Antimikrobiální terapie 5

Chinolony

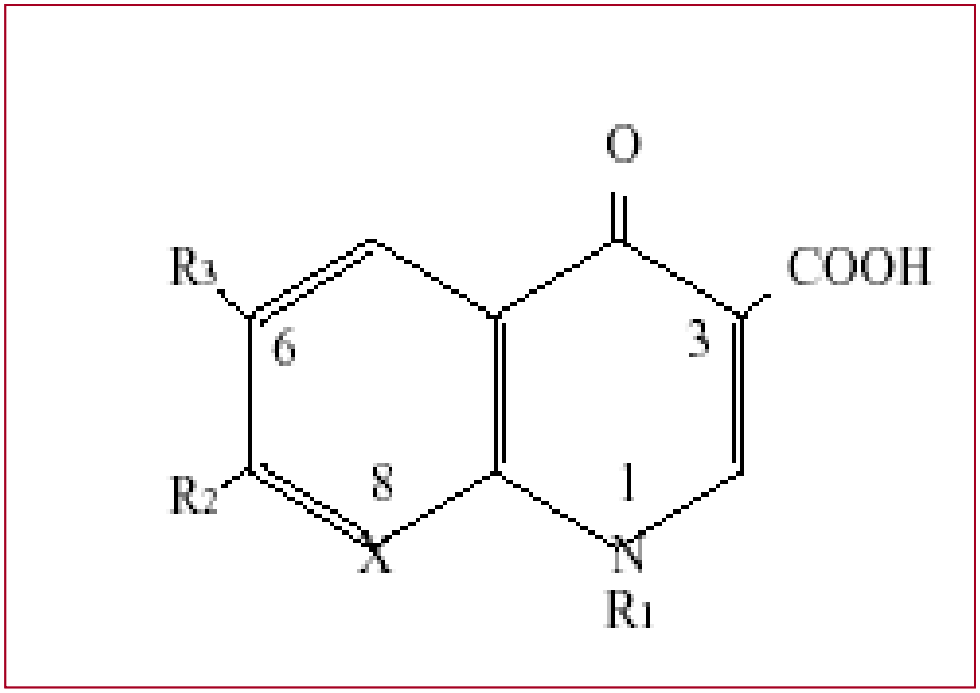
MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 5. 4. 2011

Chinolony

- Náhodný objev antibakteriálního působení chinolonů při syntéze chlorochinu 1962 $\Rightarrow$ vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - nalidixová kyselina (první chinolonové chemoterapeutikum)
- 70. léta kys. oxolinová
- Až do 80 let nebyly chinolony uznávány za potenciálně zajímavou skupinu antibiotik , vhodných k léčbě systémových nemocí
- 80. léta - fluorochinolony (FQ)-zavedení atomu fluoru v poloze 6 (antibakteriální účinnost 1000x převyšuje účinost kys. nalidixové)

