

CIPROFLOKSACIN i EPILEPSIJA

CIPROFLOXACINE AND EPILEPSY

Poštovani gospodine uredniče,

Upotreba većine antibiotika procijenjena je sigurnom za središnji živčani sustav (SZS) i njegove funkcije. Kemijske i farmakokinetičke posebnosti tih preparata, međutim, mogu izazvati nuspojave u bolesnika s predisponiranim čimbenicima.¹ Upozoravamo na takvu mogućnost prikazom bolesnika kojeg smo nedavno promatrali.

Službenik, star 54 godine, boravio je zbog lijevostrane hemipareze, posljedica reverzibilnog ishemijskog neurološkog ispada u jednom neurološkom odjelu tijekom svibnja 2003. Bolesnik, hipertoničar, pokazivao je u magnetskoj rezonanciji (MR) mozga sitno infarktno područje u desnomo parijetalnom režnju. Laboratorijske analize upućivale su na netoleranciju glukoze (glukoza u krvi opetovano između 5,9 i 6,7 mmol/l). Tijek bolesti bio je potpuno regresivan. Pri otpustu bolesniku je preporučen aspirin (100 mg) i atenolol (25 mg), jedanput na dan.

U siječnju 2007. godine bolesniku, inače sklonom upalama mokraćnih putova, bio je propisan ciprofloksacin

(CPFX) (500 mg) tablete, 2 puta na dan. Kultura urina pokazivala je prisutnost mikrobne flore osjetljive na taj antibiotik. Ujutro trećega dana uzimanja antibiotika bolesnik je dobio parcijalni epileptički somatomotorni napadaj sa sekundarnom generalizacijom. Terapija CPFX-om u istim dozama bila je nastavljena još pet dana, tijekom kojih je bolesnik imao svakodnevne (3 do 4 puta) čisto parcijalne, ili rjeđe, sekundarno generalizirane epileptičke napadaje. Žalio se na glavobolju, mučninu i povraćanje. Obiteljski liječnik, tumačeći epilepsiju kao posljedicu cerebrovaskularne bolesti, propisao je Primidon (100 mg) 2 puta na dan, uz Apaurin (5 mg), jedanput na dan prije spavanja. Šestoga dana nakon izbijanja epilepsije traženo je mišljenje neurologa, koji je preporučio prekid terapije CPFX-om. Prestanak napadaja epilepsije uslijedio je 36 sati nakon prekida antimikrobnog lijeka. Do današnjeg dana bolesnik je bez epileptičkih napadaja, uzima Apaurin (5 mg), jedanput na dan prije spavanja.

U Hrvatskoj, uz Ciprofloksacin (Ciprinol »Krka« tablete à 500 mg; Ciprobay »Bayer Pharma« tablete à 500 mg; Cipro-

med »Pliva« tablete à 500 mg), fluorokinolon (FK) druge generacije, odobrena su još dva fluorokinolonska antibiotika – norfloksacin i pefloksacin.² Ti se antibiotici primjenjuju u raznim medicinskim uvjetima zbog svojega širokog spektra djelovanja i odsutnosti križane rezistencije s drugim nekino-lonskim antimikrobnim lijekovima.³

Apsorpcija CPFX-a u čovjeka, pri oralnoj primjeni, zbiva se ponajprije kroz duodenum i jejunum. CPFX se odlikuje brzom distribucijom u tkiva i dobrom penetracijom u SŽS. Proteini plazme vežu 20–22% koncentracije CPFX-a, a antibiotik se eliminira iz organizma ponajprije putem bubrega (oko 44,7% koncentracije), bilo glomerularnom filtracijom, bilo dodatnom tubularnom sekrecijom. Prosječan život CPFX-a duži je u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom.^{4,5}

Nuspojave CPFX-a događaju se u 5% do 10% slučajeva; slične su onima u ostalih FK; općenito su umjerene i reverzibilne prekidom terapije. One obuhvaćaju živčani, probavni (3,4%) i urinarni sustav, kožu (0,7%), zglobovi aparat.⁶ Opisani su poremećaji jetrenih funkcija²¹ i ozbiljne reakcije preosjetljivosti – fatalni hipersenzitivni vaskulitis.⁶

