

615.778.5/547.594

CHINOLONOVÁ CHEMOTERAPEUTIKA SE SILNÝM ANTIBAKTERIÁLNÍM ÚČINKEM

Prof. MUDr. Miroslav HEJZLAR, DrSc.

Katedra mikrobiologie lékařské fakulty hygienické Univerzity Karlovy v Praze
(vedoucí katedry: prof. MUDr. M. Hejzlar, DrSc.)

Úvod

Velká přizpůsobivost mikroorganismů umožňuje odolávat účinku různých antimikrobních látek. Podstatou této odolnosti je neobyčejně plastický genetický kód, mnohdy lokalizovaný v extrachromozomální plazmidové DNK.

Antibiotika jsou sice mocnou zbraní, avšak jejich účinek je do značné míry rušen vznikem rezistence u mikroorganismů. Protože rezistence je velmi často podmíněna produkcí destruktivních enzymů, farmaceutické firmy vyvíjejí stále nové deriváty a modifikace již známých antibiotik, které překonávají bakteriální rezistenci. Navzdory určité skepsi z konce padesátých let se ukázalo, že ani objevy zcela nových antibiotik ještě zdaleka neskončily.

V boji proti rezistenci mikroorganismů se osvědčuje střídavé používání antibiotik s různým mechanismem účinku, kombinace preparátů a především účelné, vědecky zdůvodněné používání antibiotik.

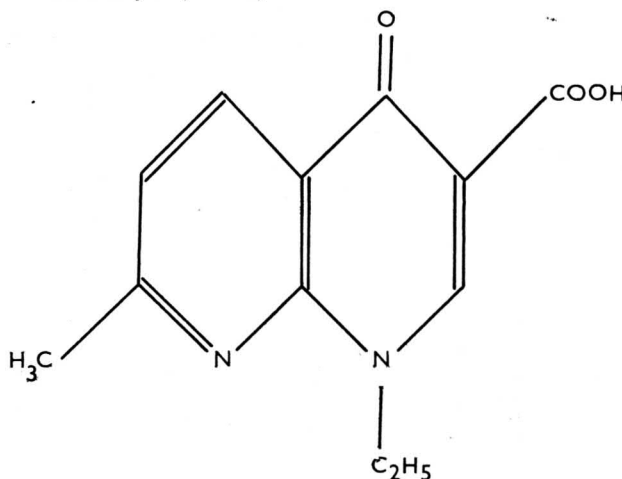
Cesta k úspěšné léčbě infekčních chorob a komplikací nevede však jen přes antibiotika. Ukazuje se, že je účelné používat i jiné chemopreparáty. Podmínkou ovšem je, aby byly co nejméně toxické, působily systémově, baktericidně a měly dobré farmakokinetické vlastnosti. Tyto požadavky mají ve velké míře splnit chinolonové deriváty, které mohou koncem druhé poloviny osmdesátých let patřit k nejvýznamnějším chemoterapeutikům.

Základní charakteristiky chinolonů

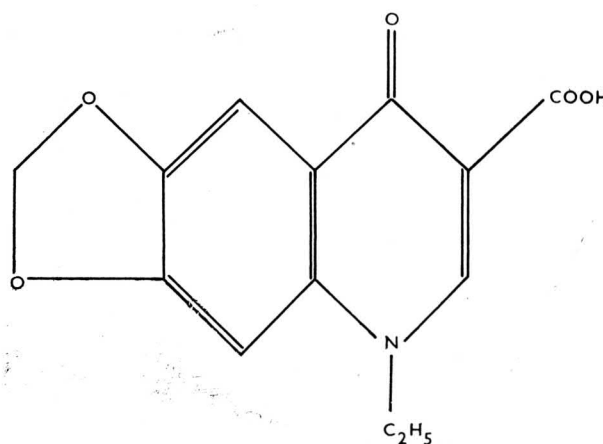
Terminologie této skupiny preparátů je zatím nejednotná. V některých pracích jsou označovány jako chinolony, v jiných jako chinoliny, další autoři používají názvu chinolonkarboxylové kyseliny atd.