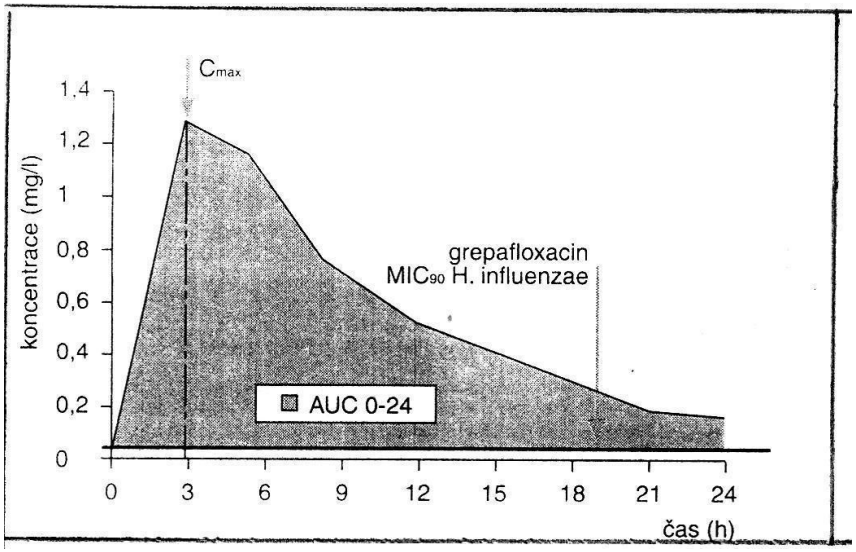
Základní model - chinolin



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

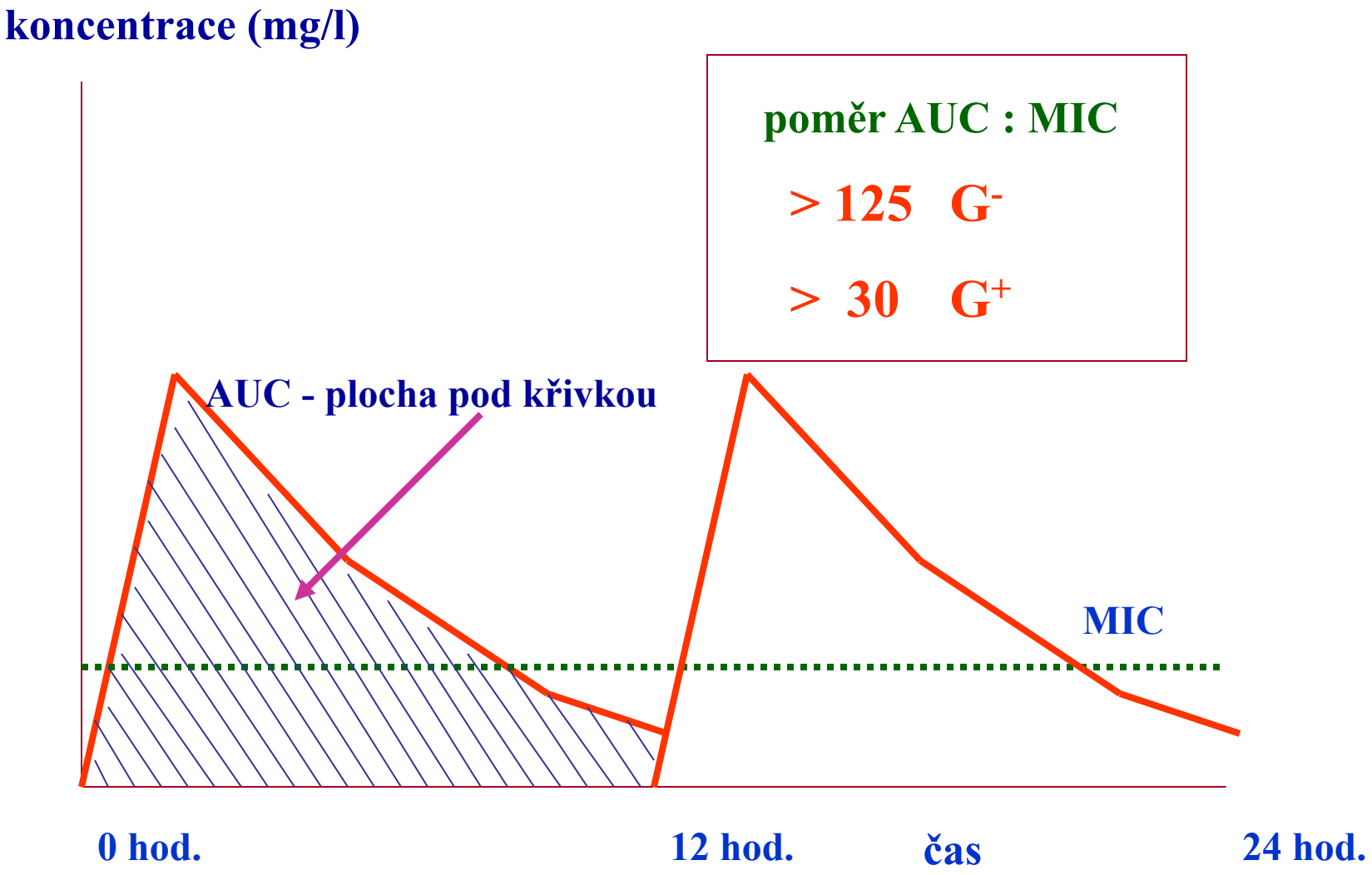
Chinolony



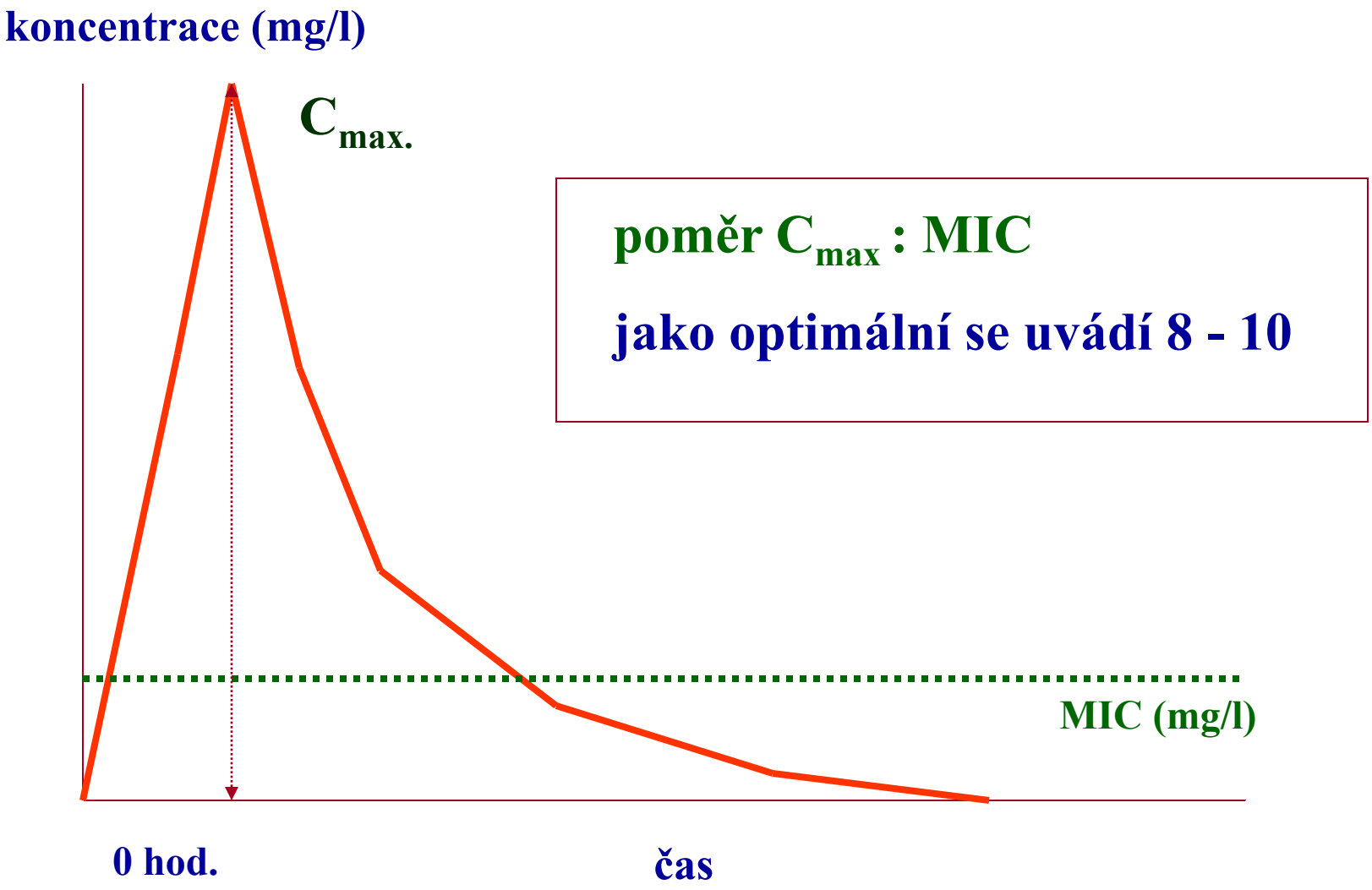
ATB závislá na koncentraci– antimikrobní účinnost koreluje s hodnotou poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC). Poměr AUC/MIC= AUIC (area under the inhibitory curve). Optimální antibakteriální aktivita je AUIC 125 a více, nižší hodnoty mohou selektovat rezistentní kmeny

