksazolem, pod wpływem NAT1 powstaje związek N-acetylo-sulfametoksazol, wykazujący istotnie zwiększoną wartość klirensu wątrobowego ( $Cl_H$ ) [22]. Podobne wyniki uzyskał Kearns i wsp. [23] dla trzech modelowych substancji: zieleni indocyjaninowej, lorazepamu i antypiryny, dla których u chorych z CF stwierdzono wzrost  $Cl_H$  [23]. Większa aktywność enzymów II fazy metabolizmu w tej grupie pacjentów odpowiada również za przyspieszoną biotransformację ibuprofenu i furosemidu [24]. Udowodniono także, że u chorych z CF w związku z nasileniem działania transferaz, dochodzi do przyspieszenia reakcji sprzęgania paracetamolu z resztą kwasu siarkowego i glukuronowego. W wyniku tych przemian powstają nieaktywne i nietoksyczne metabolity: siarczany i glukuroniany, które nie ulegają zwrotnemu wchłanianiu w kanalikach nerkowych i są wydalane wraz z moczem (tabela 2) [25].

Tabela 2. Porównanie eliminacji paracetamolu [25].

	klirens [l/h/kg]	
	pacjenci z CF	zdrowi
Całkowity osoczowy klirens	0,362	0,247
Siarczan paracetamolu	0,080	0,045
Glukuronid paracetamolu	0,189	0,114

## Wydalenie

W CF obserwuje się nadmierną eliminację leków z żółcią, co zwykle jest utożsamiane ze współistnieniem zespołu złęgo wchłaniania kwasów żółciowych. Substancje egzogenne mogą być usuwane także z wydzieloną oskrzelową, szczególnie u pacjentów z ostrym zapaleniem płuc. Procesy te wynikają z ograniczonej eliminacji nerkowej i aktywacji procesu pozanerkowego wydalania [9].

Zwykle u pacjentów z mukowiscydozą występuje zwiększony klirens nerkowy, związany z zaburzeniami filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Powoduje to redukcję stężeń leków w surowicy i często konieczność stosowania większych dawek w przeliczeniu na kilogram masy ciała [11]. Pacjenci z mukowiscydozą charakteryzują się zwiększoną sekrecją np. niektórych penicylin. Po doustnym podaniu metycyliny w pojedynczej dawce 15 mg/kg, zaobserwowano u chorych z CF redukcję AUC (ang. *area under the curve*; pole powierzchni pod krzywą  $c=f(t)$  o 25% w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Przyczyną zmniejszonej ekspozycji na lek było szybsze wydalanie antybiotyku z moczem. Dla osób z CF klirens wynosił średnio 425 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, natomiast u zdrowych 362 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nie stwierdzono natomiast różnicy w objętości dystrybucji, szybkości metabolizmu, ani też w klirensie kreatyniny między analizowanymi grupami. Badanie to potwierdziło wcześniejsze odkrycia, że zwiększona sekrecja penicylin wymaga zwiększenia dawek [26]. Nasiloną eliminacją leku w przebiegu mukowiscydozy może także wynikać ze zmienionej aktywności P-gp w nerkach, czym tłumaczy się zwiększony klirens nerkowy np. dikloksacyliny i trimetoprimu (substratów P-gp) [27]. Dla ibuprofenu, wykazano u chorych z CF niższe wartości  $C_{max}$  i AUC w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników. Pacjenci z CF wykazują znacznie szybszy klirens ibuprofenu. Sugeruje się, że nasilenie tego procesu związane jest z hiperfiltracją wynikającą z rozszerzenia

kłębuszków nerkowych będącego następstwem ciężkich powikłań choroby. Szybszą eliminację leku może powodować też zwiększona aktywność UDP- glukuroniltransferazy [28].

