

Antimikrobiální terapie 5

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 23. 3. 2009

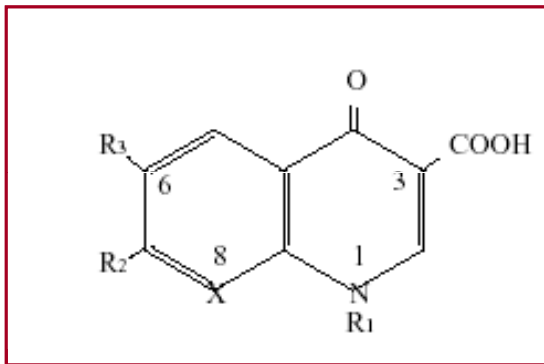


Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Chinolony

- 1962 – syntéza chlorochinu \Rightarrow vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - nalidixová kyselina (první chinolonové chemoterapeutikum)
- 70. léta kys. oxolinová
- 80. léta - fluorchinolony (FQ)-zavedení atomu fluoru v poloze 6 (antibakteriální účinnost 100x převyšuje účinnost kys. nalidixové)

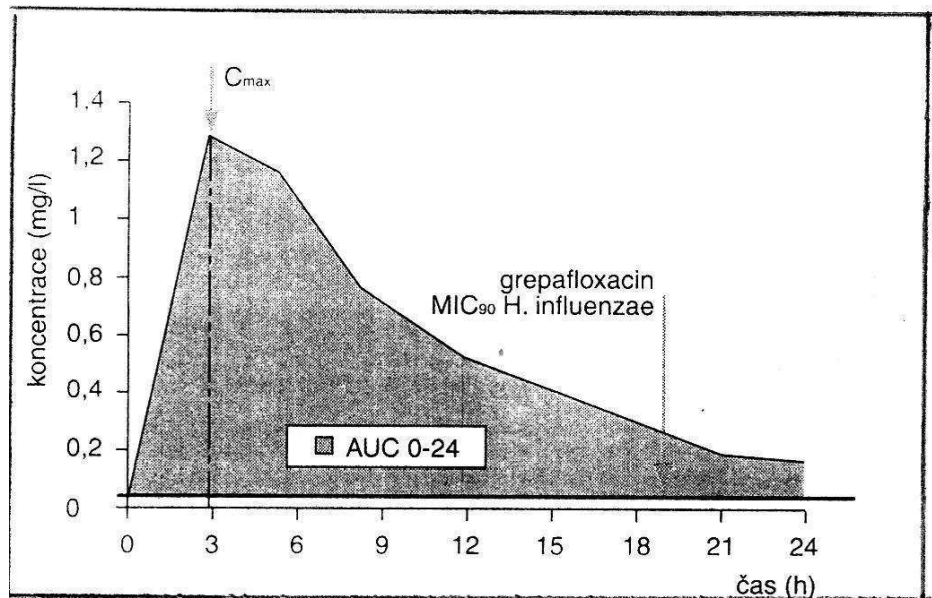
Základní model - chinolin



Mechanismus účinku

- **Baktericidní chemoterapeutika**
- **Chinolony selektivně inhibují syntézu DNA resp. enzymatickou aktivitu bakteriální gyrázy (bakteriální DNA topoizomerázy II.) a topoizomerázy IV (objev v r. 1990)**
- **DNA gyráza je základní bakteriální enzym, složený ze dvou podjednotek A a dvou podjednotek B, kódovaných geny gyrA a gyr B. Katalyzuje vytváření kliček na vláknech chromozomů**
- **U většiny G- baktérii je místem primárního účinku DNA gyráza, u G+ topoizomeráza IV...**
- **Moderní FQ mají vyváženou aktivitou na oba enzymy – širokospektrý účinek**

