

Kazuistika / Case report

Vplyv ciprofloxacínu na rozvoj organického delíria u starších osôb

Gabriela Šedivá, Slávka Dubinská, Aneta Bednářová, Jana Vančíková

Impact of Ciprofloxacin on the development of organic delirium in elderly patients

Súhrn

Ciprofloxacín je často používaná antibakteriálna látka pri liečbe infekcií, najčastejšie nežiaduce účinky pri jej užívaní sú zo strany CNS a zahŕňujú neurologické a psychiatrické symptómy. Z psychiatrických symptómov sú to hlavne agitácia, insomniá, halucinácie, ktoré sa vyvinú hlavne u ľudí s organickým postihnutím CNS alebo renálnou insuficienciou. Táto kazuistika poukazuje na dôležitosť ciprofloxacínu ako novej príčiny vzniku delíria u starších ľudí. Dôležité je myslieť na predpisovanie znížených dávok ciprofloxacínu u starších ľudí s demenciou alebo renálnou insuficienciou.

Kľúčové slová: ciprofloxacín, infekcia, CNS, agitácia, insomniá, halucinácie, renálna insuficiencia.

Summary

Ciprofloxacin is very often used antibacterial substance for treating infections, the most usually adverse effects during the treatment is from the CNS, including neurological and psychiatric symptoms. They are especially agitation, insomnia, hallucination, mainly appeared in patients with organic CNS disability or in patients with renal insufficiency. This case highlights the importance of ciprofloxacin as a cause of delirium in elderly patients. Consideration should be given to prescribing reduced dose ciprofloxacin to elderly patients with dementia or renal impairment.

Key words: Ciprofloxacin, infection, CNS, agitation, insomnia, hallucination, renal insufficiency.

Úvod

Ciprofloxacín a rovnako aj ostatné fluorochinolóny (norfloxacin, pefloxacin, ofloxacin) patria do skupiny antibakteriálnych látok, ktoré sú inhibítormi bakteriálnej DNA-gyrázy-topoizomerázy II, sú vysoko aktívne voči väčšine kmeňov Enterobacteriaceae, citlivé sú E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis a vulgaris, Morganella, Salmonella, Shigella a Yersinia enterocolitica. Antibakteriálne spektrum fluorochinolónov ďalej zahŕňa kmene Pseudomonas, Haemophilus influenzae a gramnegatívne koky, ako sú Neisseria gonorrhoeae a meningitidis, aktívne sú aj proti Legionella pneumophila a Mycobacterium tuberculosis. Fluorochinolóny sú určené na terapiu infekcií uropoetického systému, na liečbu črevných infekcií, sú indikované u infekcií lokalizovaných v mäkkých tkanivách, kostiach, kĺboch, intraabdominálnej dutine (Mirrosay a spol., 1997).

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky pri liečbe fluorochinolónmi sú zo strany gastrointestinálneho traktu a CNS. Zo strany CNS sú to predovšetkým bolesti hlavy, slabosť, insomniá, psychomotorický nepokoj, halucinácie, poruchy videnia až kŕče, preto sa tieto liečivá musia užívať s veľkou opatrnosťou u pacientov s demenciou, organickými zmenami CNS a rôznymi neurologickými ochoreniami, rovnako u pacientov s postihnutím renálnych funkcií, pretože biologický polčas rozpadu fluorochinolónov sa u týchto pacientov predlžuje.

Kazuistika z praxe

89-ročná pacientka bola hospitalizovaná na II. psychiatrickej klinike UPJŠ LF a UNLP v Košiciach po tom, čo bola zhruba pred týždňom prepustená z internej kliniky. Na internej klinike bola hospitalizovaná pre dekompenzáciu DM II. typu pri zlyhaní perorálnej antidiabetickej liečby. Rodinná anamnéza je bezvýznamná, lieči sa na arteriálnu hypertenziu, DM II. typu a ICHS. Počas hospitalizácie na internej klinike bola diagnostikovaná uroinfekcia, bola jej nasadená antibiotická liečba fluorochinolónmi, konkrétne ciprofloxa-

