

Základy antimikrobiální terapie 6

**Chinolony
Rifampicin**

9. 4. 2024

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Dělení podle mechanismu účinku

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)

beta-laktamy
glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

fluorochinolony

rifampicin

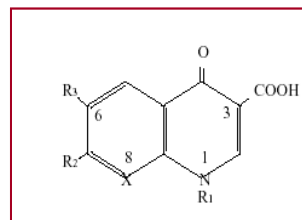
fidaxomicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

Chinolony



Základní model - chinolin

- Náhodný objev antibakteriálního působení chinolonů při syntéze antimalarika chlorochinu 1962 \Rightarrow vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - **nalidixová kyselina** - první chinolonové chemoterapeutikum (v praxi 1964), 70. léta **kys. oxolinová**, pouze pro IMC

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 účinnost kys. nalidixové)
- konec 90.let –**desfluorochinolony**

- původně pouze močová chemoterapeutika
- později systémový účinek, potencovaná aktivita na G-bakterie
- ještě později další rozšiřování spektra účinku - „respirační“ fluorochinolony“, anaeroby; zlepšování farmakologických vlastností, omezování toxických účinků

Mechanismus účinku

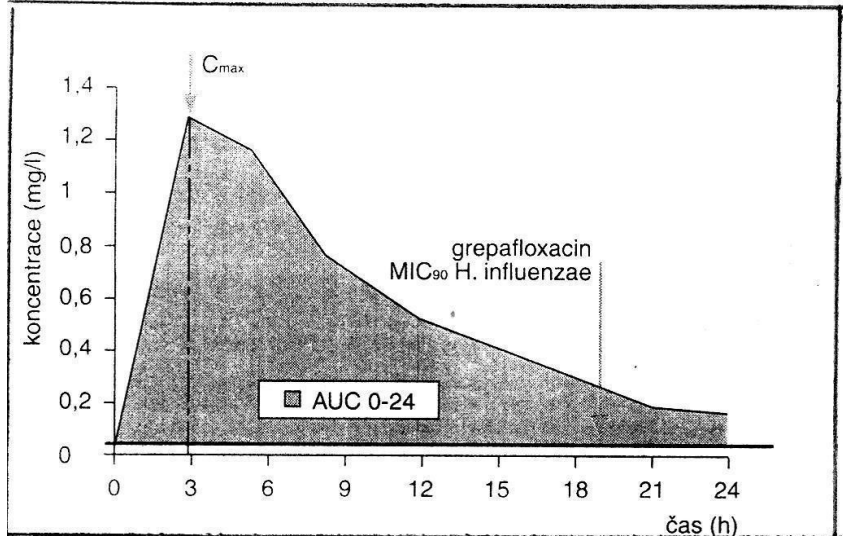
Baktericidní chemoterapeutika (účinek ale není tak razantní jako u antibiotik poškozujících bakteriální membrány) a současně **výborný průnik do tkání**

Chinolony selektivně **inhibují dva ze čtyř známých druhů bakteriálních topoizomeráz** konkrétně bakteriální topoizomerázu II (gyrázu) u G- bakterií a topoizomerázu IV u G+ bakterií, čímž **zabraňují replikaci bakteriální DNA a tedy množení bakterií.**

Pozor! bakteriální buňky mají různé mechanismy ke korekci poškozených míst na DNA, dokáží se tedy brzy adaptovat proto se **snadno utvoří rezistence k FQ!**

Moderní FQ mají vyváženou aktivitou na oba enzymy – širokospektrý účinek a prevence vzniku rezistence

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)

pro dobrý terapeutický účinek by poměr C max/MIC dosáhnout 8-10

Farmakodynamika FQ

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.

T_{1/2} (poločas eliminace) – 3 hodiny i více

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

Přednosti základních FQ

- široké spektrum (zvl. G- bakterie, intracelul.bakterie)
- baktericidní na bakterie v klidové fázi i ve fázi růstu a množení
- výhodná farmakokinetika
 - dobré vstřebávání z GIT
 - dobrý průnik do tkání i do buněk
 - vyučování různými cestami
- dobrá compliance
 - účinek ~ AUIC, PAE 1-3 hod (G- 2 hod., G+ 1 hod),
brát 2x denně, ne nutně v přesných intervalech
- nízká cena

Nevýhody a rizika FQ

NÚ: GIT obtíže: nauzea, anorexie

alergie

fotosenzibilizace

CNS: závratě, úzkost, insomnie, halucinace, křeče

tendinitidy, ruptury šlach

prodloužení QT, komorová tachykardie

nelze dětem, gravidním a kojícím ženám

interakce s jinými léky (cytochrom P₄₅₀, CYP1A2)

theofylin, warfarin, blokátory H₂, ...

