

# Antimikrobiální terapie 5

## Chinolony

MUDr. Renata Tejkalová  
Antibiotické středisko FNUSA 6. 4. 2010

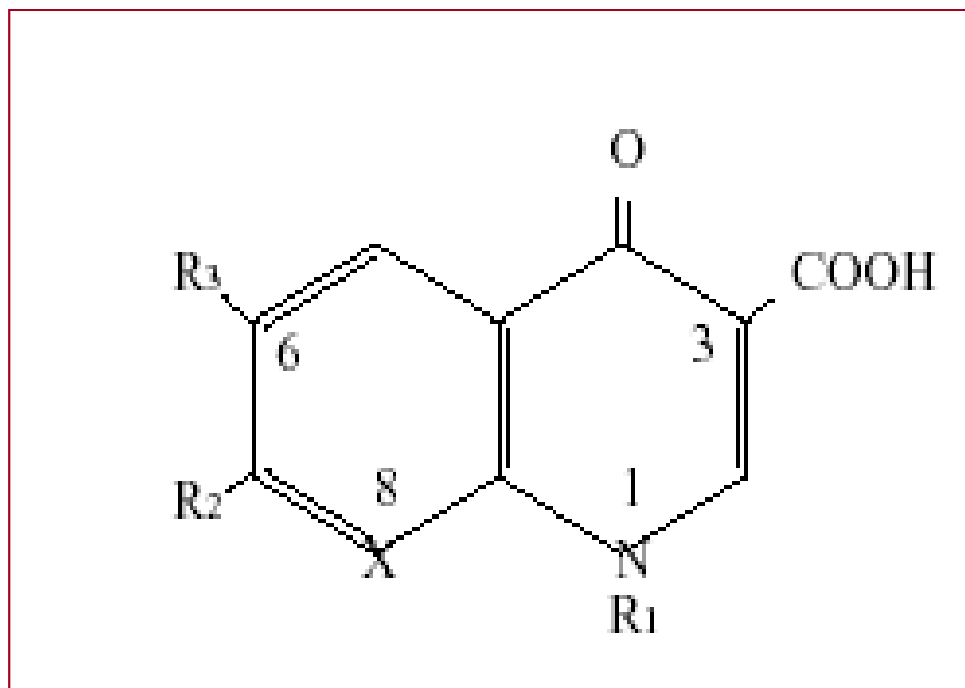


Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně

# Chinolony

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

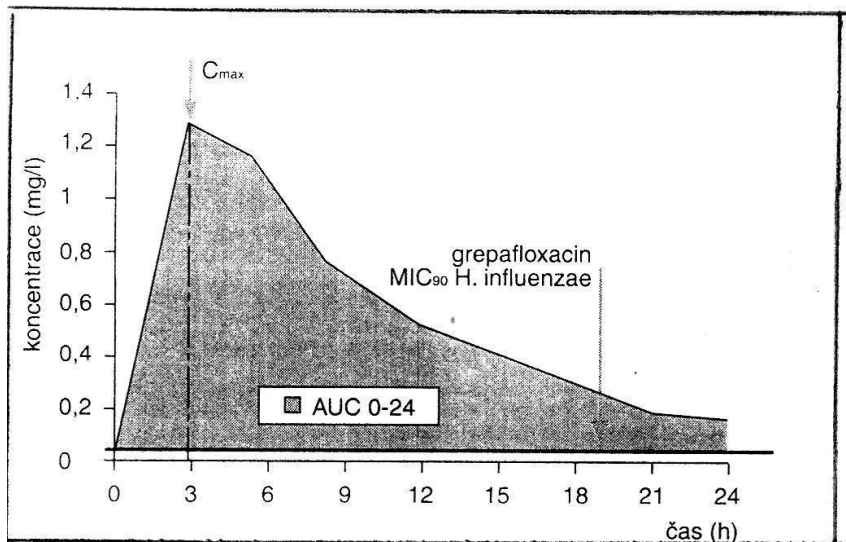
# Základní model - chinolin



# Mechanismus účinku

- **Baktericidní** chemoterapeutika
- Chinolony selektivně **inhibují syntézu DNA** resp. enzymatickou aktivitu **bakteriální gyrázy** (bakteriální **topoizomerázu**), čímž zabraňují replikaci bakteriální DNA a tedy množení bakterií
- 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