II. psychiatrická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UNLP, Košice
Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Gabriela Šedivá, II. psychiatrická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UNLP, Rastislavova 43, 041 90 Košice

cinom. Pacientka užívala liek 7 dní, 500 mg každých dvanaásť hodín. Po troch dňoch užívania, počas hospitalizácie na internej klinike, sa u pacientky vyvinul stav zmätenosti, psychomotorického nepokoja a insomnie. Konziliárne psychiatrické vyšetrenie odporučilo užívanie tiapridu tbl per os v dávke 100mg trikrát denne, rovnako bola odporučená ambulantná psychiatrická starostlivosť po prepustení z internej kliniky. Pacientka užívala ciprofloxacín v domácom prostredí ešte 6. a 7. deň. Psychický stav sa však nezlepšoval. Po prepustení z internej kliniky mala v domácom prostredí, podľa udania dcéry, vizuálne halucinácie. Ambulantný psychiater predpísal pacientke risperidón v dávke 1 mg ráno a 1 mg večer, tiaprid užívala naďalej. Pacientka naďalej celú noc nespala, kričala, bola nepokojná, cez deň bola naopak spavá, malátna, odmietala stravu, nespoznávala príbuzných, opakovane pre slabosť a malátnosť spadla. Tento stav pretrvával aj dva dni po ukončení užívania ciprofloxacínu, keď bola pacientka vyšetrená v ÚPS na našej klinike. Po páde doma mala ranu na hlave, bola vyšetrená traumatológom, ktorý ranu zašil. Neskôr pacientku vyšetřil aj neurológ a urobilo sa CT mozgu s negatívnym záverom. Pacientka bola pre stavy zmätenosti, vizuálne halucinácie, psychomotorický nepokoj a dyssomniu prijatá na psychiatrickú kliniku. Počas hospitalizácie bola pacientka naďalej nepokojná, vykrikuje v noci, nespokupracuje, odmieta sa stravovať, nedá sa usmerniť. Iniciovaná liečba haloperidolom, perorálne aj parenterálne. Pacientka je počas dvojtýždňovej hospitalizácie postupne pokojnejšia, čiastočne sa dá usmerniť, halucinácie ustúpili, spánkový rytmus sa upravil, začala sa stravovať, po dohovore bola preložená na geriatrické oddelenie.

Diskusia

Počas jedného sledovaného týždňa sa vyskytli na našej klinike dva podobné prípady. V prvom prípade bola na našu kliniku z neurologického oddelenia preložená 86-ročná pacientka po opakovanej ischemickej CMP, kde sa na druhý deň po začatí liečby ciprofloxacínom pre uroinfekt vyskytli u pacientky stavy zmätenosti, halucinácie, psychomotorický nepokoj a dyssomnia. Na našej klinike bol ciprofloxacín vysadený, pacientka užívala haloperidol v kvapkovej forme 3 - 4 dni, postupne bola pokojnejšia, spala v noci, cez deň bola pokojná, usmerniteľná, bez porúch vnímania a po týždni ju bolo možné preložiť na geriatrické oddelenie.

V druhom prípade sa jednalo o 62-ročného pacienta hospitalizovaného na internej klinike pre gangrénu pravej dolnej končatiny po metatarzálnej amputácii. Z anamnézy je dôležité, že v minulosti opakovane prekonal ischemickú CMP. Pacient začal užívať ciprofloxacín v domácom prostredí a už na druhý deň po začatí liečby sa objavili vizuálne halucinácie. Manželka udávala, že pacient videl sedieť vnuka na skrini, videl, že ho niekto fotí a podobne. Pacient bol prijatý na internú kliniku, ciprofloxacín bol vysadený a pacient začal užívať klaritromycín. Dva dni po vysadení bol pacient naďalej nepokojný, v noci nespál, nespokupracoval, vytrhával si katéter, preto sa zišlo psychiatrické konzílium a pacientovi bola odporučená liečba haloperidolom v kvapkovej forme.

Dezorientácia, vizuálne halucinácie a generalizované kŕče boli zaznamenané aj u 40-ročnej ženy liečenej ciproflo-

xacínom pre meningitídu, u 85-ročnej ženy s infekciou v pravom bedrovom kĺbe, keď sa na siedmy deň po začatí liečby ciprofloxacínom vyvinulo delírium s halucináciami a generalizované myoklonické kŕče (Farrington a spol., 1995). U 55-ročného pacienta sa vyvinuli myoklonické kŕče, u 63-ročného pacienta s chronickou renálnou insuficienciou multifokálny myoklonus dva dni po začatí liečby ciprofloxacínom pre infekciu uropoetického traktu (Post a spol., 2004, Striano a spol., 2007). Poznáme prípad, keď lokálna aplikácia očných kvapiek u 27-ročnej ženy vyvolala akútnu psychózu s vizuálnymi halucináciami, dezorientáciou a poruchami správania. Tento stav nastal po aplikácii tretej dávky a odoznel bez antipsychotickej liečby zhruba po 24 hodinách od vysadenia lieku (Tripathi a spol., 2002).

V literatúre (James a Demian, 1998) sa stretávame s nástupom začiatku symptómov po druhej dávke až po 8. deň terapie. Možné predispozičné faktory sú celková somatická slabosť, stav po CMP, demencia, chronická renálna insuficiencia, pričom symptómy vymiznú spravidla po 12 hodinách až štyroch dňoch po vysadení ciprofloxacínu.