Chinolony



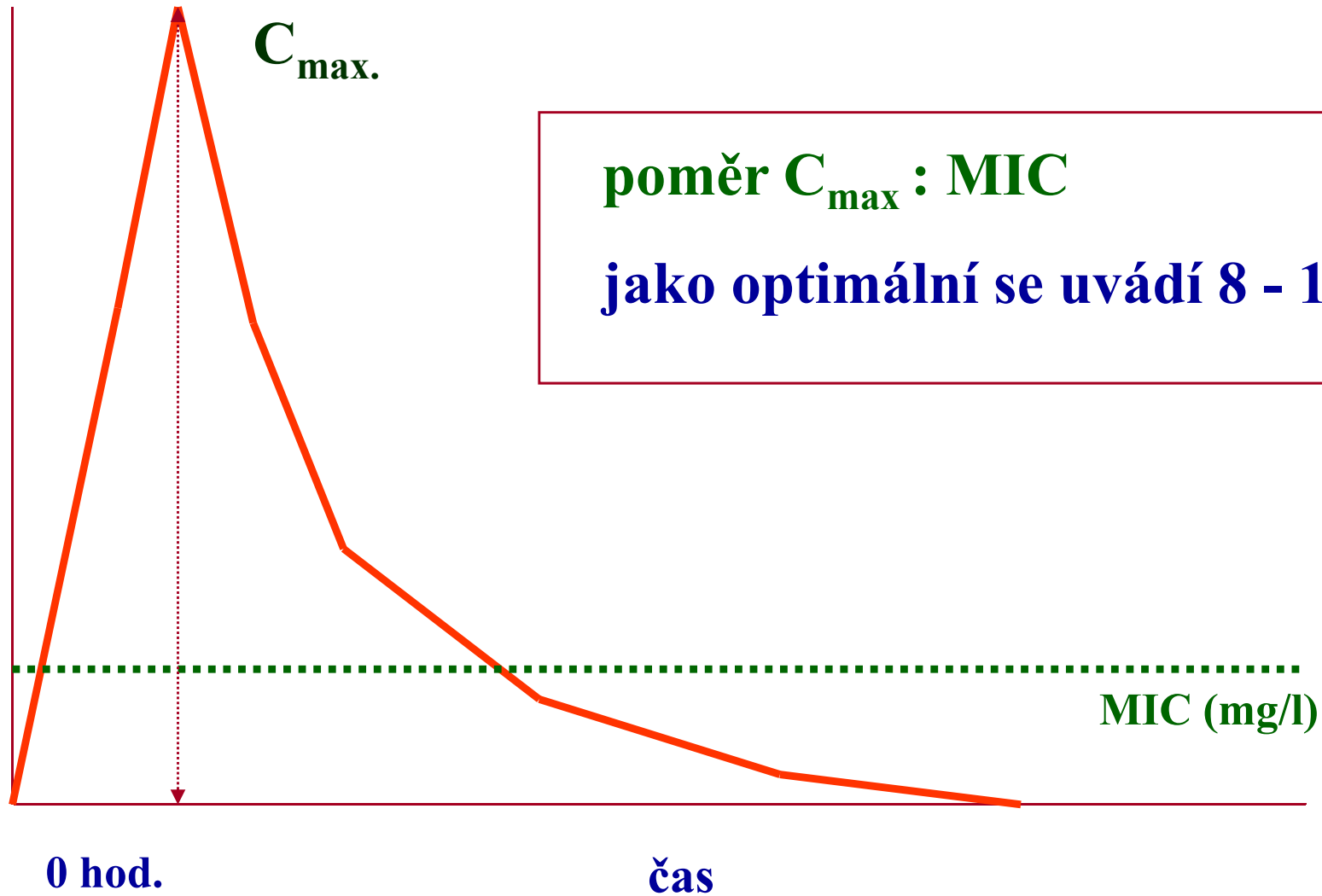
**ATB závislá na koncentraci—
antimikrobní účinnost
koreluje s hodnotou poměru
plochy pod křivkou v
časovém období 0-24 hod
(AUC) a minimální inhibiční
koncentrací (MIC). Poměr
 $AUC/MIC = AUIC$ (area under
the inhibitory curve).
Optimální antibakteriální
aktivita je AUIC 125 a více,
nižší hodnoty mohou
selektovat rezistentní kmeny
Cílem dávkovacího režimu je
dosažení maximální
koncentrace účinné látky,
neboli koncentrace by měla
převyšovat MIC zhruba 10x**