Tak či onak, k první v této řadě nutno počítat **kyselinu nalidixovou**, která byla syntetizována již v roce 1962 v laboratořích Sterling Winthrop a původně řazena mezi naftyridinové deriváty.

Nalidixová kyselina je dnes již více méně obsolentní, ale v šedesátých a na začátku sedmdesátých let splnila svou úlohu jako relativně dobré chemoterapeutikum pro infekce močového traktu. Nedostatkem byl spíše bakteriostatický účinek a relativně snadný vznik rezistentních variant. Navíc i spektrum kys. nalidixové nezahrnovalo například grampozitivní bakterie, pseudomonády, mykobakterie, houby a viry. Pro systémové infekce se kys. nalidixová nehodila pro svůj omezený účinek a farmakokinetickou nedostatečnost.



Kyselina nalidixová



Kyselina oxolinová

Mladším derivátem chinolonové řady je **kyselina oxolinová**, která má podobné spektrum jako kys. nalidixová, ale působí poněkud silněji a zasahuje také stafylokoky. Oba deriváty se vcelku špatně vstřebávají ze zažívacího traktu a nevytvářejí dostatečné koncentrace pro systémovou chemoterapii. Navíc jsou do značné míry metabolizovány, většinou cestou glukuronidace.

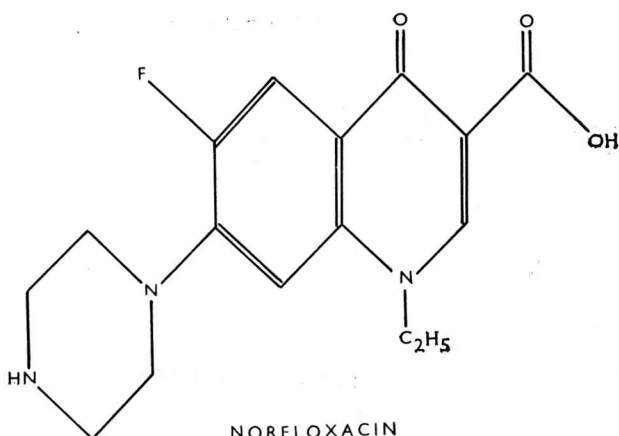
Dalším chinolonovým derivátem je **cinoxacin**, syntetizovaný v roce 1973. Účinek má podobný jako předchozí deriváty, ale méně se váže na bílkoviny — asi v 65 %.

Také další deriváty nepřinesly nic zásadně nového, snad s výjimkou solidního účinku proti *Pseudomonas aeruginosa*. Patří sem **kyselina piromidová** a **kyselina pipemidová** — oba preparáty pro léčbu močových infekcí. Nepři-

nesly žádný zvláštní obrat pro taktiku léčby v této indikaci.

Převážná většina chinolonových derivátů má speciální mechanismus účinku: zasahují inhibičně proti DNK gyráze bakterií (Traub, 1984) (20).

Při pokusu o další třídění chinolonů můžeme počítat kys. pipemidovou, enoxacin a ofloxacin k tzv. azachinolonům, zatímco dnes nejdůležitější preparáty norfloxacin a ciprofloxacin řadíme mezi pravé chinolony (4, 9, 20, 21). Vedle nich je však další derivát **rosoxacin** už jen vývojovou etapou, byť docela zajímavou.



Mnoho pozornosti bylo věnováno v několika posledních letech **norfloxacinu**. Jeho předností je široké spektrum účinku, dobrá farmakokinetika a schopnost působit baktericidně v různých tkáních (3, 7, 8, 10, 14). Ve srovnání se staršími deriváty považují španělští autoři norfloxacin za nejúčinnější (8). Americký badatel Neu označuje norfloxacin za srovnatelný nebo lepší než cefotaxim, moxalaktam, cefoxitin, ampicilin, tikarcilin a trimethoprim (14). Gadebusch se zabýval podrobněji mechanismem účinku norfloxacinu a doložil, že k inhibici DNK gyrázy dochází zhruba třemi cestami:

1. inhibicí ATP dependentní „zavíjecí“ reakce DNK gyrázy
2. inhibicí relaxace zavínuté DNK
3. rozlomením dvojzávitnicové DNK

Výsledkem komplexního působení norfloxacinu je pak filamentace bakterií, hlavně gramnegativních, zduřování buněk *Staphylococcus aureus* a lýza kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (7).

