

## OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Wpłynęło/Submitted: 07.04.2011 • Poprawiono: 07.07.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 14.07.2011

© Akademia Medycyny

**Analiza PK/PD ciprofloksacyny u pacjentki po częściowej nefrektomii - opis przypadku*****Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin in patient after partial nephrectomy - case report*****Edyta Szalek<sup>1</sup>, Wojciech Połom<sup>2</sup>, Agnieszka Kamińska<sup>1</sup>, Tomasz Grabowski<sup>3</sup>, Marcin Matuszewski<sup>2</sup>, Katarzyna Kopacz<sup>4</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>, Kazimierz Krajka<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu<sup>2</sup> Klinika Urologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku<sup>3</sup> Centrum Badań Farmakokinetycznych "FILAB", RAVIMED Sp. z o.o., ul. Polna 54, 05-119 Łajski<sup>4</sup> Klinika Położnictwa, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku**Streszczenie**

Ciprofloksacyna jest fluorochinolonem, który charakteryzuje się szerokim zakresem działania przeciwbakteryjnego, dobrą penetracją tkankową oraz korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi. Skuteczność leczenia ciprofloksacyną determinują parametry  $C_{max}/MIC$  ( $> 10$ ) oraz  $AUC/MIC \geq 125$ . Stosowanie niskich dawek ciprofloksacyny, jak 200 mg/24 h, niesie obawę osiągnięcia stężeń subterapeutycznych nawet u pacjentów z niewydolnością nerek i w konsekwencji generowania oporności. Celowe zatem wydaje się prowadzenie terapii monitorowanej w niektórych grupach pacjentów, np. po nefrektomii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 313-318.*

*Słowa kluczowe: ciprofloksacyna, terapia monitorowana, zabieg oszczędzający miąższ nerki*

**Abstract**

Ciprofloxacin is a fluoroquinolone which characterizes with a wide range of antibacterial activity, excellent tissue penetration and good pharmacokinetic parameters. In the case of ciprofloxacin, the killing of bacteria is determined by the pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters  $C_{max}/MIC$  ( $> 10$ ) and  $AUC/MIC \geq 125$ . The application of low doses of ciprofloxacin, such as 200 mg/24 h, is connected with the risk of subtherapeutic concentrations even in patients with renal failure and in consequence it generates bacterial resistance. Therefore, in certain groups of patients, e.g. those after nephrectomy, applying a monitored therapy seems to be needed. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 313-318.*

*Keywords: ciprofloxacin, therapeutic drug monitoring, nephron sparing surgery*

## Wstęp

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki [1], rozpoznawanym każdego roku na świecie u około 200 000 chorych [2]. Szczyt zachorowań na RCC występuje u osób w wieku 60-80 lat. Całkowita częstość występowania RCC wzrasta, co można częściowo przypisać doskonalszym badaniom obrazowym oraz częstszym przypadkowym rozpoznaniom nowotworu [3]. Aktualnie jedynym skutecznym sposobem leczenia raka nerki jest zabieg chirurgiczny. Standardowym postępowaniem jest nefrektomia radykalna metodą otwartą. Wycięcie całej nerki obniża klirens kreatyniny, a u młodszych chorych dodatkowo sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych i wpływa niekorzystnie na całkowite przeżycie. W przypadku guza o średnicy poniżej 4 cm lub nowotworu jednej nerki wykonuje się zabieg oszczędzający NSS (ang. *nephron sparing surgery*), czyli resekcję samej zmiany z pozostawieniem zdrowego mięszu nerki. Udowodniono, że NSS ma minimalny wpływ na przesączanie kłębkowe.