Farmakodynamika FQ

- **Účinek v závislosti na koncentraci**
- Veliký distribuční objem, koncentrace v moči, stolici, žluči, v ledvinách plicích, kostech, neutrofilech a makrofázích obvykle dosahuje vyšších než sérových koncentrací. Rovněž pronikají v dostatečné koncentraci přes zanícené meningy.
- $T_{1/2}$ (poločas eliminace) – 3 hodiny i více , mykoplasmata a legionely delší..
- Pozor na subinhibiční koncentrace ve tkáních-nárůst rezistence!!!

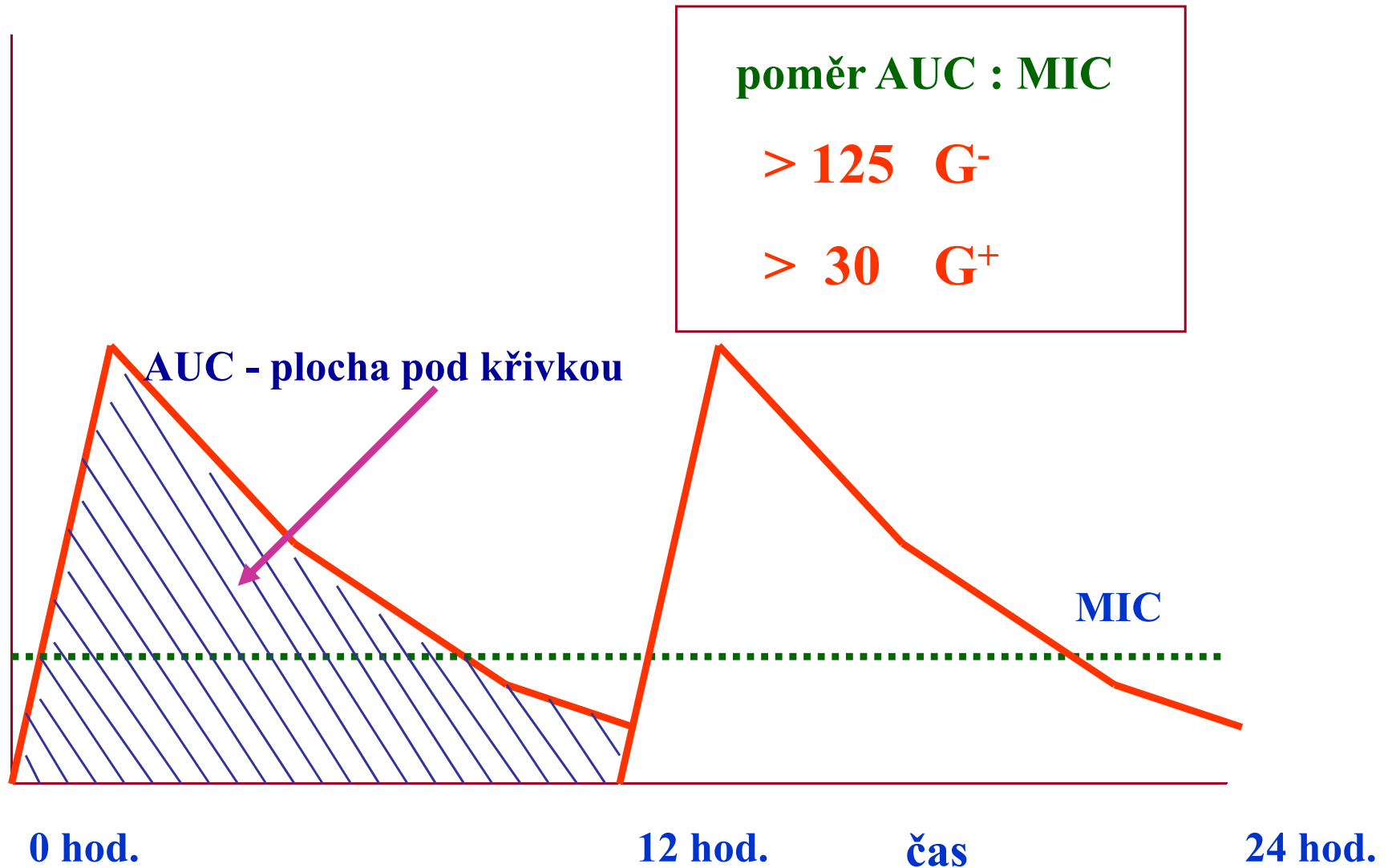
Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