Corrado upozornil na vedlejší účinky norfloxacinu. Asi ve 2,7 % se objevují gastrointestinální poruchy, v 0,8 % neurologické, v 0,5 % procenta alergické a v 1 % bylo nutno přerušit léčbu v důsledku intolerance preparátu. Těžké reakce byly zaznamenány v 0,3 % (3).

Reprezentativní pohled na účinek norfloxacinu in vitro podal na téměř patnáctitisícové sestavě klinických izolátů Gadebusch (7).

Z jeho údajů vyplývá, že valná většina enterobakterií je inhibována setinami až dvěma mikrogramy norfloxacinu, výjimku tvoří jen rod *Serratia*, kde u 1254 testovaných kmenů bylo rozmezí MIC norfloxacinu 0,13–4,0 mg/l, podobně jako u 2138 kmenů *Pseudomonas aeruginosa* s MIC 0,8–8,0 mg/l. Dobře citlivé jsou však také stafylokoky a enterokoky.

Velmi významné pro norfloxacin je především to, že se dobře distribuuje v těle, a může tedy vystupovat jako systémové chemoterapeutikum či „antibiotikum“, jak je někteří označují. Adhami se spolupracovníky charakterizuje norfloxacin jako nový chinolinový derivát se spektrem širším a s vyšším účinkem, než má kyselina nalidixová a cinoxacin, zvláště proti gramnegativním bakteriím a *Pseudomonas aeruginosa*. Na *Serratia* a *Pseudomonas* účinkuje norfloxacin lépe než kyselina pipemidová a navíc je aktivní také vůči grampozitivním bakteriím a gonokokům (1). Po dávce 400 mg per os je dosaženo maximální sérové hladiny 1,5 mg/l asi za 1,5 hodiny, sérový poločas odpovídá asi 3,5 hodiny. Za 24 hodin je do moči vyloučeno 27 % podané dávky a v tkáňové tekutině je 80–110 % sérových koncentrací v různé době po podání (1). Tyto údaje vcelku potvrdil Wise, zvláště průnik do zánnětlivého exudátu. Upozornil také na to, že norfloxacin je metabolizován v játrech na šest metabolitů, ale jen zčásti, aniž by to ohrozilo jeho dobrý systémový účinek (24).

Důležitá pro osvětlení farmakokinetiky norfloxacinu je zvláště práce Rogersova, která dokládá základní farmakokinetické parametry po různých dávkách preparátu per os u dobrovolníků a pacientů s neporušenou funkcí jater a ledvin. Reprodukují ji volně pro lepší představu v tabulce 1 (17).

Gadebusch upozornil na možnost praktického využití testování účinnosti norfloxacinu diskovým agarovým difúzním testem. Disk s obsahem 10 mikrogramů látky dal výsledky odpovídající těmto hodnotám:

- zóna větší než 17 mm v průměru = citlivý mikrob (MIC < 16 mg/l)
- zóna 13–16 mm v průměru = střední citl. (MIC = 32 mg/l)
- zóna menší než 13 mm v průměru = rezistence (MIC > 64 mg/l)

Týž autor také upozornil, že v experimentech na opicích prokázal větší tkáňové hladiny norfloxacinu ve srovnání se sérovými (7).

Sabbaj a spol. potvrdili výborný účinek norfloxacinu u různých infekcí močového systému. Léčebný efekt byl dosažen v 84–97 %, počítaje k tomu i pseudomonádové infekce (18).

