Možnosti fluorochinolonů v současné klinické praxi

Vojtěch Hanulík, Miroslava Htoutou Sedláková, Jana Petrželová, Milan Kolář
Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Fluorochinolony jsou čistě syntetické přípravky s antibakteriálním účinkem, které si svými výbornými vlastnostmi a širokým spektrem účinku získaly pevné postavení v léčbě mnoha bakteriálních onemocnění. Běžně se používají v humánní i veterinární medicíně, avšak jejich použití je spojeno s možností vzniku a šíření bakteriální rezistence a tím znehodnocení účinku těchto výborných přípravků.

Klíčová slova: rezistence, mechanizmus, indikace, moxifloxacin.

Options fluorochinolones in current clinical practice

Fluoroquinolones are purely synthetic agents with antibacterial effects. For their excellent properties and a broad spectrum of activity, they are well established in the treatment of many bacterial diseases. Fluoroquinolones are commonly used in both human and veterinary medicine. However, their application is associated with potential development and spread of bacterial resistance, impairing the activity of these excellent agents.

Key words: resistance, mechanism, indication, moxifloxacine.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 184–186

Fluorochinolony patří, spolu s beta-laktamovými a makrolidovými antibiotiky, k nejčastěji používaným antibiotickým přípravkům. Jejich obliba postupem času vzrůstala. A to z několika důvodů. Nejdůležitější je široké spektrum účinku zahrnující gramnegativní i grampozitivní bakterie, dále tzv. atypické patogeny (chlamydie, mykoplazmata) a částečně i bakterie anaerobní. Další výhodou fluorochinolonů je výborné vstřebávání z gastrointestinálního traktu po perorálním podání a intenzivní baktericidní účinek (1, 2). Pro tyto vlastnosti jsou fluorochinolony hojně používány nejen v humánní, ale i ve veterinární medicíně. Výhody, které použití fluorochinolonů přináší, jsou však vyváženy jejich nežádoucími vedlejšími účinky a hlavně rychlým vznikem bakteriální rezistence!

Mechanizmus účinku fluorochinolonů

Typický pro tuto skupinu léčiv je jejich silný baktericidní účinek. Ten je dán vazbou fluorochinolonů na enzymatický komplex rozplétající dvoušroubovici bakteriální DNA a jeho inhibicí. Toto rozpletení je z hlediska bakteriální buňky esenciální, bez toho není schopna transkripce genetické informace ani dělení, a tedy existence. Tuto činnost zajišťují dva enzymy: topoizomeráza IV a DNA gyráza (topoizomeráza II) (2). Oba enzymy mají velice podobnou strukturu a stejně tak i jejich podjednotky jsou kódovány podobnými geny. Podjednotky DNA gyrázy jsou kódovány geny *gyr*A a *gyr*B, podjednotky topoizomerázy IV geny *par*C a *par*E. Určité části těchto genů se dnes označují jako QRDS (z anglického „quinolone-resistance determining region"). Tyto části podléhají snadno mutacím, jejichž výsledkem je snížení afinity enzymů k fluorochinolonům a vznik různého stupně bakteriální rezistence (3, 4, 5).

Mechanizmus vzniku rezistence k fluorochinolonům

Stupeň rezistence je dán počtem jednotlivých mutací enzymů topoizomerázy IV či DNA gyrázy. První zásah do struktury cílových enzymů je označován jako primární mutace. Mutace sekundární pak dále zvyšují míru bakteriální rezistence vůči fluorochinolonům (5). Podstatný je fakt, že k těmto mutacím může dojít již během terapie, což může negativně ovlivnit léčebný výsledek. Mechanizmus vzniku rezistence je nejlépe popsán u kmenů *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*. Samozřejmě se ale tento problém netýká jen těchto druhů a vzestup rezistence je rovněž popisován u *Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae* a jiných klinicky významných bakterií (6).

Dalším mechanizmem odolnosti bakterií vůči účinku fluorochinolonů je snížení jejich koncentrace v bakteriální buňce. Zde se uplatňují dva základní mechanizmy – snížení množství porinů v bakteriální stěně a zvýšený efflux pomocí MDR (z anglického „multi drug resistance") pump. Ani jeden z těchto mechanizmů však bakteriím nezajistí úplnou ochranu proti fluorochinolonům a *in vitro* se tento efekt projeví jen mírným zvýšením minimální inhibiční koncentrace (6).