Cílem dávkovacího režimu je dosažení maximální koncentrace účinné látky , neboli koncentrace by měla převyšovat MIC zhruba 10x

Účinek závislý na koncentraci



Účinek závislý na koncentraci



Farmakodynamika FQ

Účinek v závislosti na koncentraci
Veliký distribuční objem, koncentrace **v moči, stolici, žluči, v ledvinách plicích, kostech, neutrofilech a makrofázích** obvykle dosahují vyšších než sérových koncentrací. Rovněž pronikají v dostatečné koncentraci **přes zanícené meningy**.
T1/2 (poločas eliminace) – 3 hodiny i více ,

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

Hlavní indikace : nekomplikované uroinfekce G – etiologie

Spektrum: enterobakterie, omezeně *P.aeruginosa*
Distribuce: omezená, rychlá metabolizace, terapeutické koncentrace pouze v moči

Zástupci :
Nefluorované:
- **Kyselina nalidixová (Negram, Nevigramon),**
- **Kyselina oxolinová (Gramurin, Desurol),**

Fluorované:
- **Norfloxacin (Nolicin) první fluorovaný chinolon, v současnosti je dopúoručován pouze k léčbě IMC**

II. generace

- Průlomem ve vývoji chinolonů jako zásadně nové třídy chemoterapeutik se stala syntéza 6-fluoro-4-chinolonů. Fluorací uhlíku C6 se výrazně zvýšila antibakteriální účinnost.
- Fluorochinolony představují širokospektrá antimikrobní chemoterapeutika, určená k léčbě systémových infekcí.
- Parenterální o perorální formy, (velmi dobrá biologická dostupnost), možnost sekvenční terapie
- **Distribuce : systémová, intracelulární průnik**

- Spektrum účinku :
enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky… některé i mykobakteria
Distribuce : systémová, intracelulární průnik

II. generace – hlavní zástupci

- **Ciprofloxacin** (Ciprinol, Ciphin, Ciprobay)
- vysoká aktivita na enterobakterie, *P.aeruginosa*, hraniční na mykoplasmata, chlamydie vstřebávání z GIT 50 – 80 %
- biologický poločas 3-5 hod. (**aplikace 2 x denně**)
- Dávkování 200-400 mg i.v. 2x denně, u závažných infekcí až 600 2x denně, v tbl formě 250-500 mg tbl 2x denně, možnost sekvenční terapie
- 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** (Tarivid, Ofloxin): ve srovnání s CIP slabší aktivita na enterobakterie a *P.aeruginosa,* vyšší na mykoplasmata a chlamydie
- vstřebání z GIT min. 95 %
- delší biologický poločas
- Dávkování 200-400 mg tbl. 2x denně, 400-800 mg i.v. Možnost sekvenční terapie
- 90 % se vylučuje v nezměněné podobě močí

II. generace – hlavní zástupci

- **Pefloxacin** (Abaktal) 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

II. generace - 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. a VI. generace („respirační“ FQ)

- **Spektrum** : zesílený účinek na G+ koky (pneumokoky), intracelulární bakterie (mykoplasmata a chlamydie) a anaeroby; u některých snížená aktivita na G (*P.aeruginosa*)

- Vysoký stupeň absorbce ze zažívacího traktu
- Vysoké hladiny v plicní tkáni, bronchiálním sekretu, alveolární tekutině
- Dlouhý biologický poločas (až 20 hod.)
- **Hlavní zástupci :** levofloxacin, moxifloxacin, temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, tosufloxacin….