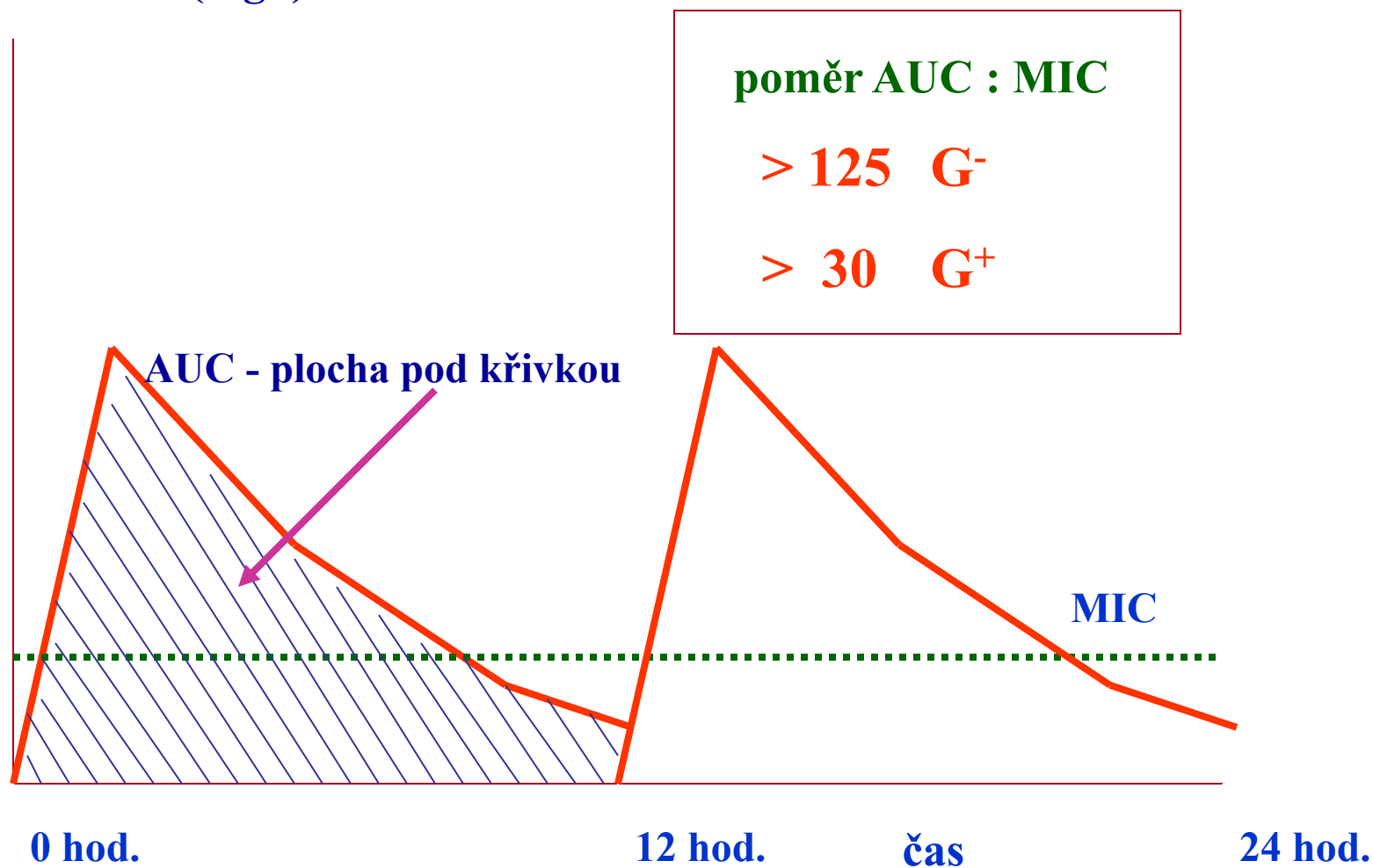
# Chinolony



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**

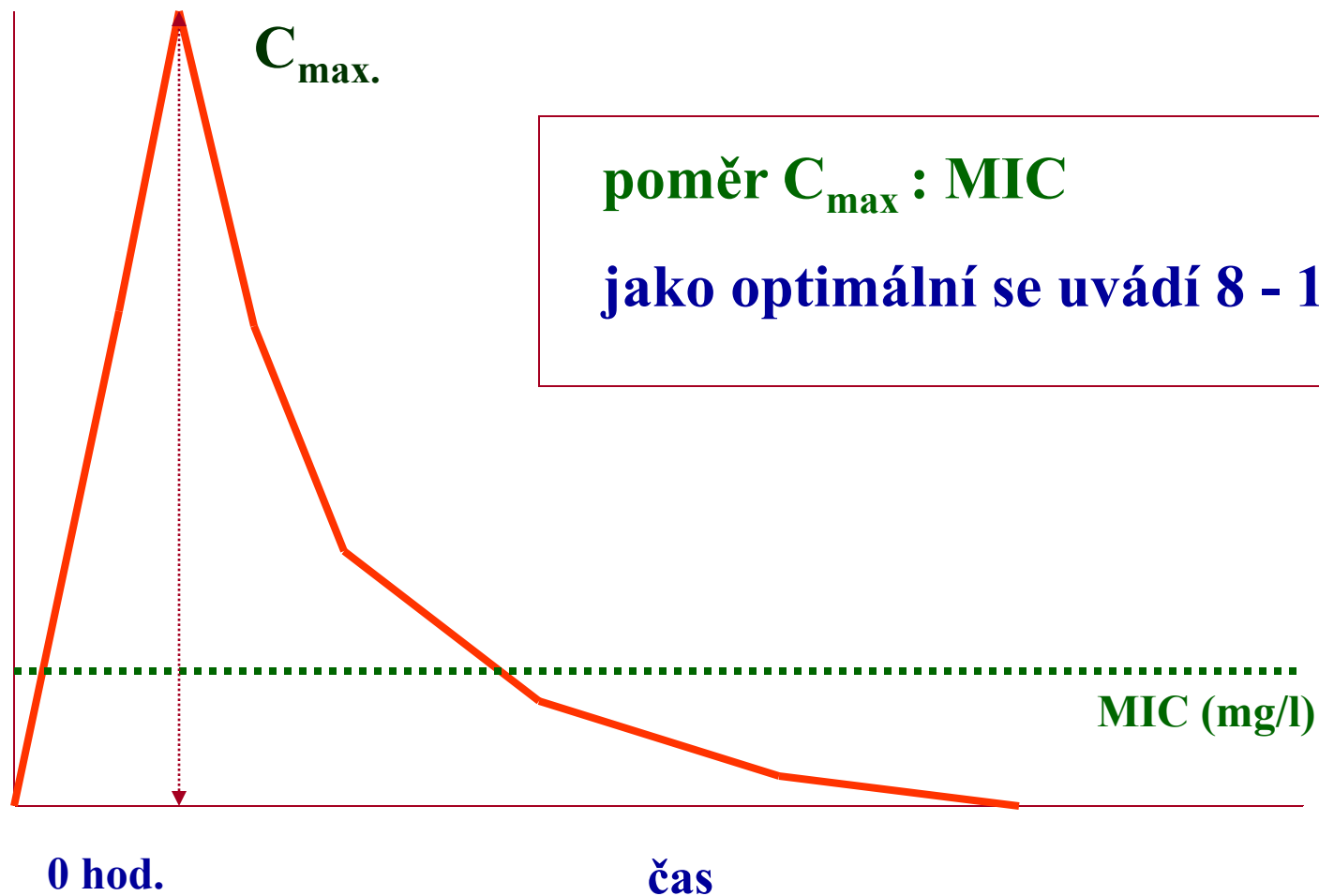
# Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



# Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



# 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<sub>1/2</sub> (poločas eliminace) – 3 hodiny i více , mykoplasmata a legionely delší..

Pozor na **subinhibiční koncentrace ve tkáních-  
nárůst rezistence!!!**



# 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 patogenní i nepatogenní mikrobiální flóry

## II. generace

Spektrum : zvýšený účinek na **enterobakterie**,  
***P. aeruginosa***, **neisserie**, **hemofily**,  
**legionely**, (mykoplasmata, chlamydie,  
**stafylokoky...**

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 %
- biologický poločas 3-5 hod. ( **aplikace 2 x denně** )
- Velký distribuční objem, významný přístup do extravaskulárního prostoru
- **Vylučování** : 3 cestami: **ledvinami** (tubulární sekrecí) 50 %, **žlučí** 10 % a **střevní exkrecí** cca 20 %