relativně **rychlý vznik rezistence**

Klasifikace fluorochinolonů

- Chronologicky, podle struktury, spektra....
- *Generace* (podle použití)
 - I. Přípravky s omezeným účinkem na G- (močová chemoterapeutika)
 - II. Přípravky se systémovým účinkem a potencovanou aktivitou na G-
 - III. Přípravky s vyšší aktivitou na G+ (pneumokoky), „respirační FQ“
 - IV. Přípravky s vysokou aktivitou na G +rozšířeným účinkem na anaeroby...ubývá aktivita na G-, zejména *P.aeruginosa*

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 doporučován **pouze k léčbě IMC**, dávkování 400mg tbl 2x denně

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**

Spektrum účinku :

enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky... některé i mykobakteria

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)
- 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

Pefloxacin (Abaktal)

- **omezené spektrum** – nízká aktivita na pseudomonády; mykoplasmata a chlamydie
- dlouhý biologický poločas (aplikace 1 – 2 x denně)
- metabolizován v játrech (na norfloxacin), vysoké hladiny v žlučových cestách, výhodný při renálním selhání
- vyšší výskyt nežádoucích účinků

II. generace – hlavní zástupci

- CIP** **nejúčinnější (*P.aeruginosa*)**
vstřebávání 50-80 %, $t_{1/2}$ 3-4 hod
částečně metabolizován
vylučování různými cestami
- OFL** účinnost téměř jako CIP
vstřebávání 95 %, $t_{1/2}$ 5-7 hod
není metabolizován (méně interakcí)
vylučování močí (méně dysmikrobií)
- PEF** nižší účinnost
vstřebávání >90 %, $t_{1/2}$ 8-13 hod
metabolizován na norfloxacin
značný podíl **vylučován žlučí**

Indikace FQ – konsenzus

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>

- ✓ břišní tyfus a mimostřevní formy salmonelózy
- ✓ zoonózy (tularémie, brucelóza apod.)
- ✓ prostatitida, IMC způsobené *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ akutní exacerbace chronické bronchitidy
- ✓ infekce při cystické fibróze
- ✓ maligní otitis externa
- ✓ diabetická noha způsobené *Pseudomonas aeruginosa*

- ✗ běžné infekce močových cest
- ✗ gastroenteritidy, enterokolitidy
- ✗ infekce žlučových cest (+ profylaxe)
- ✗ uretritidy (STD)
- ✗ nozokomiální infekce, sepse

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 absorpce 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. a VI. generace („respirační“ FQ)

Levofloxacin (Tavanic):

- L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma
- vyšší aktivita na G+ bakterie, respirační patogeny (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
- částečně Působí i na anaeroby
- metabolizován játry

III. a 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

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

Rezistence k FQ

Vzniká snadno, už v průběhu léčby – stafylokoky, pseudomonády, kampylobaktery...

Mechanismy:

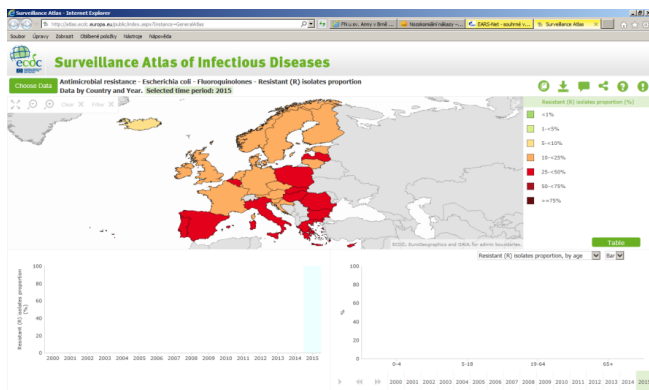
- Nejdůležitějším mechanismem v praxi je změna cílového místa, čili změna aktivního centra bakteriální gyrázy nebo topoizomerázy IV
 - snížení permeability buněčné stěny v důsledku změn porinů
 - eflux antibiotika
 - ochrana gyrázy a topoizomerázy IV pomocí malých proteinů označovaných *qnr*
 - enzymatická modifikace antibiotika. Zde se uplatňuje zejména acetyltransferáza AAC, je vzácný a může se šířit pomocí plasmidů
- Jednotlivé mechanismy rezistence se mohou kombinovat