Nežádoucí účinky

Při podání fluorochinolonů je třeba počítat s možností vzniku nežádoucích účinků. Mezi v literatuře nejčastěji diskutované, avšak v klinické praxi velmi málo se vyskytující, patří fototoxicita, postižení šlach a vznik srdeční arytmie typu „torsades de pointes". Dále bylo na animálních modelech prokázáno poškození růstových chrupavek. Nicméně Burkhardt, et al. ve velké studii zahrnující více než 7 tisíc dětí léčených chinolony nezjistili žádné známky artropatie (7). Rovněž studie Hampel, et al. nezaznamenala u dětí léčených ciprofloxacinem pro cystickou fibrózu žádné známky postižení pohybového aparátu (8). Podobné závěry shrnula i studie Sendzik, et al., která se tímto problémem hlouběji zabývá (9).

Vznik fototoxické reakce je zřejmě dán halogenovými substituenty na pozici 8 a 6 chinolonového jádra. Během léčby může vzniknout středně těžká až velice závažná reakce již několik minut po vystavení se UV záření. V ČR používané fluorochinolony však vycházejí dle studií rizikovosti z tohoto pohledu jako relativně bezpečné. Je ale třeba na tuto možnost myslet. Riziko muskuloskeletárního postižení ve smyslu ruptury Achillovy šlachy nebo šlach ramene a ruky je obzvláště diskutováno u mladých aktivních sportovců, starších jedinců či pacientů se současnou terapií kortikosteroidy. Tyto komplikace se vyskytují zpravidla kolem třetího týdne po prvním podání, ale mohou se objevit i po dvou měsících od terapie. Vznik život ohrožující arytmie typu „torsades de pointes" je odhadován asi na 9 případů na 10 miliónů léčených. Přesné číslo je ale velice těžké zjistit (10).

Mezi další možné a častější nežádoucí účinky patří porucha kompenzace diabetu způsobená hypoglykemickým účinkem fluorochinolonů,

bolesti hlavy, závratě a gastrointestinální potíže ve smyslu nauzey a průjmu. Komplikace léčby fluorochinolony ve smyslu enterokolitidy způsobené *Clostridium difficile* se uvádí kolem 5 %, tato infekce ovšem hrozí u antibiotické terapie obecně (10, 11).

Vývoj fluorochinolonů

Fluorochinolony jsou přípravky čistě syntetického původu s antibakteriálním účinkem (1, 12). Podobně jako beta-laktamová antibiotika, se rozdělují do generací. Někteří autoři mluví o čtyřech, jiní pak jen o třech generacích. V české literatuře je užíváno dělení do generací čtyř a jako první generace jsou označovány nefluorované chinolony (13, 14, 15). První zmínka o chinolonech se datuje do počátku šedesátých let, kdy byla patentována kyselina nalidixová (15). Postupem času se zjistilo, že substitucí fluorem na pozici 6 chinolonového jádra se až desetkrát zvyšuje antibakteriální efekt těchto přípravků a dosahují tak výrazně baktericidnějšího účinku (12). Prvním takovým léčivem byl flumechin, patentovaný v roce 1973. Od této doby se tyto sloučeniny obecně označují jako fluorochinolony (1). Odhaduje se, že do současnosti bylo patentováno a vyzkoušeno přes deset tisíc modifikací fluorochinolonů, ale jen zlomek z nich je k dispozici pro terapeutické účely (12).

Jak již bylo uvedeno, základní chemickou kostrou je molekula chinolonu. Její postupnou modifikací různými substituenty bylo docíleno specifických vlastností jednotlivých sloučenin, které jsou v současné době používány pro léčebné účely.

Jednotlivé generace fluorochinolonů se liší především spektrem účinku proti různým patogenům, různou četností vedlejších nežádoucích reakcí a rychlostí nárůstu bakteriální rezistence. Kyselina nalidixová a kyselina oxolinová patří k první generaci. Pro tyto přípravky je typický účinek na gramnegativní bakterie jako *Escherichia coli* a jiné enterobakterie a dále jejich vylučování močí. Pro tyto vlastnosti byly využívány k léčbě lehkých uroinfekcí (15). Druhá generace, zahrnující ofloxacin, jeho L-isomer levofloxacin, dále ciprofloxacin a pefloxacin, je charakteristická svým systémovým účinkem a rozšířením účinku na širší spektrum gramnegativních bakterií. Na druhé straně účinek na grampozitivní bakterie je limitován (1, 13, 15). Podle některých autorů patří k třetí generaci gatifloxacin, grepafloxacin, sparfloxacin a jiné v ČR nedostupné přípravky (13, 15).