-

III. generace -hlavní indikace

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 – hlavní indikace

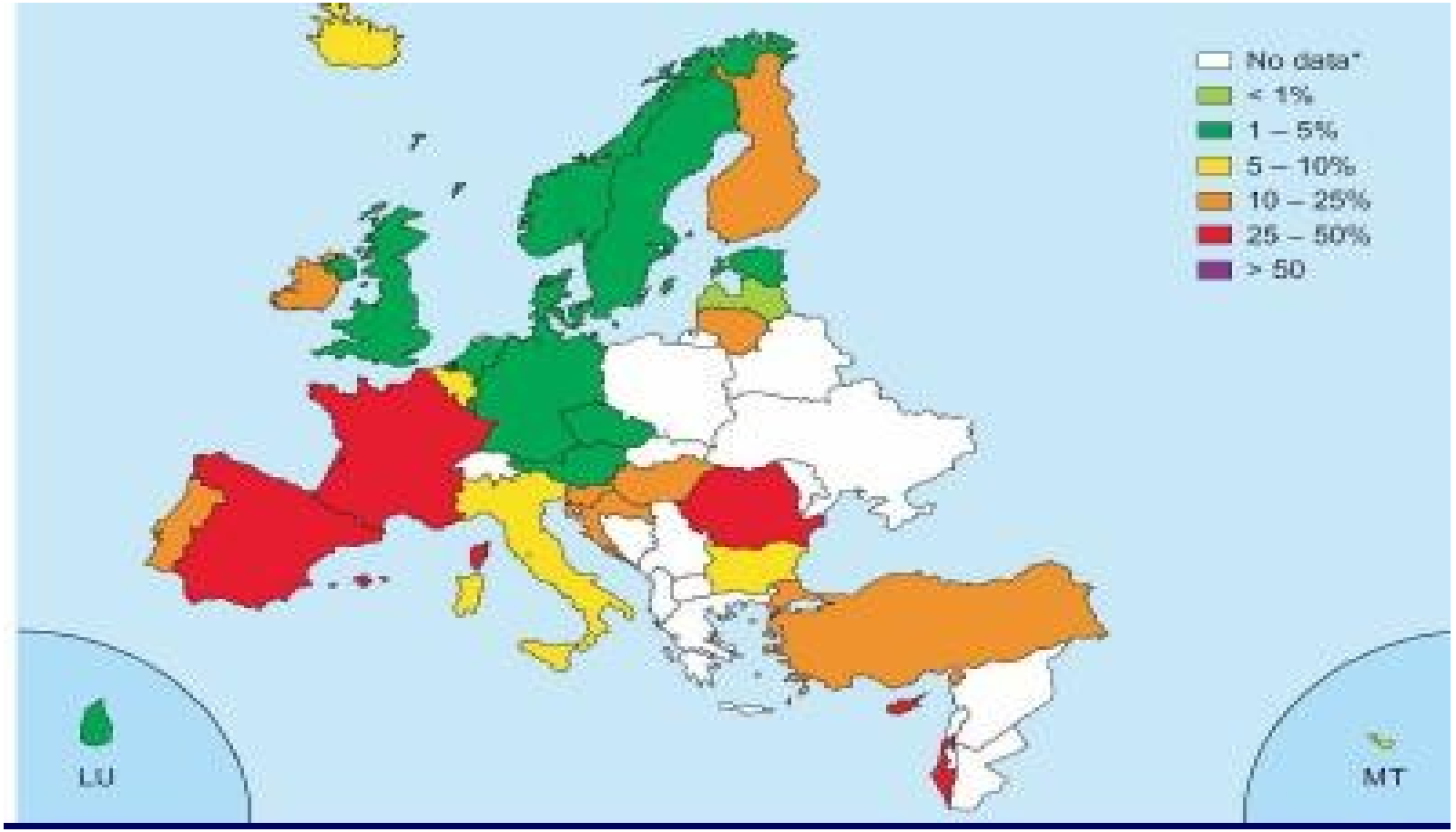
- Komunitní respirační infekce v oblastech s vysokým stupněm R (makrolidy, penicililiny)
- Bakteriální infekce nejasné etiologie (komunitní)
- Smíšené infekce (s účastí anaerobů)
- Uroinfekce

- **Levofloxacin** (Tavanic): L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma
- Vyšší aktivita na G+ bakterie, respirační FQ (cca 2 x vyšší aktivita na pneumokoky)
- Dávkování 250-500mg 1x denně v tbl i iv. formě
- Vylučován převážně ledvinami
- Moxifloxacin (Avelox):
- Dlouhý eliminační poločas
- Dávkování 400 mg 1x denně
- Metabolizován játry

Streptococcus pneumoniae a peniciliny

2007 3,9%, 2008 3,2%

www.earss.rivm.nl



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)