## II. generace – hlavní zástupci

- **Ofloxacin** : 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

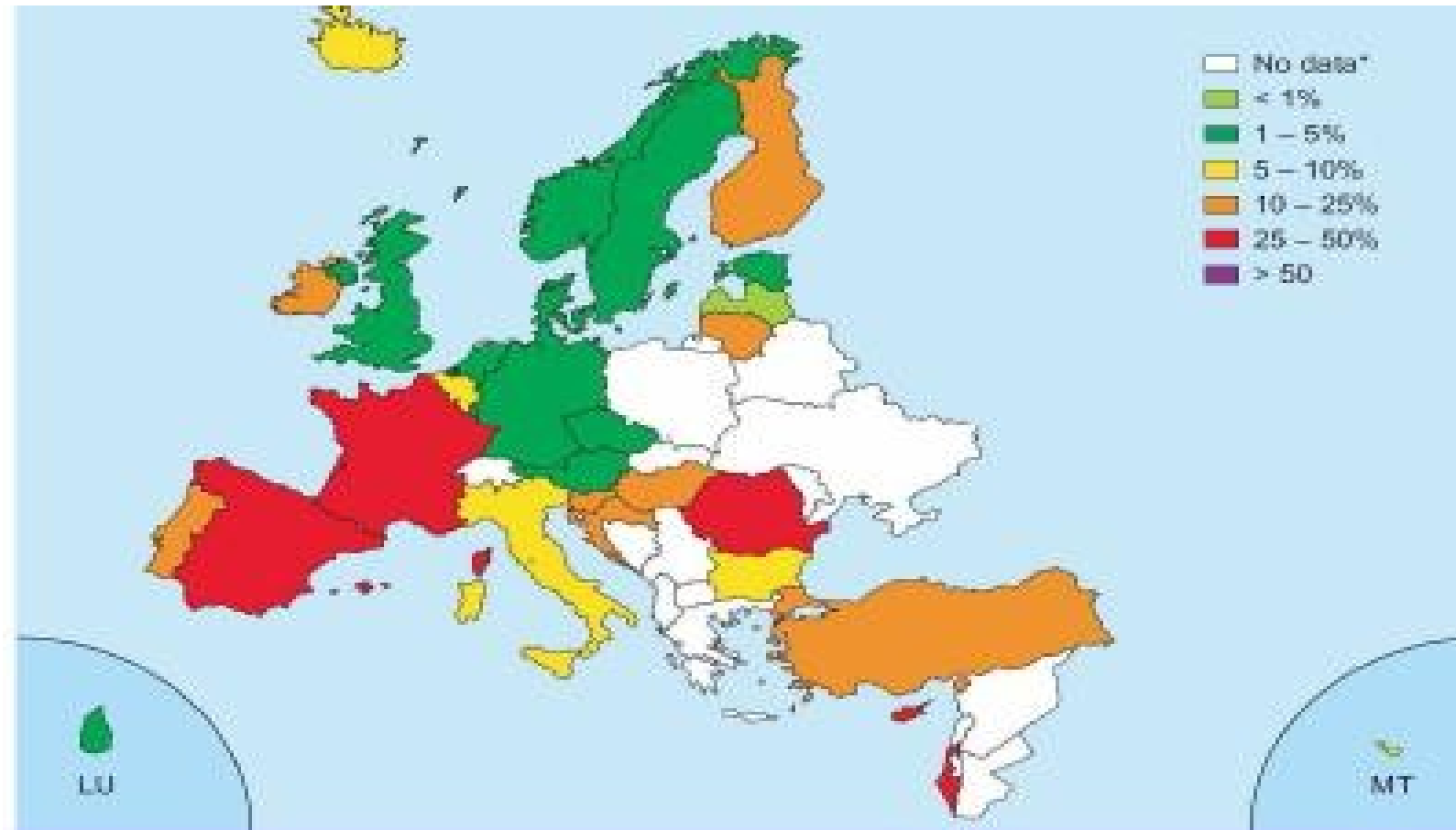
(infekce pohybového aparátu...)