Chinolony

- **močová chemoterapeutika (nefluorované)**
- **systemový účinek, potencovaná aktivita na G-bakterie (FQ)**
- **další rozšiřování spektra účinku - „respirační fluoroquinolony“, anaeroby; zlepšování farmakologických vlastností, omezování toxických účinků....**
- **budoucnost ?...selektivní účinek na multirezistentní kmeny (MRSA, PSAE, STMA..), toxoplasmóza, pneumocysty, borélie, DNA viry...?**

Klasifikace chinolonů

(v současné literatuře)

- I.gen. Přípravky s omezeným účinkem na G-
(močová chemoterapeutika)
- II.gen. FQ- Přípravky se systémovým
účinkem a potencovanou aktivitou na G-
- III.gen.- Přípravky s vyšší aktivitou na G+
(pneumokoky), „respirační FQ“
- IV.gen.- Přípravky s rozšířeným účinkem na
anaeroby, podobné jako III. Gen.

I.generace

- **Spektrum** : enterobakterie, omezeně *P.aeruginosa*
- Relativně nízká aktivita
- **Distribuce** :omezená, rychlá metabolizace, terapeutické koncentrace pouze v moči
- **Zástupci** :
 - *nefluorované* - kyselina nalidixová, oxolinová, pipemidová, rosoxacin...
 - *fluorované* – **norfloxacin**, enoxacin...

I.generace

- Hlavní indikace : nekomplikované uroinfekce G – etiologie,
- Epidemiologický aspekt : nízké sérové a tkáňové hladiny mohou navozovat rezistenci u nepatogenní i nepatogenní mikrobiální flóry

II. generace

- **Spektrum** : zvýšený účinek na enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, (mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky... hraniční působení na streptokoky !)
- Perorální (velmi dobrá biologická dostupnost) i parenterální formy, sekvenční terapie
- **Distribuce** : systémová, intracelulární průnik

II. generace – hlavní zástupci

- **Ciprofloxacin** : vysoká aktivita na enterobakterie, *P.aeruginosa*, hraniční na mykoplasmata, chlamydie
Vstřebávání z GIT 50 – 80 %
- Kratší biologický poločas (aplikace 2 x denně)
- Velký distribuční objem, významný prostup do extravaskulárního prostoru
- Vylučování : 3 cestami: ledvinami (tubulární sekrecí) 50 %, žlučí 10 % a střevní exkrecí cca 20 %

II. generace – hlavní zástupci

- **Ofloxacin (OFL)** : ve srovnání s CIP slabší aktivita na enterobakterie a *P.aeruginosa*, vyšší na mykoplasmata a chlamydie
- vstřebání z GIT min. 95 %
- delší biologický poločas
- 90 % se vylučuje v nezměněné podobě močí
- **Levofloxacin** : L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma, vyšší aktivita na G+ bakterie, bývá řazen k respiračním FQ (cca 2 x vyšší aktivita na pneumokoky), na rozhraní II. a III. generace

II. generace – hlavní zástupci

- **Pefloxacin** omezené spektrum – **nízká aktivita** na pseudomonády; mykoplasmata a chlamydie
- Dlouhý biologický poločas (aplikace 1 – 2 x denně)
- Metabolizován v játrech (norfloxacin...), vysoké hladiny v žlučových cestách, výhodný při renálním selhání
- Vyšší výskyt nežádoucích účinků
- **Fleroxacin**
- **Lomefloxacin**

II. generace (CIP)– základní indikace

Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.