Przy stwierdzeniu zakażenia układu moczowego zalecaną metodą postępowania jest pobranie próbek moczu do badań laboratoryjnych i rozpoczęcie terapii empirycznej lekiem przeciwbakteryjnym. Czas leczenia jest determinowany tempem poprawy stanu klinicznego i eradykacji drobnoustroju (najczęściej 3-5 dni w lekkich postaciach, 7-10 dni – w ciężkich przypadkach). Brak poprawy klinicznej lub dodatni posiew po 2-3 dniach leczenia wiąże się najczęściej z dodatkowymi badaniami diagnostycznymi oraz ze zmianą leczenia przeciwbakteryjnego. Około 90% zakażeń układu moczowego jest powodowane przez *E. coli*. Antybiotykoterapia empiryczna obejmuje trimetoprim (także w połączeniu z sulfametoksazolem), ko-trimoksazol lub fluorowany chinolon (np. ciprofloksacyna). Alternatywna antybiotykoterapia obejmuje natomiast fosfomycynę, nitrofurantoinę, cefalosporynę I lub II generacji, penicylinę półsyntetyczną i inhibitory beta-laktamazy [4,5]. Niepodważalną pozycję w leczeniu zakażeń układu moczowego nadal zajmuje ciprofloksacyna, która posiada szerokie spektrum aktywności (obejmujące bakterie Gram ujemne i niektóre Gram dodatnie) [6]. Fluorochinolony wykazują efekt działania zależny od stężenia. Część autorów sugeruje, iż najlepszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym (PK/PD) określającym skuteczność przeciwbakteryjną tej grupy chemioterapeutyków jest

$C_{max}/MIC > 10$  (stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce  $C_{max}$  do minimalnego stężenia hamującego MIC). Wyniki badań z ostatnich lat sugerują jednak większą przydatność parametru AUC/MIC, który oznacza stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin do MIC (powyżej 40 dla bakterii Gram(+), a dla bakterii Gram(-) – w zakresie 100-125) [7-9].

## Cel pracy

Analiza parametrów PK/PD ciprofloksacyny po podaniu dożylnym w stanie stacjonarnym u pacjentki po zabiegu oszczędzającym nerkę.

## Opis przypadku

Pacjentka lat 54, przyjęta w październiku 2010 r. do Kliniki Urologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w celu leczenia operacyjnego, z wstępnym rozpoznaniem raka lewej nerki. Pierwotna zmiana znaleziona 5 lat przed radykalnym zabiegiem chirurgicznym. Pacjentka zgłaszała bóle lewej strony lędźwi, w obrazie USG wykryto torbiel prostą lewej nerki. Chora była leczona zachowawczo oraz zgłaszała się na badania kontrolne do Poradni Urologicznej raz na rok. Ostatnia kontrola (lipiec 2010) w obrazie USG zauważono podejrzaną zmianę. Chora otrzymała skierowanie na tomografię komputerową jamy brzusznej (TK). W obrazie TK (rycina 1) jamy brzusznej z 08.10.2010 r.: nieprawidłowy obszar tkankowy o wymiarach 43x59 mm w części przedniobocznej lewej nerki, wyrastający poza jej zarys. Zmiana ma charakter policykliczny, lito-torbielowaty, w dolnej części widoczna frakcja lita, nieregularna, wzmacniająca się po podaniu kontrastu. Tkanka tłuszczowa w otoczeniu przyciemniona. Zmianę uznano za prawdopodobny rozrost nowotworowy w torbieli lewej nerki. Prawa nerka z nadnerczem bez zmian. Chora w 2002 roku przeszła operację usunięcia macicy z powodu mięśniaków macicy. W 2006 r. zdiagnozowano wole guzkowate - wykonano zabieg częściowej resekcji tarczycy.

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Przeprowadzono zabieg częściowej nefrektomii cięciem lędźwiowym z dostępu zewnątrzotrzewnowego. Zmianę usunięto przy zaciśniętej szypule naczyniowej z chwilowym niedokrwieniem nerki. Ubytek mięszu nerki zeszyto szwami materacowymi, używając dodatkowo jako materiału uciskowego tłuszczu