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

# *Streptococcus pneumoniae* a peniciliny

2007 3,9%, 2008 3,2%

[www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)



# IV.generace

- **Spektrum** : zesílený účinek na G+ koky, intracelulární bakterie a anaeroby; u některých snížená 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**

# FQ jako léky volby ?

FDA : (Food and Drug Administration, tj. Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv –

shigelové a salmonelové infekce

legionelózy ± rifampicin (makrolidy)

nemoc z kočičího škrábnutí – *Bartonella henselae*

*Campylobacter jejuni*

perorální léčba externí otitidy pseudomonádové etiologie  
(CIP)

# 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

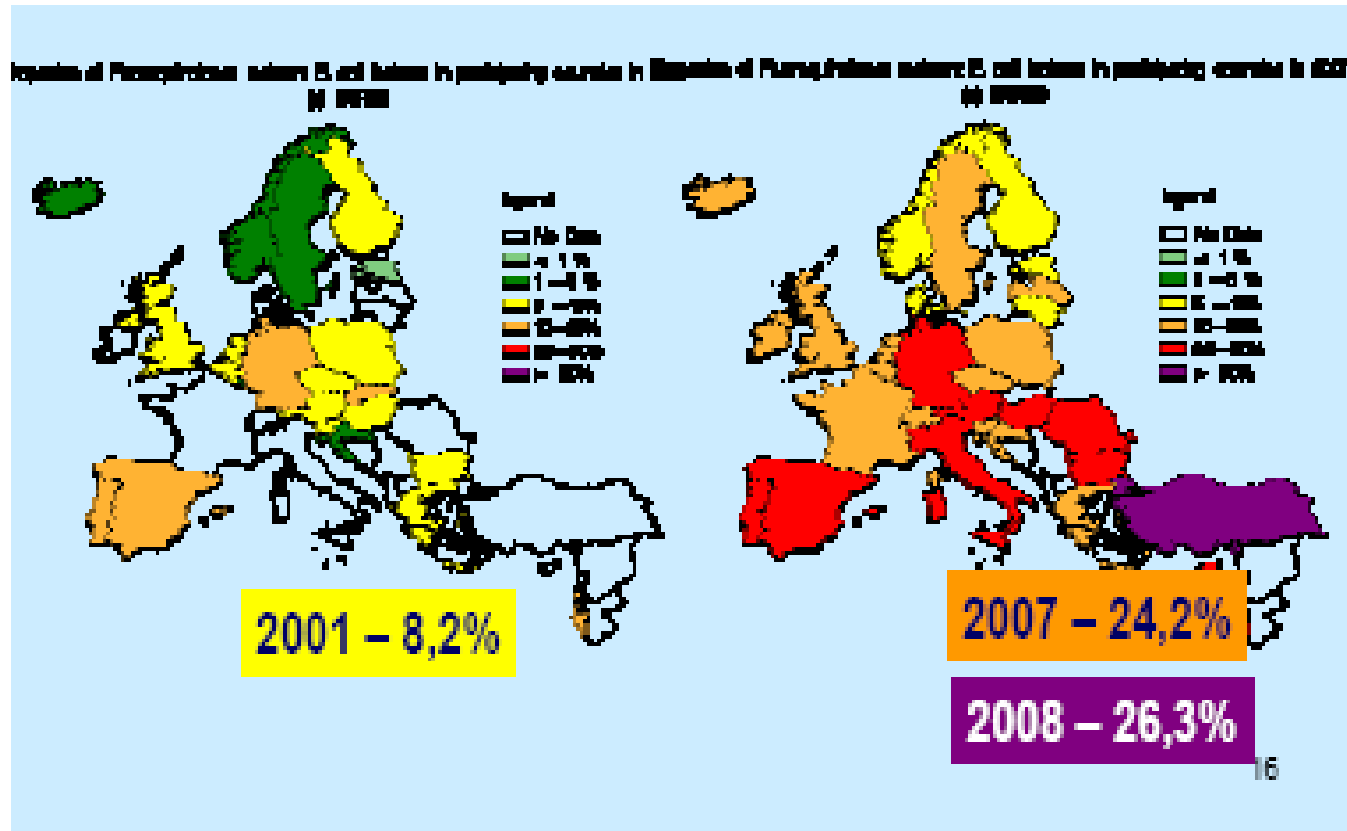
***E.coli***-alterace podjednotky GyrA DNAgyrázy na podkladě jednobodové mutace genu *gyrA* vede nejčastěji k vysokému stupni rezistence k **kyselině nalidixové**, ale u vyšších generací chinolonů má za následek pouze snížení citlivosti a je třeba dalších mutací v *gyrA* nebo v *parC* k dosažení jednoznačné 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...)**