Akutní sinusitida (hemofily, moraxely, pneumokoky)

Infekce DCD (enterobakterie, *P.aeruginosa*, hemofily, pneumokoky)

Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Uroinfekce (enterobakterie, *P.aeruginosa*, stafylokoky, enterokoky)

Chronická prostatitida

Komplikované nitrobřišní infekce (+ metronidazol)

Infekce kůže a měkkých tkání (enterobakterie, pseudomonády, stafylokoky)

Infekce kloubů a kostí (G-)

Infekční průjmy (salmonely, shigely, kampylobaktery)

Tyfus

Nekomplikovaná cervikální a uretrální kapavka

Za poslední léta výrazně narůstá rezistence na chinolony

Možný je vznik rezistence přímo během léčby, zejména u G+ koků, proto se u nich dnes chinolony nedoporučují ani v případě *in vitro* citlivosti

III. generace („respirační“ FQ)

- **Spektrum** : jako II. + zvýrazněný účinek na G+ koky (pneumokoky), mykoplasmata a chlamydie
- Vysoký stupeň absorpce ze zažívacího traktu
- Vysoké hladiny v plicní tkáni, bronchiálním sekretu, alveolární tekutině
- Dlouhý biologický poločas (až 20 hod.)
- **Hlavní zástupci** : temafloxacin, **sparfloxacin**, grepafloxacin, tosufloxacin....

III. generace

- **Hlavní indikace :**

- komunitní pneumonie
- respirační infekce
- (infekce pohybového aparátu...)

!!!význam pouze v lokalitách s vysokým stupněm R
komunitních původců (pneumokoků), rizika šíření R
při masivní spotřebě, vysoká cena

IV.generace

- **Spektrum** : zesílený účinek na G+ koky, intracelulární bakterie a anaeroby; u některých snižená aktivita na G- (*P.aeruginosa*)
- **Moxifloxacin**, gemifloxacin, gatifloxacin, garenoxacin, trovafloaxcin, clinafloxacin...

IV.generace – hlavní indikace

- **Komunitní respirační infekce v oblastech s vysokým stupněm R (makrolidy, penicililiny)**
- **Bakteriální infekce nejasné etiologie (komunitní)**
- **Smíšené infekce (s účastí anaerobů)**
- **Uroinfekce**

Doporučené postupy

- **Konsenzus používání antibiotik III.,
Chinolony**
- (Subkomise pro antibiotickou politiku,
Komise pro lékovou politiku a kategorizaci
léčiv ČLS JEP,
- <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

Indikace chinolonů 1

(podle Konsensu)

- **Norfloxacin** není lékem volby, je jednou z alternativ u nekomplikovaných cystitid
- **Ciprofloxacin** je lékem volby u některých pseudomonádových infekcí, alternativou např. u yersiniových, kampylobakterových a legionelových infekcí a alternativou také při jednorázové léčbě kapavky – první volbou je ale ceftriaxon. Je také alternativou v léčbě tuberkulózy, působené polyrezistentními kmeny (samozřejmě v kombinaci)

Indikace chinolonů 2

(podle Konsensu)

- **Ofloxacin** je lékem volby u cholery, břišního tyfu a komplikovaných salmonelových infekcí. Alternativní použití je podobné ciprofloxacinu, stejně je tomu i u pefloxacinu
- **Levofloxacin a moxifloxacin** by se použily u polyrezistentních pneumokoků, které se však u nás nevyskytují.
- **Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.**