Tabela 1. Charakterystyka pacjenta  
Table 1. The patient's characteristics

|   |   |
|---|---|
| Wiek [lata]   | 54  |
| Masa ciała [kg]<br>BMI [kg/m <sup>2</sup> ]   | 66<br>24,5  |
| Stężenie kreatyniny we krwi przed zabiegiem [mg/dl]<br>Stężenie kreatyniny we krwi po zabiegu [mg/dl] | 0,82<br>0,9   |
| Klirens kreatyniny* przed zabiegiem [ml/min]<br>Klirens kreatyniny* po zabiegu [ml/min]               | 84,4<br>74,5  |
| Rozpoznanie<br>Rozpoznanie histopatologiczne  | <i>Carcinoma clarcellulare renis</i> G1 w skali Fuhrman'a [10]<br>pT1aNxMx  |
| Choroby współtowarzyszące   | nadciśnienie tętnicze, refluks żołądkowy, niedoczynność tarczycy, dyskopatia, usunięcie macicy z powodu mięśniaków macicy |
| Dodatkowe leki przyjmowane w leczeniu chorób współtowarzyszących                                      | bisoprolol 2,5 mg; levothyroxine 75mg; pantoprazol 20 mg  |
| Leki przyjmowane w trakcie hospitalizacji   | petydyny chlorowodorek 4x50 mg<br>dalteparyna sodowa 5000 tys. j.m.   |

\*klirens kreatyniny obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta [11]; pT1a - guz o średnicy < 4 cm; Nx - nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych; Mx - nie można ocenić przerzutów odległych.

z torebki tłuszczowej nerki. Odległość ogniska raka od linii cięcia mięszu nerki wynosiła 4 mm oraz 2 mm od linii odcięcia torebki tłuszczowej. Wielkość guza wynosiła: 2,5x2,8x3 cm. U chorej rozpoznano infekcję dróg moczowych (ból, pieczenie, bolesne parcie na pęcherz) na dzień przed zabiegiem nefrektomii i podano dożylnie ciprofloksacynę. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. Pacjentka w 11. dobie została wypisana do domu oraz otrzymała zalecenie przyjmować dalteparynę (5000 j.m./0,2 ml przez 2 miesiące) oraz kolejny termin konsultacji z urologiem. Charakterystykę pacjentki przedstawiono w tabeli 1.



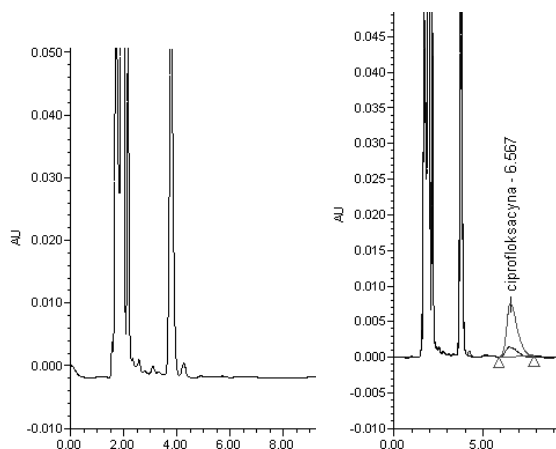
Rycina 1. Obraz TK pacjentki z guzem nerki po podaniu kontrastu w przekroju poprzecznym  
Figure 1. The CT image of the patient with renal tumour after administration of contrast medium in cross section

## Analiza PK/PD

Z materiału biologicznego (mocz) pacjentki wyizolowano *E. coli*. Oznaczona wartość MIC<sub>90</sub> (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*) wynosiła 0,47. Chorej podano ciprofloksacynę w dawce 200 mg/24 h (*Cipronex*<sup>®</sup>, Polpharma, Polska). W celu oznaczenia stężenia ciprofloksacyny pobierano krew (2ml) z żyły łokciowej w stanie stacjonarnym (w czwartej dobie po zabiegu), aby wyznaczyć stężenie maksymalne C<sup>ss</sup><sub>max</sub> (0,5 h od zakończenia półgodzinnego wlewu dożylnego piątej dawki ciprofloksacyny) i stężenie minimalne C<sup>ss</sup><sub>min</sub> (tuż przed podaniem szóstej dawki ciprofloksacyny). Stan stacjonarny jest osiągnięty po ok. 5 t<sub>0,5</sub>. Okres półtrwania w fazie eliminacji ciprofloksacyny u zdrowych ochotników wynosi ok. 3,4 h [12], u chorych w stanach krytycznych – 3,7 h [13], stąd zmierzone stężenia odpowiadają stanowi stacjonarnemu. Pobraną krew odwirowywano (8 min, 4000 obr./min) w temp. +4 °C, oddzielano osocze i przenoszono je do polipropylenowych probówek eppendorf'a. Próbkę zamrażano i przechowywano w temp. -20 °C do momentu analizy.