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)

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**
- **multirezistetní mykobakteriózy**
- **GIT infekce vyvolané rezistentními salmonelami a shigelami**…

Committe on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatric

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, kampylobakerových 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 salmonolových 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

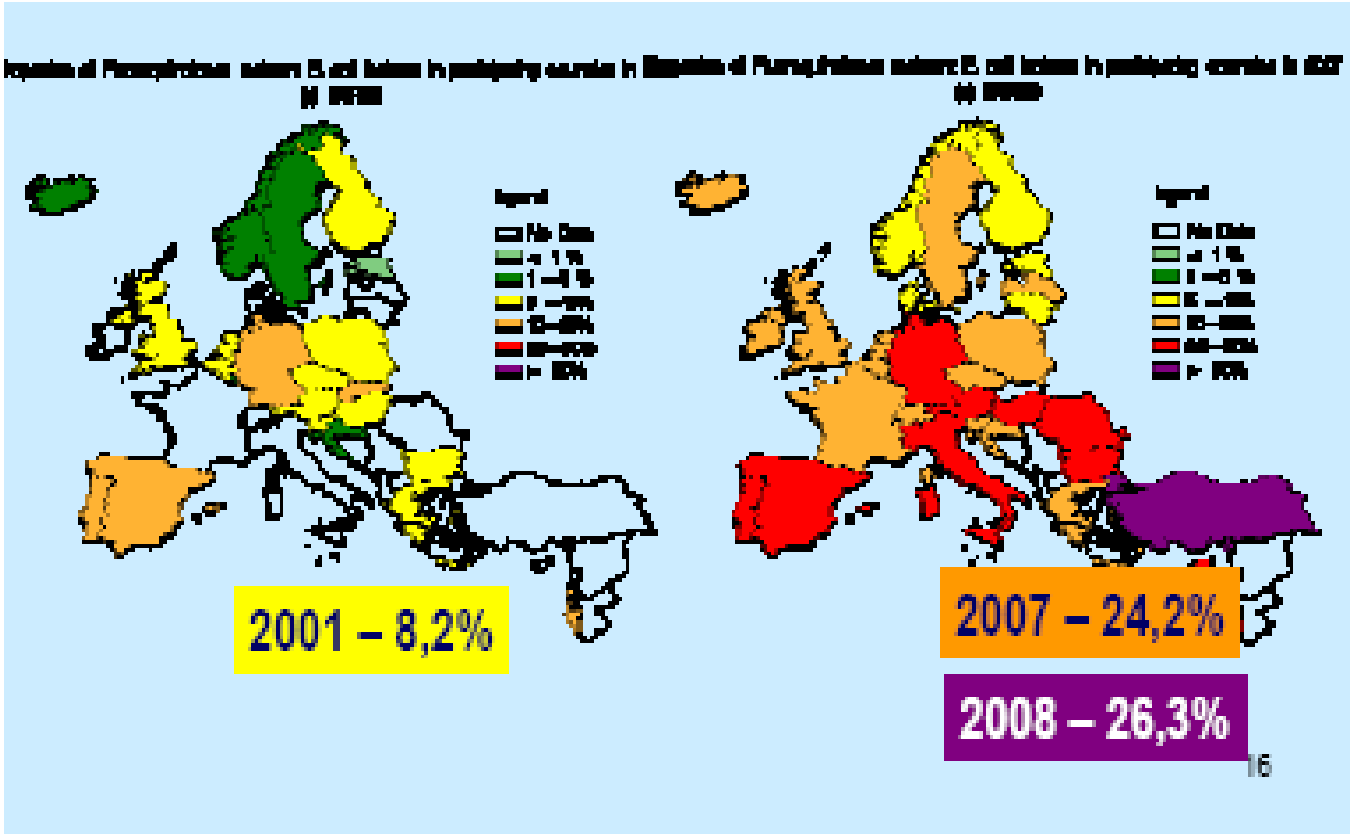
***E.coli*-alterace** podjednotky GyrA DNAgyrázy na podkladě jednobodové mutace genu *gyrA* vede nejčastěji k vysokému stupni rezistence k **kyselině nalidixové**, ale u vyšších generací chinolonů má za následek pouze snížení citlivosti a je třeba dalších mutací v *gyrA* nebo v *parC* k dosažení jednoznačné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