Pri prehľade 828 článkov (Tomé a Filipe, 2011), ktoré pojednávajú o nežiaducich účinkoch fluorchinolónov, bolo nájdených 83, ktoré súviseli s neurologickými alebo psychiatrickými vedľajšími účinkami. Z týchto článkov bolo analyzovaných 145 kazuistik, 40,7 % súviselo len s psychiatrickými nežiaducimi účinkami, 46,9 % s neurologickými nežiaducimi účinkami, u 5,5 % prípadov sa vyskytli neurologické a psychiatrické symptómy súčasne. Ciprofloxacín, ofloxacín a pefloxacín boli chinolóny s najväčším výskytom psychiatrických a neurologických nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky spôsobené rozličnými fluorchinolónmi sú všeobecne porovnateľné, hoci pri jednotlivých zlúčeninách môžu byť ich výskyt a závažnosť rôzne. Ciprofloxacín je všeobecne najviac používaný fluorchinolón, čo môže vysvetľovať jeho vyšší výskyt v jednotlivých prípadoch. Z psychiatrických symptómov boli nájdené predovšetkým mánia, insomnie, akútna psychóza, stavy zmätenosti a delírium, z neurologických konvulzie typu grand mal a myoklonus.

Vzťah medzi štruktúrou a vedľajšími účinkami nám pomáha vysvetliť individuálne rozdiely v nežiaducich účinkoch jednotlivých fluorchinolónov. Mechanizmus CNS toxicity fluorchinolónov nie je doteraz jednoznačne vysvetlený, hypotézy sa opierajú o kyselinu gammaaminomaslovú (GABA), inhibícia väzby kyseliny gammaaminomaslovej na GABA_A receptory v CNS spôsobuje CNS stimuláciu (Domagala, 1994).

Záver

Liekmi indukované halucinácie nie sú zriedkavé, môžu byť mylne diagnostikované ako psychiatrické ochorenia vedúce k nevyhnutnej liečbe antipsychotikami (Kovářová a Dóci, 2004). Ak je podozrenie, že liečivo spôsobuje halucinácie, úplné vylúčenie lieku spôsobí celkové zlepšenie psychického stavu (Chauhan, 2013).

Je dôležité identifikovať zriedkavé, ale kompletne reverzibilné vedľajšie účinky fluorchinolónov s cieľom vyhnúť sa stanoveniu nesprávnej psychiatrickej diagnózy. Rovnako

musíme prihliadať na správnu indikáciu antibiotík, čo je určite interdisciplinárna otázka, pacienti sa dostanú na psychiatrické oddelenia pre závažné psychiatrické symptómy, málokedy je zabezpečená spätná väzba, t.j. malá informovanosť personálu na somatických oddeleniach o príčinách vzniku psychiatrických symptómov. Je potrebné mať vždy na mysli možnosť vzniku závažných nežiaducich účinkov pri užívaní ciprofloxacinu, špeciálne u starších ľudí, ktorí sú, zdá sa, vďaka celkovému somatickému stavu a pridruženým ochoreniam, špeciálne senzitívni na ich výskyt.

Literatúra

Domagala J.M.: Review Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.*, 33, 1994, č. 4, s. 685-706.

Farrington J., Stoudemire A., Tierney J.: The role of ciprofloxacin in a patient with delirium due to multiple etiologies. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 1995, 17, s. 47-53.

Chauban U., Shanbag P., Kashid P.: Ofloxacin-induced hallucinations. *Indian. J. Pharmacol.*, 45, 2013, č. 2, s. 189-190.

James E.A., Demian A.Z.: Acute psychosis in a trauma patient due to ciprofloxacin. *Postgrad. Med. J.*, 74, 1998, č. 869, s. 189-190.

Kovářová M., Dóci I.: K duševnému zdraviu ľudí vo vyššom veku - výsledky výskumu. In: Podpora zdravia, prevencia a hygiena v teórii a praxi - III. Martin: Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta Martin, 2004, s. 110-113.

Mirrosay L. a kol.: Špeciálna farmakológia. LF UPJŠ, 1997.

Post B., Koelman J., Tijssen M.: Propriospinal myoclonus after treatment with ciprofloxacin. *Mov. Disord.*, 2004, 19, 5 s.

Striano P., Zara F., Coppola A., Ciampa C., Pezella M., Striano S.: Epileptic myoclonus as ciprofloxacin-associated adverse effect. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 11 s.

Tomé A.M., Filipe A.: Review Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.*, 34, 2011, č. 6, s. 465-488.

Tripathi A., Chen S.I., Sullivan S.: Acute psychosis following the use of topical ciprofloxacin. *Arch. Ophthalmol.*, 120, 2002, č. 5, s. 665-666.

Do redakcie došlo 15.6.2013.