Rezistence k FQ

- Bakterie získávají rezistenci vůči FQ spontánně probíhajícími **mutacemi chromozomálních genů**, které jednak mění cíl enzymu gyrázy DNA, (**strukturální změny DNA gyrázy**) jednak brání pronikání léku přes buněčnou stěnu bakterie, (**změna permeability**) popřípadě aktivně eliminují léčivo z bakteriální buňky (**efluxní pumpy**)
- Dosud nebyl objeven žádný enzym, který by degradoval nebo inaktivoval FQ, neboli v praxi nebyla prokázána plasmidová rezistence
- Rezistence vzniká snadno, někdy již v průběhu léčby – stafylokoky, pseudomonády, kampylobaktery

Alterace DNA gyrázy

E.coli-alterace podjednotky GyrA DNAgyrázy na podkladě jednobodové mutace genu *gyrA* vede nejčastěji k vysokému stupni rezistence k **kyselině nalidixové**, ale u vyšších generací chinolonů má za následek pouze snížení citlivosti a je třeba dalších mutací v *gyrA* nebo v *parC* k dosažení jednoznačné laboratorní rezistence. **V bakteriální populaci s vytvořenou rezistencí k nalidixinu pravděpodobnost vzniku následných mutací výrazně narůstá.**

Prokázaná rezistence *in vitro* k nalidixinu je varováním před terapeutickým použitím jakéhokoli dalšího chinolonu ! (enterobakterie, salmonely, kampylobaktery...)

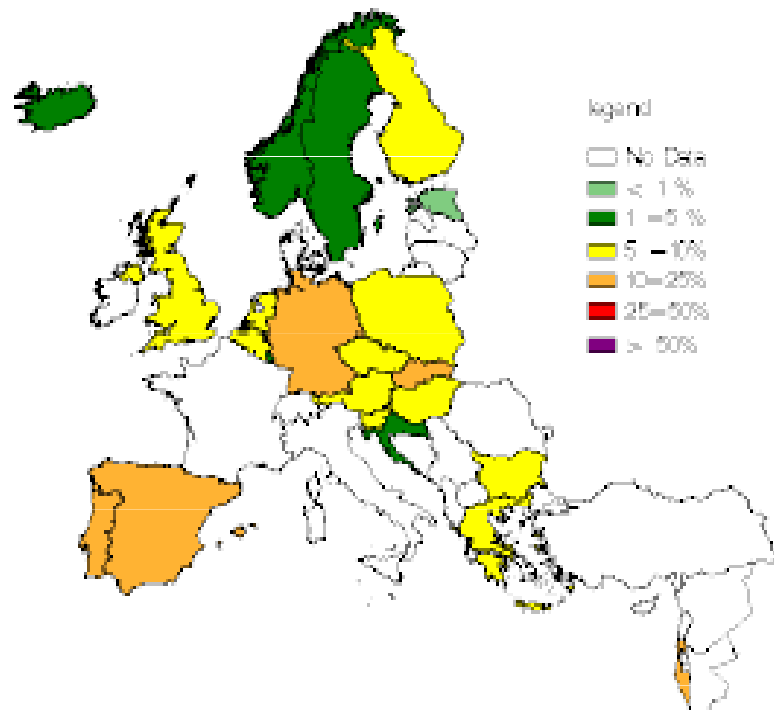
Rizika vzniku rezistence k FQ

- Vysoká spotřeba, veterinární medicína, velkochovy
- Léčba infekcí vyvolaných bakteriemi s hraniční MIC (0,5 – 2 mg/l); zejména stafylokoky, streptokoky, enterokoky, *P.aeruginosa*
- Nedetekované nízké hladiny R, revize hraničních koncentrací ?
- Nevhodná dávka a aplikační interval
- Dlouhodobé a opakované podávání (CF)