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

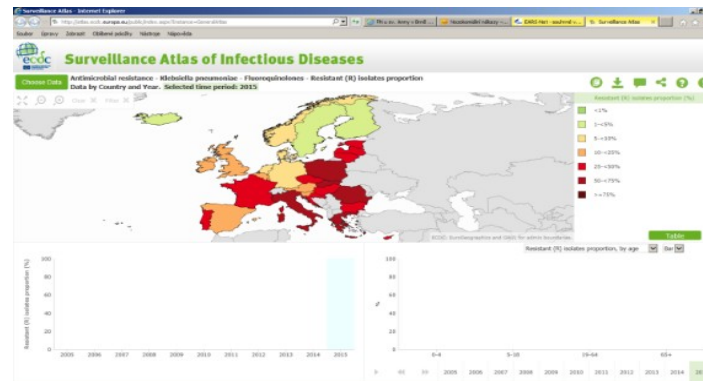
Rizika vzniku rezistence k FQ

- 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

E. coli 2021 20%



K. pneumoniae 2021 44%



FQ- závěr

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 na příklad lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž **významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.**

Nežádoucí účinky

- pojivové tkáně: tendinitidy, ruptura Achilovy šlachy, artralgie, otoky kloubů, parestázie končetin, svalová slabost, myalgie, ruptura aorty
- CNS zmatenost ... halucinace, paranoia
poruchy paměti a pozornosti
agitovanost, nervozita, úzkost, deprese, suicid. sklony
- fototoxicita
- hypoglykémie
- prodloužení QT, arytmie
- dysmikrobie (*Clostridium difficile*)
- poškození/selhání jater

Doporučení FDA a EMA

2015-18 FDA (The Food and Drug Administration)-federální agentura MZ USA, zodpovědná za ochranu a podporu veřejného zdraví

2017-18 EMA (European Medicines Agency), PRAC (výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků)

- pozastavit registraci chinolonů 1. generace kyselina nalidixová aj.
- vyřadit z indikací FQ následující položky
 - nekomplikované uroinfekce
 - akutní bakteriální sinusitida (ABS)
 - akutní exacerpace chronické bronchitidy (ABECB)
 - prevence a léčba průjmu cestovatelů
- při preskripci FQ informovat pacienty o rizicích léčby a o NÚ, které jsou důvodem pro okamžité přerušování léčby

Marchant J. When antibiotics turn toxic. Nature. 2018;555(7697):431-3.

Kaur K, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. J Community Support Oncol. 2016;14(2):54-65.

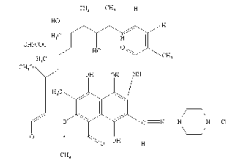
Hangas A, et al. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of topoisomerase 2. Nucleic Acids Res. 2018;46(18):9625-36.

Rifamyciny

Širokospektrá baktericidní ATB s výrazným účinkem proti mykobakteriím a G+ mikrobům, G- omezeně

- **Rifampicin** (Benemycin, Eremfat) - G+, G- ,TBC, Mykobacterium avium
- **Rifabutin** (Mykobutin) - Mykobacterium avium
- **Rifaximin** (Normix) – k léčbě cestovatelských průjmů kmeny E. coli, ne proti Salmonella, Shigella, Campylobacter

Rifampicin



FK: **resorpce úplná – ideálně nalačno**, $T_{1/2} = 3-4$ hod

Pk: vstřebávání z GIT jen nalačno, dobrá distribuce do tkání a do buněk (vazba na bílkoviny plazmy 75-80%)

Metabolizace v játrech, vylučován i močí

- široké spektrum, především na **G+ mikroby (stafylokoky, streptokoky)**, ale i **G- (gonokoky meningokoky) včetně intracelul. patogenů (legionely, brucely, chlamydie)**. Vyčleněn pro terapii TBC v kombinaci s dalšími léky (nelze volně předepsat).
- dávkování: tbl 150, 300mg. TBC obvykle 450 - 600 mg 1x denně pro léčbu ostatních infekcí 600 -1200mg/den 2-3x denně

Snadný vznik rezistence, nedávat v monoterapii !

- rezistence: primární vzácná, **sekundární se vyvíjí rychle** (podávat vždy v kombinaci s jinými antibiotiky)
- NÚ: alergické reakce, trombocytopenie, GIT obtíže, hepatotoxicita, akutní renální selhání,
- je silným induktorem cytochromu P450, což může být příčinou řady lékových interakcí (např. s klaritromycinem, doxycyklinem, antikoagulancii, antikonvulzivy...)
- **Sekrety barví oranžově**

Antibiotika

razantní účinek
především v ECT
pro léčbu sepsí

slabší účinek
především v ICT
intracelulární infekce

omezený průnik

velmi dobrý průnik

baktericidní

statické

peniciliny
cefalosporiny
aminoglykosidy
vankomycin

FQ
rifampicin

makrolidy
linkosamidy
tetracykliny
chloramfenikol