Vynikající účinek norfloxacinu u močových infekcí a jeho nadřazenost nad staršími deriváty je mimo jakékoliv pochyby. Otázkou je, jak se uplatní u jiných infekcí, zvláště respiračního a gastrointestinálního systému.

Jak dokazuje například práce Wolfa a spol.,

Tab. 1

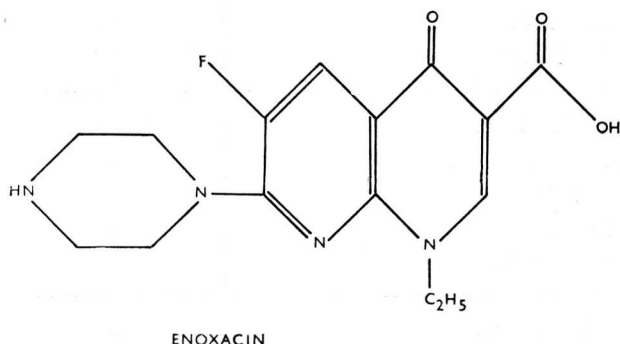
Základní farmakokinetické parametry norfloxacinu

Dávka v mg forma	Procento exkrece do moči z celkově podané dávky	AUC mg.h/ml	C _{max} mg/l	T _{max} /h	T _{1/2β} h
400 cps	31,5	6,2	1,6	1,1	3,1
800 cps	28,7	12,2	2,4	1,4	3,1
1200 cps	29,0	19,1	3,5	1,8	3,8
400 tabl	26,5	6,6	1,5	1,0	3,2
1600 cps	29,2	24,1	3,8	1,9	4,1

Pozn.: sestaveno podle práce Rogerse z r. 1983 (17)

Vysvětlivky: cps = kapslová forma preparátu
 tabl = tabletová forma preparátu
 AUC = plocha pod křivkou
 C_{max} = vrcholová hladina antibiotika v séru
 T_{max} = čas dosažení vrcholové hladiny v séru
 T_{1/2β} = sérový poločas

další derivát chinolonové řady **enoxacin** má podstatně lepší farmakokinetiku. Dosahuje například po dávce 1600 mg per os špičkové sérové koncentrace kolem 8 mg/l a tato hladina neklesne pod 2 mg/l ještě za 24 hodin. Dávka 1200 mg vyvolá špičkovou sérovou hladinu kolem 6 mg/l za 2 hodiny po podání a za 10 hodin je ještě nad úroveň 2 mg/l a za 24 hodin 0,9 mg/l (25).



Davies a spol. předchozí údaje potvrdili, a navíc upozornili na výborný průnik enoxacinu do spůta (6).

Farmakokinetické přednosti enoxacinu poněkud koriguje práce Reevea a spol., kteří dokládají, že norfloxacin je zpravidla 2–10× účinnější než enoxacin (16).

Velmi cenné informace přináší práce Wiseho a spol., která dokládá základní farmakokinetické parametry enoxacinu a norfloxacinu. Volně lze obsažené údaje interpretovat v tabulce 2.

Jedním z nejzajímavějších chinolonů je **ciprofloxacin**, který má velmi široké spektrum účinku a působí i na bakterie rezistentní na kyselinu nalidixovou či pipemidovou, protože má 20–130× vyšší účinek in vitro. Enterobakterie inhibuje v převážné většině při MIC 0,003–2,0 mg/l, výjimečně vyšších. Výborně citlivé jsou také pseudomonády, acinetobakte-

Tab. 2

Základní farmakokinetické parametry enoxacinu a norfloxacinu

Tělní tekutina	Jednotlivé parametry	Enoxacin	Norfloxacin
Sérum	T _{max} (h)	1,9	1,5
	C _{max} (mg/l)	3,7	1,45
	T _{1/2β} (h)	6,2	3,25
	AUC _{0-∞} (mg/l.h)	28,8	5,4
Tekutina puchýřů	T _{max} (h)	3,7	2,3
	C _{max} (mg/l)	2,9	1,0
	T _{1/2β} (h)	7,2	3,5
	AUC _{0-∞} (mg/l.h)	32,8	5,8
Exkrece do moči za 24 hodin	procento dávky	61,2	27,0

Pozn.: údaje v tabulce uspořádány podle práce Wiseho a spol. (22)

ry, stafylokoky a hemolytické streptokoky, ale také hemofily a kampylobaktery. Méně citlivé jsou anaeroby s rozmezím MIC od 0,25 do 32,0 mg/l (5, 13).