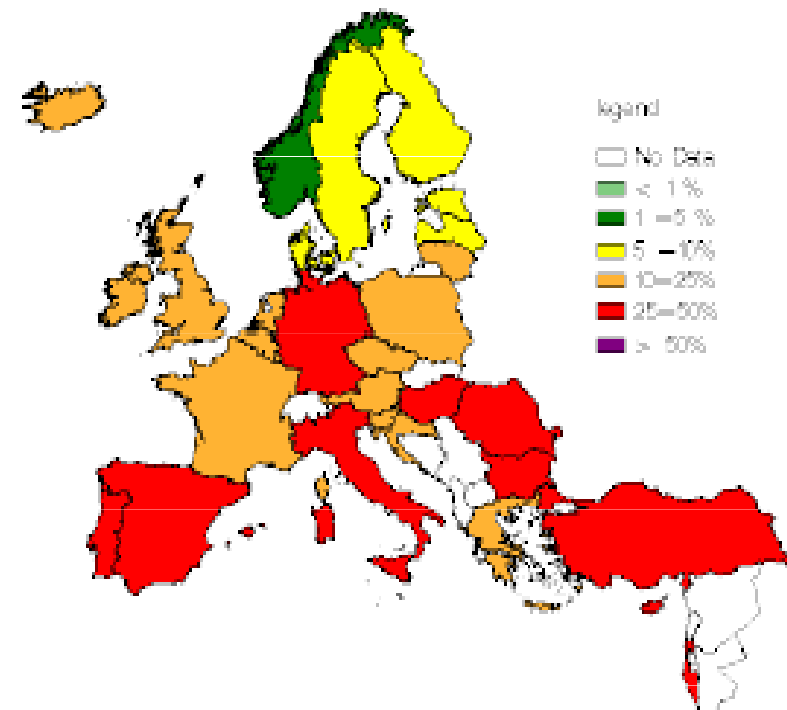
Escherichia coli a fluoroquinolony

2001 8,1%, 2007 25,4% (EARSS)

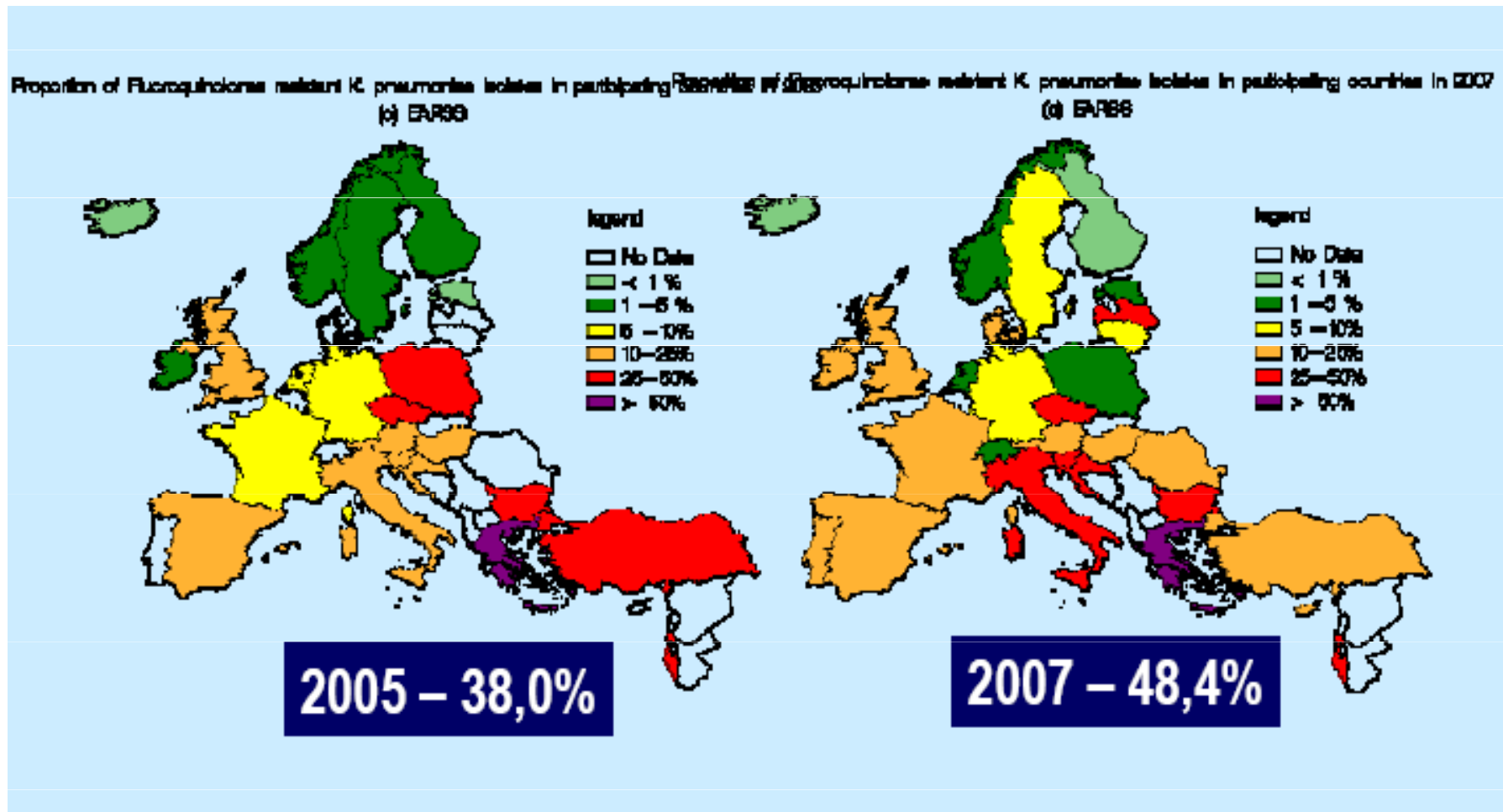
Proportion of Fluoroquinolones resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2001
(c) EARSS