Zmiany farmakokinetyki leków u pacjentów z mukowiscydozą nie odnoszą się jednak do wszystkich leków. Dla wankomycyny, pomimo hydrofilnego charakteru, nie wykazano istotnych statystycznie zmian PK u chorych na mukowiscydozę w porównaniu do grupy kontrolnej [29]. Beringer i wsp. porównali natomiast biodostępność, objętość dystrybucji i klirens doustnie podanej azytromycyny u osób zdrowych i chorych z CF. Rezultaty tych badań wykazały, że  $C_{max}$  (stężenie maksymalne),  $T_{max}$  (czas uzyskania stężenia maksymalnego) i wartości AUC były podobne w obu grupach. Również różnice w wartości stałej szybkości wchłaniania ( $K_a$ ) i bezwzględnej biodostępności (F) nie okazały się istotne, w związku z czym sugeruje się, że sama choroba nie wpływa na absorpcję tego antybiotyku [15].

Także farmakokinetyka doustnie stosowanego gancyklowiru, wykorzystywanego w profilaktyce cytomegalii po przeszczepach płuc u pacjentów z CF, okazała się przewidywalna, niezależna od zmian narządowych towarzyszących chorobie [30]. W badaniu Stead i wsp. przeanalizowano natomiast farmakokinetykę powszechnie stosowanych steroidów antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu) u kobiet chorych na mukowiscydozę. Wyniki porównano z danymi uzyskanymi od zdrowych kobiet w podobnym wieku. Stwierdzono, że zarówno całkowity klirens etynyloestradiolu, jak i jego biodostępność są istotnie wyższe u pacjentek z mukowiscydożą w porównaniu ze zdrowymi kobietami. Te przeciwstawne zmiany ( $\uparrow$ Cl,  $\uparrow$ F) spowodowały, że wartości AUC substancji w obu porównywanych grupach były zbliżone. Również farmakokinetyka lewonorgestrelu nie różniła się w sposób istotny i nie wymagała korekty dawkowania środków antykoncepcyjnych (Tabela 3) [31].

Tabela 3. Porównanie wartości klirensu (Cl) i dostępności biologicznej (F) etynyloestradiolu u pacjentek z CF i zdrowych kobiet [31]

Parametr	Kobiety z CF	Kobiety zdrowe
Cl [l/ h / kg]	0,61	0,32
F [%]	76,9	47,3

Wielokierunkowe zmiany PK w organizmie osoby chorującej na mukowiscydozę utrudniają uproszczenie interpretacji losów leków w ustroju i stworzenie prostych reguł pozwalających przewidywać stężenie każdego leku. W celu poprawy skuteczności leczenia mukowiscydozy i jej powikłań warto jednak sugerować się wynikami badań farmakokinetycznych, które zostały przeprowadzone w tej grupie chorych dla wielu już leków. Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że u chorych na CF obserwuje się niedobór wzrostu i masy ciała, co może skłaniać do redukcji dawki. Jednak nasilona zmianami chorobowymi eliminacja wielu leków może przyczyniać się do uzyskiwania stężeń subterapeutycznych, co może prowadzić do nieskuteczności terapii oraz dalszych konsekwencji (np. generowania oporności bakterii na antybiotyki). Niewątpliwą korzyścią w trakcie leczenia jest możliwość oznaczenia stężenia leku we krwi, co ułatwia indywidualizację terapii.

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkiewicza  
w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

Tel.: (+4861) 8529057

E-mail: czechow73@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Olejniczak M, Emerich K, Wierchoła B, Adamowicz-Klepalska B. Mukowiscydoza – interdyscyplinarny problem medyczny i stomatologiczny – na podstawie piśmiennictwa. *Czas Stoma* 2005;9:635-43.
2. Sheppard M. The pathology of cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;4:344-56.
3. Gindzieński A, Zwierz K. Śluz i mucyna – problem biochemiczny i medyczny. *Post Biochem* 1991;37:146-53.
4. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1853-61.