Ciprofloxacin se vstřebává dobře ze zažívacího traktu a lze jej podávat také nitrožilně. Někteří autoři udávají, že je účinnější než cefuroxim, cefachlor, ceftazidim, cefotaxim, aztreonam, imipenem, gentamycin, amikacin, meticilin, nalidixová kyselina a norfloxacin (5).

Za rezistentní můžeme považovat některé kmeny *Bacteroides fragilis* a *Clostridium* spp. s MIC až 128 mg/l. **Nadřazenost ciprofloxacinu nad celou řadou antibiotik a chemopreparátů in vitro je zcela nepochybná.** Příznivá je i jeho relativně malá vazba na bílkoviny — 20 až 28 % (16).

Boerema a spolupracovníci dokládají, že ciprofloxacin se po dávce 500 mg per os rychle vstřebává ze zažívacího traktu a sérová hladina dosahuje vrcholu za jednu až dvě hodiny,

Tab. 3

Porovnání antibakteriální MIC₉₀ chinolonových derivátů

Bakteriální kmeny	Počet kmenů	Chinolonový derivát	MIC ₉₀ mg/l
Escherichia coli	100	Nalidixová kys.	32
		Ofloxacin	1
		Enoxacin	1
		Norfloxacin	0,25
		Ciprofloxacin	<0,03
Enterobacter spp.	59	Nalidixová kys.	32
		Ofloxacin	0,25
		Enoxacin	0,25
		Norfloxacin	0,25
		Ciprofloxacin	0,06
Serratia spp.	47	Nalidixová kys.	>128,0
		Ofloxacin	4,0
		Enoxacin	16,0
		Norfloxacin	4,0
		Ciprofloxacin	0,06
Pseudomonas aeruginosa	98	Nalidixová kys.	>512,0
		Ofloxacin	4,0
		Enoxacin	4,0
		Norfloxacin	2,0
		Ciprofloxacin	0,25
Enterokoky	80	Nalidixová kys.	1024,0
		Ofloxacin	2
		Enoxacin	16
		Norfloxacin	8
		Ciprofloxacin	1
Staphylococcus aureus	100	Nalidixová kys.	256
		Ofloxacin	0,5
		Enoxacin	2
		Norfloxacin	2
		Ciprofloxacin	0,5

Pozn.: zpracováno podle údajů Wiseho a spol. z roku 1984 (22, 23, 24) a Cullmanna a spol. z roku 1985 (4)

přičemž poločas vylučování odpovídá 4,3 hodiny. Přitom je výborný průnik do prostatické tkáně — až 200 % sérových hladin. Za dvě až šest hodin po aplikaci ciprofloxacinu v dávce 500-mg pohybovaly se sérové koncentrace mezi 1–2 mg/l, v prostatické tkáni 1,4–3,8 mg/g (2).

Zajímavou skutečností je, že ciprofloxacin účinkuje dobře i na chlamydie, a to při MIC 0,5–1,0 mg/l (11).

Přestože účinek in vitro není vždy rozhodující pro terapeutický efekt, srovnání MIC dává

velmi cenné informace o možnostech jednotlivých derivátů. Příklad si můžeme ukázat na odborných publikacích z let 1984–1985, které jsou volně interpretovány v tabulce 3.