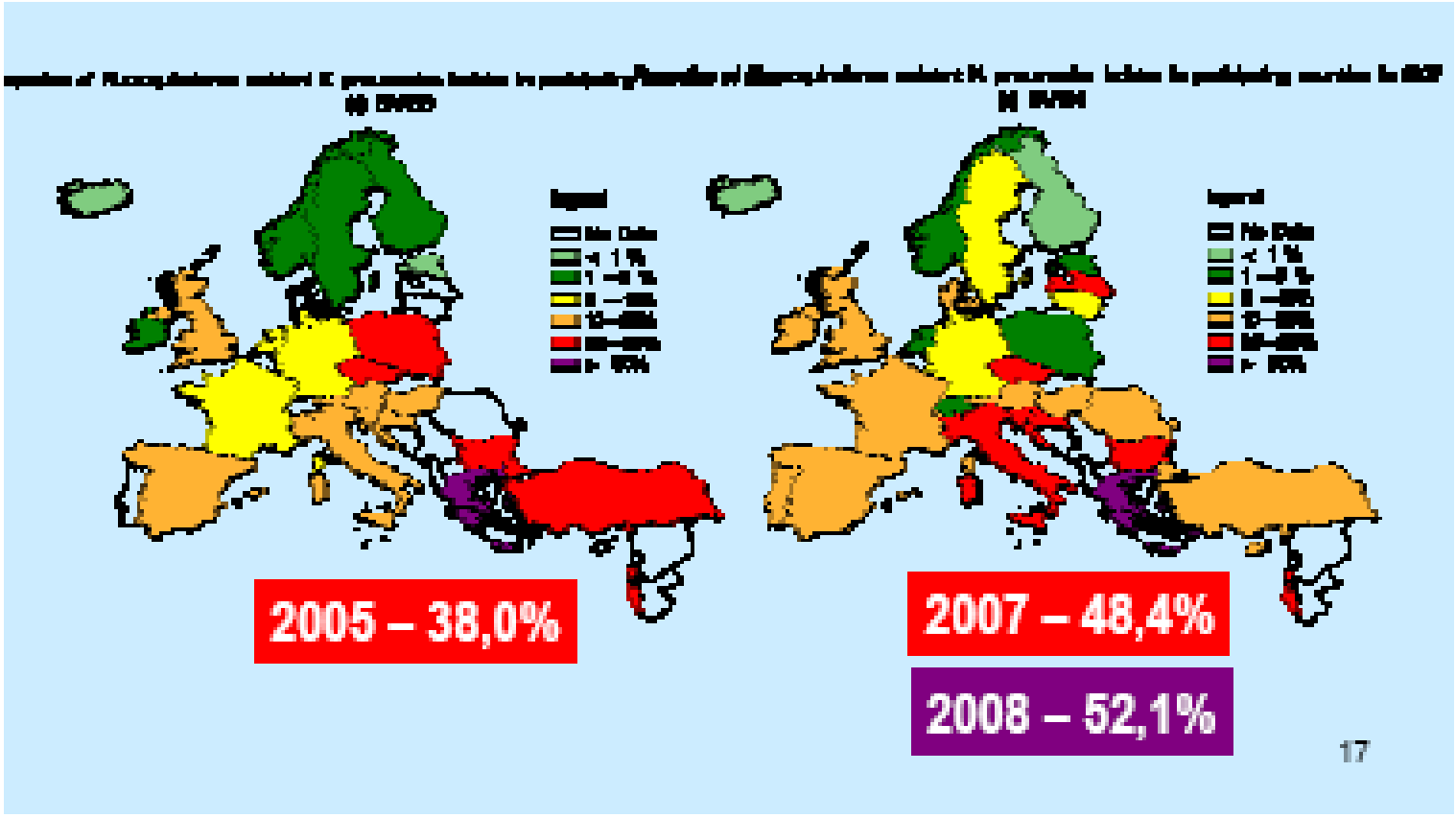
Rizika vzniku rezistence k FQ

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

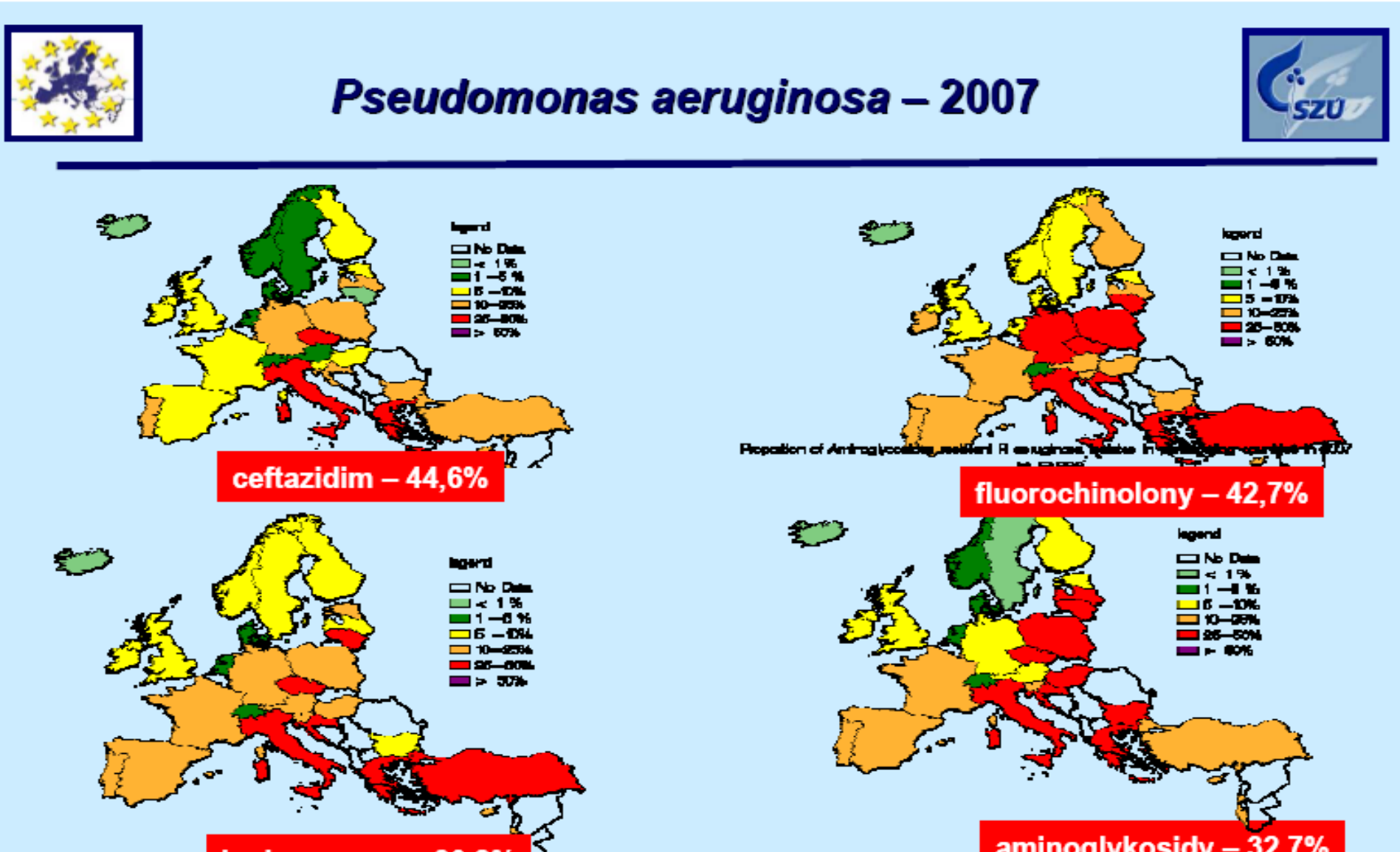
Escherichia coli a fluorochinolony (2009 23,1%)



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony (2009 54,2%)



Pseudomonas aeruginosa (2009 FQ 41,4%)



Závěr I.

Klady :

- baktericidní účinek
- výhodné farmakologické vlastnosti : biologická dostupnost,
- intraceluární 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 na příklad lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.

Děkuji za pozornost