Proportion of Fluoroquinolones resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2006
(c) EARSS



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony



FQ - nežádoucí účinky a toxicita

- **GIT obtíže (5 %)**
- **Alergie (1-2%), fototoxicita (lomefloxacin, sparfloxacin)**
- **Hepatotoxicita (trovafloxacin)**
- **CNS symptomatologie (1-4%) – bolesti hlavy, zmatenost, agitovanost, deprese, poruchy rovnováhy (starší pacienti), křeče (ciprofloxacin + teofilin)**
- **Prodloužení Q-T intervalu, maligní arytmie (sparfloaxcin, moxifloxacin...)**
- **Ruptura Achilovy šlachy**
- **Lékové interakce – antacida; teofilin, kofein (ciprofloacin); warfarin (monitorování); cyklosporin ?**
- **Artropatie u mláďat (u dětí poškození chrupavek neprokázáno, kromě artralgií (1,3%) u CF pacientů)**

Indikace v dětském věku

- **CF (cystická fibróza)**
- **febrilní neutropenie**
- **komplikované uroinfekce**
- **multirezistentí gram negativní infekce**
- **chronické infekce kostí a kloubů**
- **rekurentní a perzistující otitis media**
- **multirezistentní mykobakteriózy**
- **GIT infekce vyvolané rezistentními salmonelami a shigelami...**

Závěr I.

Klady :

baktericidní účinek

výhodné farmakologické vlastnosti : biologická dostupnost, intracelulární průnik, vysoké tkáňové hladiny

spektrum účinku

dostupnost perorálních i parenterálních forem

relativně málo nežádoucích účinků a nízká toxicita

nízká cena (II. generace)

Závěr II.

Zápory :

- snadný vznik rezistence (zkřížené)
- vysoká spotřeba v komunitě
- stanovení citlivost *in vitro* – detekce nízkých hladin R

- Bylo prokázáno, že fluorochinolony v nízkých koncentracích akcelerují adhezi kmenů **MRSA** k povrchům obsahujícím fibronektin, jako jsou na příklad lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.