Od roku 2001 je v ČR registrován nadějný zástupce čtvrté generace moxifloxacin, který se do klinického použití dostává oproti jiným státům EU či USA až nyní. Jedním z cílů vývoje nových fluorochinolonů bylo rozšířit jejich spektrum účinku na grampozitivní bakterie. To se povedlo právě u moxifloxacinu, který spolehlivě inhibuje růst *Streptococcus pneumoniae* (12). Moxifloxacin si zachoval výborné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti a díky svému spektru účinku a výbornému průniku do plicní tkáně se užívá především pro léčbu závažných akutních respiračních onemocnění. Pro zmíněné skutečnosti se pro celou čtvrtou generaci fluorochinolonů vžilo označení „respirační fluorochinolony". Mimo moxifloxacinu do této skupiny patří i gemifloxacin, trovafloxacin a sitafloxacin. Tyto přípravky v současné době nejsou v ČR k dispozici (13).

Používání fluorochinolonů a růst bakteriální rezistence

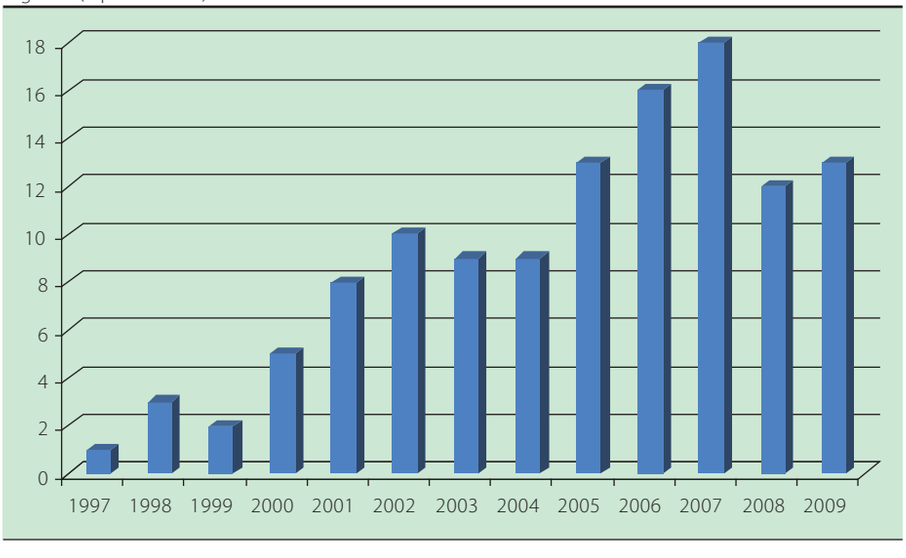
V mikrobiologii a v medicíně obecně platí, že na antibiotikum se dříve nebo později vytvoří rezistentní kmeny bakterií. Samozřejmě ani u fluorochinolonů tomu není jinak. Z údajů EARSS (The European Antimicrobial Resistance Surveillance System) vyplývá, že za posledních deset let se v ČR rezistence k fluorochinolonům u kmenů *Escherichia coli* či *Klebsiella pneumoniae* výrazně zvýšila. Konkrétně u *Escherichia coli* z 8 % v roce 2001 na 26 % v roce 2008 a u kmenů *Klebsiella pneumoniae* z 38 % v roce 2005 na 51 % v roce 2008. Počet rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* se v ČR dlouhodobě pohybuje lehce pod 50 % (16).