Oznaczenie stężenia ciprofloksacyny w surowicy krwi wykonano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją UV, która stanowiła adaptację metody Maya M. i wsp. [14]. Parametry rozdziału chromatograficznego: kolumna XTerra<sup>®</sup> RP 18 3,5 μm 4,6x150 mm (Waters), faza ruchoma: kwas octowy (5%) – metanol – acetonitryl (90 : 5 : 5), szybkość przepływu fazy ruchomej 1 ml/min, długość

fali detektora UV 280 nm. Wartość współczynnika zmienności (CV%) dla prób kontrolnych (QC) ciprofloksacyny wynosiła od 4,5 do 7,8%. Przykładowy chromatogram od analizowanej pacjentki przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Przykładowy chromatogram próbki osocza pacjentki K. E.; a – osocze zerowe; b – osocze  $C_{\max}^{SS} = 1,514$  mg/L (szara linia),  $C_{\min}^{SS} = 0,313$  mg/L (czarna linia)

Figure 2. An example chromatogram of patient's plasma sample; a - zero plasma; b - plasma  $C_{\min}^{SS} = 0,313$  mg/L (black line),  $C_{\max}^{SS} = 1.514$  mg/L (gray line)

Obliczenia parametrów farmakokinetycznych zostały wykonane w oparciu o model niekompartamentowy oraz analizę momentów statystycznych przy użyciu programu WinNonlin® Professional Version 5.3; Pharsight® Corp., USA (Tabela 3). Na podstawie oznaczonych stężeń ciprofloksacyny obliczono parametry farmakokinetyczne:  $V_d$  – objętość dystrybucji,  $t_{0,5}$  – okres półtrwania w fazie eliminacji,  $Cl_{\text{cipro}}$  – klirens ciprofloksacyny,  $AUC_{\text{last}}$  (ang. *Area Under the Curve*) – pole powierzchni pod krzywą  $c = f(t)$  w jednym przedziale dawkowania  $\tau = 24$ h,  $AUC_{\text{inf}}$  - pole powierzchni pod krzywą  $c = f(t)$  ekstrapolowane do nieskończoności,  $AUMC$  (ang. *Area Under the first Moment Curve*) – pole pod pierwszym momentem krzywej  $t \times c = g(t)$ ,  $MRT$  (ang. *Mean Residence Time*) – średni czas przebywania leku w organizmie. Wartość ekstrapolowanego stężenia maksymalnego ( $C_{\max \text{extrap}}^{SS}$ ) obliczono z poniższego wzoru:

$$C_{\max \text{extrap}}^{SS} = C_{\max \text{meas}}^{SS} \cdot e^{K_e \cdot t_{\max \text{meas}}}$$

$C_{\max \text{meas}}^{SS}$  - zmierzone stężenie maksymalne [mg/L]

$K_e$  – stała szybkości eliminacji [ $h^{-1}$ ]

$t_{\max \text{meas}}$  - czas pomiaru stężenia maksymalnego od zakończenia wlewu (0,5 h)

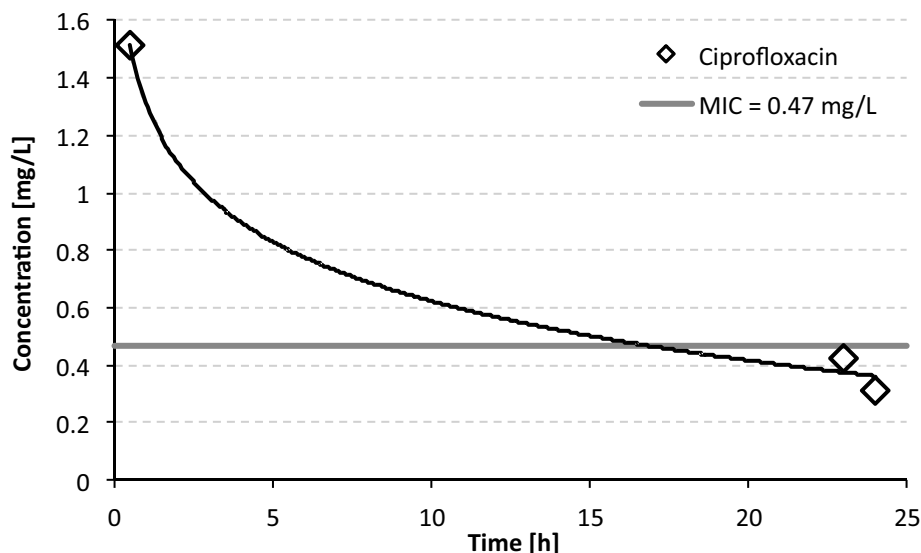
Tabela 2. Wartości parametrów PK/PD ciprofloksacyny po podaniu dożylnym 200 mg/24 h u analizowanej pacjentki po zabiegu NSS

