

Zastosowanie dożylnych form ciprofloksacyny w urologii *Therapeutic use of intravenous ciprofloxacin in urology*

Roland Dadej¹, Agata Jędrzejczak-Dadej²

¹ Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

² Apteka „Przy Grobli” - Poznań

Streszczenie

Ciprofloksacyna jako lek zaliczany do drugiej generacji fluorowanych chinolonów charakteryzuje się szerokim spektrum działania bakteriobójczego i wysoką skutecznością wobec większości uropatogenów. Podawana dożylnie może stanowić skuteczną alternatywę wobec dotychczas stosowanych terapii łączonych (np. antybiotyki beta-laktamowe i aminoglikozydy) w przypadku ciężkich i /lub zagrażających życiu zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na ten antybiotyk. Korzyścią dla formy dożylniej pozostaje fakt szybszego osiągnięcia stężeń terapeutycznych oraz możliwości użycia znacznie niższych dawek leku – co w konsekwencji zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy tym samym poziomie koncentracji leku we krwi i tkankach. Wobec wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników, warto rozważyć ich stosowanie w codziennej praktyce klinicznej. (*Farm Współ 2008; 1: 54-56*)

Słowa kluczowe: urologia, układ moczowy, zakażenia, antybiotyki, fluorochinolon, ciprofloksacyna, dożylna, i.v.

Summary

Ciprofloxacin is a broad-spectrum antibiotic that is active and highly effective against most uropathogenes. Intravenous form in monotherapy is considered as valuable alternative treatment to standard antibiotic therapy (combination of beta-lactam and aminoglycoside) in severe and life-threatening infections caused by susceptible bacterial strains. The advantage of intravenous administration is lower dosage in comparison to oral form with the same tissue concentration, and shorter time to achieve therapeutic concentration in the target site. It is reasonable to consider the usage of the generics that are new in the market in Poland towards their efficacy and cost-effectiveness. (*Farm Współ 2008; 1: 54-56*)

Keywords: urology, urinary tracts, infections, antibiotics, fluoroquinolone, ciprofloxacin, intravenous, i.v.

Wstęp

Lata osiemdziesiąte dwudziestego wieku przyniosły wiele odkryć w zakresie terapii zakażeń układu moczowego. Do leczenia wprowadzono fluorowane chinolony, które działają przeciwko wszelkim uropatogenom, z włączeniem pałeczki ropy błękitnej i *Staphylococcus saprophyticus*. Osiągając wysokie stężenia w tkankach umożliwiają skuteczne leczenie zarówno w prostych jak i powikłanych zakażeniach

dolnych i górnych dróg moczowych, a także objawów uogólnionego zakażenia. Fluorowane chinolony są antybiotykami o działaniu bakteriobójczym, oddziałują na replikację DNA komórki bakteryjnej poprzez hamowanie gyrazy DNA. Ciprofloksacynę zalicza się do leków drugiej generacji (wraz z pefloksacyną, norfloksacyną, ofloksacyną, enoksacyną i lewofloksacyną). Powszechność użycia ogranicza niestety zakres stosowania leku. Powstają szczepy odporne, wówczas wymagana jest bardziej agresywna terapia przeciw-

bakteryjna. Zwykle w leczeniu stosuje się formy doustne. Z uwagi na koszty leczenia, małą popularność postaci dożylnych, łatwy dostęp do innych antybiotyków podawanych parenteralnie czy wreszcie zwyczajowe schematy postępowania ograniczają stosowanie ciprofloksacyny we wlewach dożylnych w Polsce.

Charakterystyka leku

Dożylnie podawane formy ciprofloksacyny wskazane są w przypadku ciężkich i /lub zagrażających życiu zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na ten antybiotyk. Należy wziąć pod uwagę konkretne wskazania do użycia leku, zwłaszcza, gdy przyjęcie doustnej substancji jest niemożliwe lub nieskuteczne. Wśród nich do najczęstszych należą:

- powikłane zakażenia dróg moczowych
- zakażenia dolnych dróg oddechowych w tym zapalenie płuc powodowane przez tlenowe bakterie Gram-ujemne
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- zapalenie kości i szpiku

W przypadku mieszanych zakażeń z udziałem bakterii beztlenowych, ciprofloksacyna zawsze powinna być stosowana jednocześnie z innymi antybiotykami oddziałującymi na bakterie beztlenowe.