Pozice chinolonových derivátů byla na počátku roku 1985 otevřená. Deriváty prvé a zčásti i druhé generace patří víceméně historii. Novější deriváty však slibovaly velmi mnoho pro své velice široké spektrum účinku, silný baktericidní účinek, dobrou farmakokinetiku a především nezkříženou rezistenci s většinou dosud známých antibiotik a chemotera-

Tab. 4

Literatura

Přehled starších a novějších chinolonů podle generací

Gene- race	Jednotlivé deriváty	Poznámky, případně krátká charakteristika
I	Nalidixová kyselina Oxolinová kyselina Piromidová kyselina Flumechin	Již obsolentní Slabší, hl. močové infekce U nás neužívána U nás jen výjimečně
II	Pipemidová kyselina Droxacin Rosoxacin Cinoxacin	Širší spektrum než nalidix. kyselina, slabší systémový účinek Širší spektrum, slabší systémový účinek Dtto Dtto
III	Ofloxacin (Hoechst Co.) Enoxacin (Goedecke Co.) Norfloxacin (Merck, Sharp, Dohme Co.) Ciprofloxacin (Bayer Co.) Pefloxacin (Rhône-Poulenc Co.)	U nás zatím neužíván, ale jde o perspektivní látku s dobrým systémovým účinkem Dtto Perspektivní preparát pro orální i nitrožilní aplikaci, velmi široké spektrum In vitro jeden z nejúčinnějších derivátů s dobrou kinetikou a možností systémové aplikace u infekcí rezist. na různá antibiotika a chemoterapeutika Rovněž velmi slibný preparát jako předchozí, v těle se metabolizuje na řadu antibakteriálně účinných metabolitů

Pozn.: jde o provizorní autorovo třídění chinolonů na generace, které v dalším vývoji patrně dozná změny

peutik. Dá se předpokládat, že v dohledné době mohou hrát chinolonové deriváty velmi významnou roli nejen pro své medicínsky významné vlastnosti, ale i z ekonomického hlediska. To bylo také důvodem, proč jsem se pokusil letmo načrtnout základní charakteristiky této skupiny chemoterapeutik.

Souhrn

Je podán přehled základních vlastností a rozdělení chinolonových chemoterapeutik. Zvláště jsou probrány charakteristiky novějších derivátů enoxacinu, norfloxacinu a ciprofloxacinu. Jejich význam spočívá v širokém antimikrobním spektru, baktericidním systémovém účinku, dobrých farmakokinetických vlastnostech a především nezkřížené rezistenci s většinou známých antibiotik a chemoterapeutik. Dá se předpokládat růst významu chinolonů v nejbližší době.