Table 2. The values of pharmacokinetic parameters (PK) of ciprofloxacin after an intravenous administration of 200 mg/24 h to the analysed patient after nephrectomy

| parametry PK/PD  | wartość |
|--|---------|
| $C_{\max \text{meas}}^{SS} = C_{0,5 \text{h}}^{SS}$ [mg/L] | 1,514   |
| $C_{\max \text{extrap}}^{SS}$ [mg/L]                       | 1,764   |
| $C_{23 \text{h}}^{SS}$ [mg/L]                              | 0,425   |
| $C_{\min \text{meas}}^{SS} = C_{24 \text{h}}^{SS}$ [mg/L]  | 0,313   |
| $K_e$ [ $h^{-1}$ ]   | 0,062   |
| $t_{0,5}$ [h]  | 11,1    |
| $AUC_{\text{last}}$ [mg·h/L]                               | 23,0    |
| $AUC_{\text{inf}}$ [mg·h/L]                                | 28,0    |
| $AUMC_{\text{last}}$ [mg·h <sup>2</sup> /L]                | 127,5   |
| $V_d$ [L]  | 130,0   |
| $V_d/\text{kg}$ [L/kg]                                     | 1,97    |
| $Cl_{\text{cipro}}$ [L/h]                                  | 7,98    |
| $MRT$ [h]  | 11,9    |
| $C_{\max \text{meas}}^{SS} / MIC$                          | 3,22    |
| $C_{\max \text{extrap}}^{SS} / MIC$                        | 3,75    |
| $AUC_{\text{last}} / MIC$                                  | 48,93   |

## Omówienie

Wyniki wielu prac stwierdzają, że farmakokinetykę ciprofloksacyny dobrze opisuje model dwukompartamentowy [15-17], jednak ze względu na ograniczone możliwości pobierania wielu próbek krwi u hospitalizowanych chorych (choćby ze względów etycznych) Autorzy ograniczyli pobieranie próbek do tej części krzywej, w której faza dystrybucji jest już praktycznie zakończona. Dużym uproszczeniem jest również wyznaczanie  $C_{\max}$  0,5 h po zakończeniu wlewu dożylnego. Niemniej w warunkach szpitalnych w celu wypracowania rutynowej, nieskomplikowanej procedury dla terapii monitorowanej (ang. *therapeutic drug monitoring* - TDM) konieczne jest przyjęcie pewnego uproszczenia przy wyznaczaniu parametrów PK



Rycina 3. Zmiany stężenia ciprofloksacyny w czasie  $c = f(t)$  u analizowanego pacjenta  
 Figure 3. Plasma concentration-time profile for ciprofloxacin in the analysed patient

[17]. U analizowanej pacjentki po dożylnym podaniu ciprofloksacyny stwierdzono dłuższy  $t_{0,5}$  leku w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników (11,1 h vs. 3,4 h) [12], co wynika ze zmniejszonej eliminacji. Stała szybkości eliminacji leku u pacjentki wynosi zaledwie  $0,062 \text{ h}^{-1}$  (u młodych i geriatrycznych pacjentów wynosi odpowiednio  $0,17 \text{ h}^{-1}$  i  $0,10 \text{ h}^{-1}$ ), a klirens  $7,98 \text{ L/h}$  (vs.  $15 \text{ L/h}$  - młodszy pacjenci) [6]. Eliminacja leku po zabiegu nefrektomii częściowej, pomimo nieznacznie obniżonego klirensu kreatyniny ( $74,5 \text{ mL/min}$ ), jest istotnie zwolniona. Objętość dystrybucji ciprofloksacyny u pacjentki ( $1,97 \text{ L/kg}$ ) jest zredukowana zarówno w porównaniu do pacjentów młodszych ( $3,7 \text{ L/kg}$ ), jak i starszych ( $2,5 \text{ L/kg}$ ) [6].