Droga i sposób administracji leku zależy od producenta. Dostępne są zarówno gotowe do podania roztwory leku, jak i fiołki wymagające uprzedniego rozcieńczenia. Każdorazowo należy zapoznać się z informacją dotyczącą konkretnego preparatu i postępować zgodnie z wytycznymi. Czas trwania leczenia zależy od ciężkości zakażenia, odpowiedzi klinicznej na stosowaną terapię oraz czynnika wywołującego infekcję. Zwykle podaje się ciprofloksacynę co najmniej przez trzy dni od ustąpienia objawów choroby. Dawka dobową to zazwyczaj 200 do 400 mg ciprofloksacyny dwa razy na dobę. W przypadku bardzo poważnych, stanowiących zagrożenie życia lub nawrotowych zakażeń, dawkowanie może być zwiększone do 400 mg trzy razy na dobę. Maksymalna dawka dobową - 1200 mg.

Istnieje wiele stanów w których standardowe schematy wymagają zmian.

- Zaburzenie czynności nerek:
 - U chorych z klirens kreatyniny w zakresie 31–60 ml/minutę/1,73 m² lub stężeniem kreatyniny w surowicy w granicach 124–174 μmol/l, maksymalna dożylna dawka dobową wynosi 800 mg.

- Jeśli klirens kreatyniny jest równy lub mniejszy 30 ml/minutę/1,73 m² lub stężenie kreatyniny w surowicy równe lub większe niż 175 μmol/l, maksymalna dożylna dawka dobową wynosi 400 mg.
- Zaburzenia czynności nerek i wątroby oraz poważne zaburzenia metaboliczne:
 - dawkę dostosować należy w oparciu o wyniki monitorowanego stężenia leku w surowicy krwi.
- Osoby w wieku podeszłym:
 - u osób w podeszłym wieku zalecane jest stosowanie dawek ustalonych na podstawie klirensu kreatyniny i ciężkości choroby – u tych chorych poziom stężeń ciprofloksacyny zwykle jest podwyższony.

Przeciwwskazania obejmują:

- przypadki nadwrażliwości na ciprofloksacynę i/lub terapeutów z grupy chinolonów lub jakkolwiek z substancji zawartych w podawanym leku.
 - dzieci w wieku poniżej 5 lat (za wyjątkiem leczenia ostrego zapalenia płuc w przebiegu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 5 do 17 lat)
 - ciążę i okres laktacji
 - zmiany zapalne ścięgien spowodowane podaniem fluorochinolonów w wywiadzie, (zakres przeciwwskazań nie odbiega od przeciwwskazań dla terapii doustnej chinolonami)
- Przed zastosowaniem leku w jakiegokolwiek postaci należy zapoznać się z możliwością wystąpienia innych zaburzeń, np.: krystalurii przy przedawkowaniu ciprofloksacyny. Szczegółowe omówienie wszystkich możliwości wykracza poza zakres niniejszej publikacji.

Omówienie

Ciprofloksacyna w postaci iniekcji dożylnych nie jest powszechnie stosowana w Polsce. Z uwagi na łatwą dostępność innych antybiotyków nie bywa zwykle lekiem pierwszego rzutu, co więcej często jest pomijana z uwagi na niewielką dostępność w aptekach szpitalnych. Lek podawany jest bowiem zazwyczaj w placówkach leczenia zamkniętego. Zważywszy na szerokie spektrum działania stanowić może korzystną alternatywę dla terapii skojarzonej.

Warto przytoczyć wyniki badań. Wykazano, iż w przypadku zakażeń wymagających intensywnej antybiotykoterapii dożylnych (masywne zakażenia dróg

oddechowych, sepsa – uogólnione objawy zakażenia, zakażenia skóry i tkanki podskórnej), skuteczność monoterapii ciprofloksacyną wyniosła 83% w porównaniu do 67% w przypadku wykorzystania standardowych metod (monoterapia beta-laktamem) i 81% dla ciprofloksacyny w porównaniu do 70% skuteczności terapii skojarzonej (beta-laktamy i aminoglikozydy) [Krumpe i wsp.].