Neurotoksične nuspojave (0,4–4,4%) ponajprije su blage – tremor, vrtoglavica, tinitus, glavobolja, poglavito migrena i nemir. Opisani su i smetnje vida, ataksija, periferna polineuropatija, poremećaji sna, konfuzija, psihoze akutnog organskog tipa, netolerancija alkohola, katatonija, depresivne i manične slike, »okulogirne krize«, mioklonus, koreja, diskinezije. Akutni ozbiljni živčani ispadi (hemipareza, oštećenje kranijalnih živaca), aseptičke meningealne reakcije spadaju među teške, vrlo rijetke, srećom brzo povratne nuspojave.^{6,7} MacLeod opisuje osobito složenu neurotoksičku nuspojavu pri 800 mg CPFX-a na dan u bolesnice s anurijom. Bila je dekortikirana, s devijacijom pogleda udesno, pozitivnim znakom Babinskog lijevo; desnostranom hemianopsijom; bezvoljnim pokretima lica i jezika; automatiziranim desne ruke, eholalijom i ehopraksijom. Prekidom antibiotika neurološki se nalaz normalizirao za nekoliko sati. Bolesnica je ostala amnestična za neke događaje tijekom uzimanja CPFX-a.⁸

Literatura bilježi niz prikaza epilepsija pri primjeni CPFX-a u humano medicini.^{6,7,9–12} U Velikoj Britaniji na 11.477 bolesnika samo je dvoje imalo konvulzije vezane uz CPFX.¹³ Drugo istraživanje provedeno u toj zemlji od 1991. do 1996. otkrilo je, međutim, 26 iatrogenih slučajeva epilepsija izazvanih CPFX-om.¹⁴ Slavich i sur. registriraju samo dva slučaja epilepsije od 8861 bolesnika koji je primio taj antibiotik.¹⁰ U 20 pedijatrijskih bolesnika koji su zbog sepse primali 20 mg/kg CPFX-a na dan (10 mg/kg propisan intravenski tijekom 12 sati), jedan je bolesnik s kontroliranom epilepsijom imao još jedan napadaj, dok je drugi bolesnik dobio epilepsiju. Maksimalna koncentracija CPFX-a u tim je bolesnicima bila veća od prosječne.¹⁵ Orr i sur. prikazuju slučaj epilepsije izazvane ukapanjem otopine CPFX-a u uho.¹⁶

Epileptički napadaji u terapiji CPFX-om obično se javljaju prvoga do sedmoga dana nakon početka terapijskog postupka; sniženjem doza ili prekidom terapije spontano nestaju u roku od 24 sata do 48 sati.^{7,13} Trajanje konvulzivnog sindroma izazvanog elektrošokom u bolesnice, slučaj poslije-porođajne depresije, bilo je znatno duže u drugoj primjeni elektrošoka danog trećeg dana uzimanja CPFX, 1 g na dan, zbog urinarne infekcije: 150 umjesto 35 sekundi, koliko je iznosilo vrijeme konvulzije pri prvoj primjeni.¹⁷ Elektroen-

cefalogram 12 zdravih dobrovoljaca kojima je dan CPFX (300 mg) intravenski ostao je uredan.¹⁸

Prisutnost predisponirajućih čimbenika u bolesnika podupire nastup epilepsije. Ti su čimbenici: uznapredovala dob, arterioskleroza, prijašnje ili skrivene živčane bolesti (tumori mozga, stanja hipoksije, cerebrovaskularna bolest, meningitis, moždani apsces, ozljede mozga), metabolički poremećaji (jetrena i bubrežna insuficijencija), alergija na lijek.^{7,19,20} Uloga starenja nije jasno identificirana: opadanje eliminacije lijeka kroz bubrege, poremećaji metabolizma i distribucije lijeka, veća propusnost krvno-moždane barijere?

Epileptički napadaji mogu biti posljedica i predoziranja i istodobnog uzimanja interaktivnih lijekova, među kojima prednjače nesteroidni antireumatski lijekovi (NSAR), poglavito fenbuten.^{6,21} Slijede teofilin,²² trimoksazol, glukokortikoidi, kofein i drugi.⁶ CPFX inhibira citokrom P450, koji posreduje u oksidativnom metabolizmu lijekova. To svojstvo može biti odgovorno za toksičnost istodobno uzetih drugih lijekova, sniženjem njihova renalnog klirensa.²³ Klinička zapažanja i eksperimentalna istraživanja pokazuju da je kombinacija CPFX-a i paracetamola, što se nuspojava tiče, sigurnija od one s diklofenakom. Prepoznavanje tih, danas vrlo dobro definiranih predisponirajućih uvjeta, smanjuje rizik od epilepsija.²⁴ Epilepsija se, međutim, može pojaviti i u pojedinca bez prethodne sklonosti konvulzivnome sindromu.