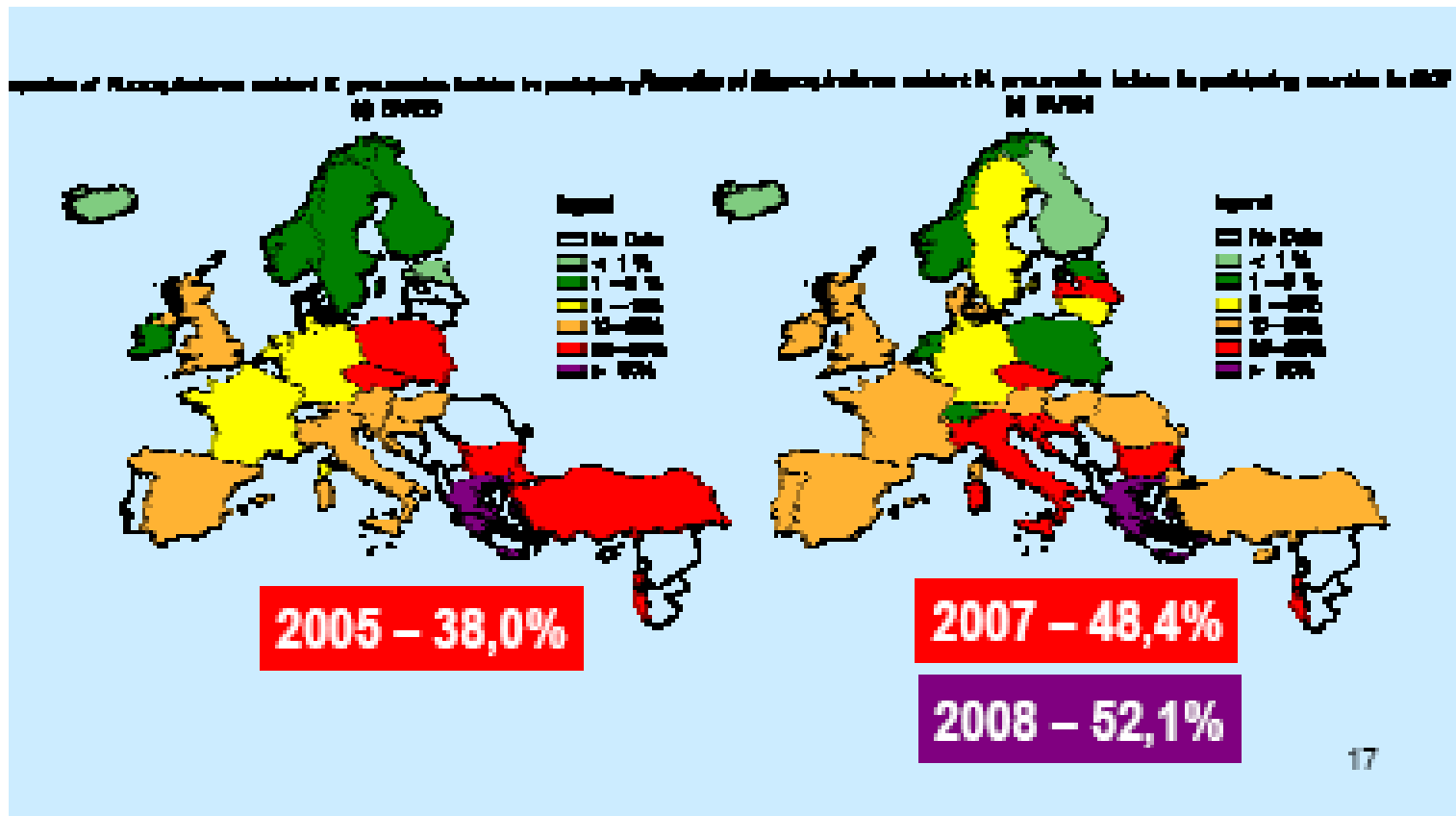
# Rizika vzniku rezistence k FQ

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

# *Escherichia coli* a fluorochinolony



# *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...**

*Committe on Infectious Diseases of the  
American Academy of Pediatric*



# Závěr I.

## **Klady :**

baktericidní účinek

výhodné farmakologické vlastnosti : biologická dostupnost,

intracelulární průnik,

vysoké tkáňové hladiny

široké spektrum účinku

dostupnost perorálních i parenterálních forem

relativně málo nežádoucích účinků a nízká toxicita

nízká cena (II. generace)

## **Zápory :**

snadný vznik rezistence (zkřížené)

vysoká spotřeba v komunitě

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