5. Korzeniewska A, Sołowiec A, Stelmach P, Sobocińska A, Stelmach I. Steżenia eozynofilowego białka kationowego w surowicy i płwocinie a stan kliniczny chorych na mukowiscydozę. *Pneumonol Alergol Pol* 2006;1:372-6.
6. Milanowski A, Pogorzelski A, Orlik T, Piotrowski R, Walkowiak J, Skorupa W i wsp. *Zasady rozpoznania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy. Wydanie II. Warszawa 2002.*
7. Popiel A. Mukowiscydoza wieku rozwojowego. *Przew Lek* 2001;6:95-102.
8. Spino M. Pharmacokinetics of Drugs in Cystic Fibrosis. *Clinical Reviews in Allergy* 1991;9:354-65.
9. Prandota J. Clinical pharmacology of antibiotics and other drugs in cystic fibrosis. *Drugs* 1988;35:542-78.
10. Rey E, Tréluyer M, Pons G., Rey E, Treluyer M, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:313-29.
11. Touw D. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci* 1998;20:149-60.
12. Lee CK, Boyle MP, Diener-West M, Brass-Ernst L, Noschese M, Zeitlin PL. Levofloxacin pharmacokinetics in adult cystic fibrosis. *Chest* 2007;131:796-802.
13. Montgomery M, Beringer P, Aminimanizami A. Population Pharmacokinetics and Use of Monte Carlo Simulation To Evaluate Currently Recommended Dosing Regimens of Ciprofloxacin in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3468-73.
14. Cooney GF, Fiel SB, Shaw LM, Cavarocchi NC. Cyclosporine bioavailability in heart-lung transplant candidates with cystic fibrosis. *Transplantation* 1990;49:821-3.
15. Beringer P, Huynh KM, Kriengkauykiat J, Bi L, Hoem N, Louie S, et al. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5013-7.
16. Groot R, Smith A. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis, Differences and clinical significance. *Pharmacokinet Clin* 1987;13:228-53.
17. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, et al. Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics. *Arch Pediatr* 2000;7:519-28.
18. Prayle A, Watson A, Fortnum H, Smyth A. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax* 2010;65:654-8.
19. Bosso JA, Flume PA, Gray SL. Linezolid pharmacokinetics in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:281-4.
20. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, Urbanczyk B, Murphey DK, Salvatore CM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:148-54.
21. Mimeault J, Vallée F, Seelmann R, Sörgel F, Ruel M, LeBel M. Altered disposition of fleroxacin in patients with cystic fibrosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:618-28.
22. Hutabarat RM, Unadkat JD, Sahajwalla C, McNamara S, Ramsey B, Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. I. Sulfamethoxazole and trimethoprim. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:402-9.
23. Kearns GL, Crom WR, Karlson KH Jr, Mallory GB Jr, Evans WE. Hepatic drug clearance in patients with mild cystic fibrosis. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:529-40.
24. Kearns GL. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann Pharmacother* 1993;27:74-9.
25. Hutabarat RM, Unadkat JD, Kushmerick P, Aitken ML, Slattery JT, Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. III. Acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:695-701.
26. Yaffe J, Gerbracht L, Mosovich L, Mattar E. Pharmacokinetics of methicillin in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1977;135:234-56.
27. Susanto M, Benet LZ. Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? *Pharm Res* 2002;19:457-62.
28. Konstan MW, Hoppel CL, Chai BL, Davis PB. Ibuprofen in children with cystic fibrosis: pharmacokinetics and adverse effects. *J Pediatr* 1991;118:956-64.
29. Pleasants RA, Michalets EL, Williams DM, Samuelson WM, Rehm JR, Knowles MR. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:186-90.
30. Shannon R, Christiansen A, Pharm D, Broniscer A, Panetta C, Stewart C. Pharmacokinetics of Erlotinib for the treatment of high-grade glioma in a pediatric patient with cystic fibrosis. *Pharmacother* 2009;29:85-6.
31. Stead J, Grimmer S, Rogers M, Back D, Orme J, Hodson M, et al. Pharmacokinetics of contraceptive steroids in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1987;41:59-64.