Epilepsija u terapiji CPFX-om posljedica je sposobnosti tog antibiotika da prelazi kroz krvno-moždanu barijeru i direktno djeluje na receptore u SŽS-u.²⁵ To se djelovanje izražava ili inhibicijom gamaaminobutirne kiseline (GABA) ili primarnom ekscitacijom N-metil-D-aspartat i adenozin (NMDA) receptora.⁷ Direktno vezanje CPFX-a na GABA-receptore sprječava sponu prirodnog liganda GABA na njezin receptor, što rezultira sniženjem konvulzivnoga praga i stimulacijom neuronskih populacija u SŽS-u u disponiranih pojedinaca.⁷ Među fluorokinolonskim antibioticima CPFX se nalazi na trećem mjestu ljestvice intenziteta inhibicije GABA-receptora; inhibicijski učinak ovisan je o dozi.²⁶

Propisivanje CPFX-a u terapiji urinarnih infekcija nije rijetko. Boerema i sur. upravo u takvih bolesnika s tom terapijom bilježe veću incidenciju neurotoksičnih nuspojava.²⁷

Zaključno, u prikazanog bolesnika odgovornost CPFX za epilepsiju je potpuno prihvatljiva. Kronološki, bolesnik nije imao epilepsiju do uvođenja CPFX-a u terapiju; epilepsija nestaje nakon prekida uzimanja lijeka. Semioški, bolesnik, hipertoničar, slučaj je cerebrovaskularne bolesti, predisponirajući čimbenik za epilepsiju u terapiji tim antimikrobnim lijekom. Moguće interakcije između CPFX-a i acetilsalicilne kiseline te atenolola, lijekovi koje bolesnik godinama uzima, pomnim pregledom literature nismo mogli dokumentirati.

*prof. dr. sc. Dubravka Šepić-Grahovac,
prof. emer. Juraj Šepčić*

Poliklinika »Interneuron«

dr. Tanja Grahovac

Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet i KBC Rijeka

dr. sc. Olivio Perković

Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet i KBC Rijeka

LITERATURA

1. Hantson Ph, Léonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics? *Acta Clin Belg* 1999;54:80–87.
2. Vrhovac B, Reiner Ž. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med-Ekon 2000;307–309.

3. Oates JA, Wood AJ. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384–394.
4. Nix DE, Schentag JJ. The quinolones: an overview and comparative appraisal of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 1988;28:169–178.
5. Lettieri JT, Rogge MC, Kaiser L i sur. Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(5):993–996.
6. Stahlmann R, Lede H. Safety overview. Toxicity, adverse effects and drug interactions. U: Andriole VT, ur. *The Quinolones*. 3. izd. San Francisco: Academic Press; 2000, str. 397–453.
7. Norrby SR. Central nervous system toxicity. U: Hooper DC, Rubinstein E, ur. *Quinolone antimicrobial agents*. 3. izd. Washington: ASM Press; 2003, str. 461–465.
8. MacLeod W. Case report: severe neurologic reaction to ciprofloxacin. *Can Fam Phys* 2001;47:553–555.
9. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, i sur. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 1988;16(Suppl 1): 29–43.
10. Slavich I, Gleffe RF, Haas EI. Grand mal epileptic seizures during ciprofloxacin therapy. *J Am Med Assoc* 1989;261:558–559.
11. O'Mahony MS, Fitzgerald MX. Cystic fibrosis and seizures. *Lancet* 1991;338:259.
12. Bader MB. Role of ciprofloxacin in fatal seizures. *Chest* 1992;101: 883–884.
13. Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug Saf* 1995;13(6):343–358.
14. Committee on Safety of Medicines. Convulsions due to quinolone antimicrobial agents. *Curr Probl* 1991;32.
15. Lipman J, Gous AG, Mathivha LR i sur. Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? *Intensive Care Med* 2002;28(4):493–500.
16. Orr CF, Rowe DB. Eardrop attacks: seizures triggered by ciprofloxacin eardrops. *Med J Aust* 2003;178(7):343.
17. Kisa C, Yildirim SG, Aydemir C i sur. Prolonged electroconvulsive therapy seizure in a patient taking ciprofloxacin. *J El Conv Ther* 2005;21(1): 43–44.[49]
18. Thorsteinsson SB, Bergan T, Johannesson G i sur. Tolerance of ciprofloxacin at injection site, systemic safety and effect on electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987;33:448–451.
19. Tattewin P, Messiaen T, Pras V i sur. Confusion and general seizures following ciprofloxacin administration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2712–2713.
20. Bagon JA. Neuropsychiatric complications following quinolone overdose in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1337.
21. Davies BI, Maesen PV. Drug interactions with quinolones. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 5):S1983–S1990.
22. Parent M, Le Bel M. Meta-analysis of quinolone-theophylline interactions. *Drug Intell Clin Pharm* 1991;25:191–194.
23. Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):833–868.
24. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin* 1997;13: 741–762.
25. Gootz TD, Brighty E. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. U: Andriole VT, ur. *The quinolones*. San Francisco: Academic Press; 1998, str. 29–80.
26. LeBel M. Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. *Pharmacotherapy* 1988;8(1):3–33.
27. Boerema J, Boll B, Muyltjens H, Branolte J. Efficacy and safety of ciprofloxacin (Bay O 9867) in the treatment of patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:211–216.