Skuteczność przeciwbakteryjna fluorochinolonów zależy od stężenia antybiotyku w surowicy krwi oraz od ilorazu wielkości pola pod krzywą  $c = f(t)$  do wartości MIC. Działanie przeciwbakteryjne fluorochinolonów zależne jest od maksymalnego stężenia uzyskiwanego w otoczeniu bakterii. Stężenie to powinno przekraczać MIC co najmniej kilkakrotnie, a wg wielu autorów optymalna skuteczność terapeutyczną i jednocześnie zapobieganie szerzeniu się oporności bakterii zapewniają stężenia przekraczające MIC 10-krotnie [7-9]. Niskie wartości parametrów PK/PD ciprofloksacyny ( $C_{\max}/\text{MIC} < 10$  oraz  $\text{AUC}/\text{MIC} < 100$ ) wzglę-

dem wyizolowanego G(-) patogenu świadczą o zbyt niskich stężeniach chemioterapeutyku. *E. coli* należy do częstych uropatogenów, których oporność względem fluorochinolonów stanowi narastający problem w terapii przeciwbakteryjnej [18, 19]. Monitorowanie zatem powyższych wskaźników daje możliwość wczesnej oceny skuteczności prowadzonego leczenia oraz wskazuje na potrzebę weryfikacji ustalonych schematów dawkowania. Navarro i wsp. wykazuje, iż w przypadku zakażeń dróg moczowych zastosowanie porannej dawki  $500 \text{ mg}/24 \text{ h}$  jest bardziej efektywne niż  $250 \text{ mg}/12 \text{ h}$  [6]. Dawka  $200 \text{ mg}/24 \text{ h}$ , przy wyższej wartości MIC patogenu (szczególnie bakterii G(-), może prowadzić do osiągnięcia stężeń subterapeutycznych, co w konsekwencji generować będzie oporność bakterii.

Adres do korespondencji

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
 Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
 ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 852 90 57

✉ czechow73@wp.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistic, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E i wsp. Cancer statistics, 2006. *CA J Clin* 2006;56:106-130.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii, Instytut Onkologii, Warszawa 2008.
4. Hryniewicz W, Meszaros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: PZWL; 2002.
5. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, et al. [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A*. 2011 Feb;50:153-69.
6. Sánchez Navarro MD, Sayalero Marinero ML, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h for urinary infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:67-72.
7. Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:479-90.
8. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:349-53.
9. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *J Antimicrob Agents* 2008;32:294-301.
10. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
12. Hassan Y, Alfady SO, Azmin MN, Peh KK, Tan TF, Noorizan AA, Ismail O. Bioequivalence evaluation of two different formulations of ciprofloxacin tablets in healthy volunteers. *Singapore Med J* 2007;48:819-23.
13. Conil JM, Georges B, de Lussy A, Khachman D, Seguin T, Ruiz S, et al. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:505-10.
14. Maya MT, Goncalves NJ, Silva NB, Morais JA. Simple high-performance liquid chromatographic assay for the determination of ciprofloxacin in human plasma with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;755:305-9.
15. Montgomery MJ, Beringer PM, Aminimanizani A, Louie SG, Shapiro BJ, Jelliffe R, et al. 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.
16. Odoul F, Le Guellec C, Giraut C, de Gialluly C, Marchand S, Paintaud G, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in young cystic fibrosis patients after repeated oral doses. *Therapie* 2001;56:519-24.
17. Forrest A, Ballou CH, Nix DE, Birmingham MC, Schentag JJ. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1065-72.
18. Aguiar JM, Chacon J, Canton R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:349-50.
19. Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:520-4.