Także profile farmakokinetyczne ciprofloksacyny podawanej doustnie i dożylnie wykazują równowagę w zakresie czasu półtrwania, koncentracji i wydalania. Korzyścią dla formy dożylnej pozostaje fakt możliwości użycia znacznie niższych dawek leku – co w konsekwencji zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy tym samym poziomie stężenia leku we krwi i tkankach. I tak pod kątem czasu półtrwania leku dawka 400 mg podana dożylnie stanowi ekwiwalent dawki 500 mg przyjętych doustnie, zaś pod względem stężenia w surowicy dawka 400 mg i.v jest równoważna dawce 750 mg p.o. [Lettieri i wsp.], [Brunner i wsp.].

Jednakże należy pamiętać, by ciprofloksacynę stosować z umiarem i według wskazań. Badania prowadzone wielośrodkowo dowiodły, iż łatwe dysponowanie lekiem sprzyja wzrostowi kosztów leczenia. Po przeszkoleniu i wprowadzeniu odpowiednich schematów przez 2 lata obniżono nadmierne zużycie leku o 34%, co pozwoliło na zaoszczędzenie sumy ponad 36 tysięcy funtów [Weller].

W Polsce dostępne są trzy preparaty ciprofloksacyny do podawania parenteralnego

1. Proxacin (Polfa – Warszawa, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)
 - a. 100 mg/10ml – 1% koncentrat do sporządzania infuzji
 - b. 200 mg/20ml – 1% koncentrat do sporządzania infuzji

2. Ciprofloxacin Kabi (Fresenius Kabi Deutschland GmbH)
 - a. 100 mg/50 ml roztwór do infuzji
 - b. 200 mg/100 ml roztwór do infuzji
 - c. 400 mg/200 ml roztwór do infuzji
3. Ciprinol (Krka – Polska Sp. z o.o.)
 - a. 100 mg/10 ml, amp.
 - b. 100 mg/50ml (2mg/ml) viol.

Jedynie ciprofloksacyna firmy Fresenius Kabi nie wymaga uprzedniego rozcieńczenia. Jednakże preparat Ciprofloxacin Kabi zawiera 15,1 mmol (347 mg) sodu w 100 ml roztworu. Należy wziąć to pod uwagę podczas podawania leku chorym pozostającym na diecie z ograniczoną podażą sodu.

Pozostałe preparaty też nie są pozbawione zalet. Ciprofloksacynę dożylnie podaje się głównie (praktycznie zawsze) w lecznictwie szpitalnym. Personel pielęgniarski jest odpowiednio przeszkolony i przygotowany w zakresie iniekcji dożylnych, zatem przy zachowaniu odpowiednich standardów, ryzyko związane z przygotowaniem leku jest minimalne. Zważywszy, iż w obecnym czasie Służba Zdrowia boryka się z ogromnymi problemami finansowymi, zastosowanie leku, który co prawda wymaga większego nakładu sił na przygotowanie (rozpuszczenie substancji) ale okazuje się tańszym i równie skutecznym, wydaje się celowym. Tą alternatywą obecnie okazuje się Proxacin. Preparat Proxacin 1% jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji – przed podaniem należy go rozcieńczyć, stosując 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy, co w codziennej praktyce nie stanowi żadnego utrudnienia.

Adresy do korespondencji

Roland Dadej, FEBU

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

Os. Rzeczypospolitej ; 61-397 Poznań

Tel.: +48 501 516 005

Piśmiennictwo

1. Dadej R, Jędrzejczak-Dadej A. Rola Fluorochinolonów w leczeniu zakażeń układu moczowego u kobiet. *Geriatr Pol* 2007; (3)1: 55-62.
2. Krumpe PE, et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999 Mar; 43 Suppl A: 117-28.
3. Lettieri JT, et al. Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 May; 36(5): 993-6.
4. Weller TM. The successful introduction of a programme to reduce the use of i.v. ciprofloxacin in hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002 May; 49(5): 827-30.
5. Brunner M, et al. Target site concentrations of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Dec; 46(12): 3724-30.