- ADHAMI, Z. N. - WISE, R. - WESTON, D. - CRUMP, B.: The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. *Chemotherapy*, 13, 1984, s. 87–92.
- BOEREMA, J. B. J. - DALHOFF, A. - DEBRUYNE, F. M. Y.: Ciprofloxacin distribution in prostatic tissue fluid following oral administration. *Chemotherapy*, 31, 1985, s. 13–18.
- CORRADO, M. et al.: The safety profile of norfloxacin during clinical trials. *Proceedings of the 13th Internat. Congress of Chemotherapy*, part 38, SS 4.6/9, Vienna 1983.
- CULLMANN, W. - STIEGLITZ, M. - BAARS, B. - OFFERKUCH, W.: Comparative evaluation of recently developed quinolone compounds. *Chemotherapy*, 13, 1985, s. 19–28.
- CHATTOPADHYAY, B. - TELI, J. C.: In vitro activity of ciprofloxacin (Bay 09867). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, 1984, s. 191–192.
- DAVIES, B. J. - MAESEN, F. P. V. - TEENGs, J. P.: Serum and sputum concentrations of enoxacin after single oral dosing in a clinical and bacteriological study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, 1984, Suppl. C, s. 83–89.
- GADEBUSCH, H. H.: Antibacterial properties of norfloxacin. *Proceedings of the 13th Internat. Congress of Chemotherapy*, Part 38, SS 4.6/9, Vienna 1983.
- GARCIA-RODRIGUEZ, J. A. - GOMEZ-GARCIA, A. C. - RODRIGO, N.: In-vitro activity of norfloxacin against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, 1984, s. 192–193.
- GREENWOOD, D. - SLACK, R.: Comparative efficacy of norfloxacin and other agents of the nalidixic acid series in conditions simulating the treatment of bacterial cystitis. *Proceedings of the 13th Internat. Congress of Chemotherapy*, part 38, SS 4.6/9, Vienna 1983.
- GREENWOOD, D. - OSMAN, M. - GOODWIN, J. - COLISHAW, W. A. - SLACK, R.: Norfloxacin: Activity against urinary tract pathogens and factors influencing the emergence of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 13, 1984, s. 315–323.
- HEESSEN, F. W. A. - MUYTJENS, H. L.: In vitro activities of ciprofloxacin, pipemidic acid, cinoxacin, and nalidixic acid against Chlamydia trachomatis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 25, 1984, s. 123–124.
- JUREK, E. A. - WEINER, L. B. - GRANATO, P. A.: In vitro activity of rosoxacin against Haemophilus influenzae. *Chemotherapy*, 29, 1983, s. 262–264.
- KING, A. - SHANNON, K. - PHILLIP, I.: The in-vitro activity of ciprofloxacin compared with that of norfloxacin and nalidixic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 13, 1984, s. 325–331.
- NEU, H. C. - CHIU, N. - LABTHAVIKUL, P.: Norfloxacin compared to other antibacterial agents. *Proceedings of the 13th Internat. Congress of Chemotherapy*, part 38, SS 4.6/9, Vienna 1983.
- REEVES, D. S. - BYWATER, M. J. - HOLT, H. A. - WHITE, L. O.: In-vitro studies with ciprofloxacin, a new 4-quinoline compound. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 13, 1984, s. 333–346.
- REEVES, D. S. - BYWATER, M. J. - HOLT, H. A.: The activity of enoxacin against bacterial isolates in comparison with that of five other agents and factors affecting that activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, 1984, Suppl. C, s. 7–17.
- ROGERS, J. D.: Disposition and bioavailability of norfloxacin following oral administration in man. *Proceedings of the 13th Internat. Congress of Chemotherapy* part 38, SS 4.6/9, Vienna 1983.
- SABBAJ, J. - HOAGLAND, V. L. - CORRADO, M. L.: Clinical experience with norfloxacin in the treatment of urinary tract infection. *Proceedings of the*

- 13th Internat. Congress of Chemotherapy, part 38, SS 4.6/9, Vienna 1983.
19. TRAUB, W. H. - SPOHR, M.: In-vitro antibiotic susceptibility of Legionellaceae: Search for alternative antimicrobial drugs. *Chemotherapy*, 30, 1984, s. 182 až 187.
20. TRAUB, W. H.: Intraphagocytic bactericidal activity of bacterial DNA gyrase inhibitors against *Serratia marcescens*. *Chemotherapy* 30, 1984, s. 379—386.
21. TRAUB, W. H.: Incomplete cross-resistance of nalidixic and piperidic acid-resistant variants of *Serratia marcescens* against ciprofloxacin, enoxacin and norfloxacin. *Chemotherapy*, 31, 1985, s. 34—39.
22. WISE, R. - LOCKLEY, R. - WEBBERLY, M. - ADHAM, Z. N.: The pharmacokinetics and tissue penetration of enoxacin and norfloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, 1984, Suppl. C, s. 75 až 81.
23. WISE, R. - ANDREWS, J. M. - DANKS, G.: In vitro activity of enoxacin (CI-919), a new quinolone derivative, compared with that of other antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 13, 1984, s. 237—244.
24. WISE, R.: Norfloxacin — a review of pharmacology and tissue penetration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 13, 1984, Suppl. B, s. 59—64.
25. WOLF, R. - EBERL, R. - DUNKY, A. et al.: The clinical pharmacokinetics and tolerance of enoxacin in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, 1984, Suppl. C, s. 63—69.
- Klíčová slova: Chinolové deriváty — rozdělení; Baktericida; Farmakokinetika; Spektrum; Enoxacin; Norfloxacin; Ciprofloxacin; Předpověď.