Růst bakteriální rezistence k fluorochinolonům je, mimo jiné faktory, způsobován nadužíváním těchto antibiotik v humánní a veterinární oblasti. Například v Belgii byla po roce 2002 spotřeba fluorochinolonů všech generací jedna z nejvyšších v Evropě (17). Rezistence *Streptococcus pyogenes* k ciprofloxacinu se pak v letech 2003 až 2005 vyšplhala ze 2 % na 13 % (18). Růst bakteriální rezistence v případě *Escherichia coli*, jako nejčastějšího původce komunitních uroinfekcí, je názorně doložen v grafu 1 (19). Zde je patrný nárůst četnosti ciprofloxacin-rezistentních kmenů *Escherichia coli*, který je dáván do souvislosti s nadužíváním fluorochinolonů v léčbě komunitních uroinfekcí. Následný pokles v letech 2008 a 2009 je zřejmě způsoben snížením jejich spotřeby.

Dále bylo prokázáno, že profylaktické podávání fluorochinolonů hematoonkologickým pacientům léčeným pro akutní leukémii má za následek zvýšení prevalence fluorochinolon-rezistentních kmenů *Escherichia coli* v jejich přirozené mikroflóře (20). Cattaneo, et al. ve své prospektivní studii, zahrnující 823 hematologicky nemocných pacientů, prokázali zvýšený výskyt (97 %) fluorochinolon-rezistentních kmenů *Escherichia coli* u pacientů, kterým byly tyto přípravky podávány profylakticky. Naproti tomu četnost rezistentních kmenů u pacientů bez profylaxe činila 45 %. Tomu odpovídala i zvýšená incidence infekčních komplikací (18 %) způsobených těmito rezistentními kmeny u pacientů, kterým byly fluorochinolony podávány, oproti těm, kterým podávány nebyly (3 %) (21).

I když se ve veterinárním lékařství používají většinou jiné přípravky než v humánní medicíně, přesto existuje riziko přenosu rezistentních mutant z hospodářských zvířat do lidské populace. Důvodem je zkřížená rezistence fluorochinolonů. Thorsteinsdottir, et al. ve své práci doložili, že v islandských drůbežích chovech vzrostla

Graf 1. Vývoj rezistence k ciprofloxacinu u kmenů *Escherichia coli* v letech 1997–2009 v olomouckém regionu (v procentech)



během pěti let četnost rezistentních mutant *Escherichia coli* úměrně k množství používaných fluorochinolonů. Dále prokázali, že rezistentní izoláty *Escherichia coli* nalezené v drůbežím krmivu, drůbežím mase a v klinickém materiálu lidí, jsou si velice podobné (22). I v ČR byl prokázán výskyt rezistentních kmenů *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* v drůbežích chovech, včetně jejich klonálního šíření (23). Nelze tedy vyloučit, že i v našich podmínkách existuje možnost přenosu do lidské populace. Podobně američtí autoři zmiňují možnost šíření rezistentních kmenů *Campylobacter jejuni* masnými produkty (6). Právě kampylobakterové infekce jsou v ČR v současné době nejčastější původci průjmových onemocnění, v čemž předstihly i salmonelózy. V roce 2009 byla incidence kampylobakterióz v ČR 195 na 100tis obyvatel, u infekcí způsobených salmonelami pouze 103 případů na 100tis obyvatel (24). Hloubku problému dokresluje průkaz vysokého procenta ciprofloxacin-rezistentních kmenů *Campylobacter jejuni* (54 %) a *Campylobacter coli* (76 %) v ČR (25).

Tabulka 1. Možné indikace pro fluorochinolony v klinické praxi

Fluorochinolony – podle generací	Indikace
I. generace např. kys. oxolinová	komunitní močové infekce (tato antibiotika nejsou k dispozici)
II. generace např. norfloxaxin, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin	primární indikace nejsou jsou vhodné jako alternativní léčba: ■ k cílené antibiotické léčbě na základě stanovení etiologického původce a jeho citlivosti k fluorochinolonům v případě nozokomiálních infekcí ■ k sekvenční antibiotické léčbě nozokomiálních infekcí za předpokladu stanovení etiologického původce a jeho citlivosti
IV. generace – „respirační fluorochinolony“ např. moxifloxacin	alternativní léčba těžce probíhajících pneumonií u pacientů vyžadujících hospitalizaci

Závěr

Fluorochinolony patří k důležitým antimikrobním přípravkům a bezesporu je žádoucí nadále udržet jejich účinnost a možnost použití v klinické praxi. Nezbytnou podmínkou je jejich racionální aplikace při léčbě bakteriálních infekcí, která by omezila vznik a šíření bakteriálních patogenů odolávajících účinku těchto antibiotik. Zásady racionální antibioterapie jsou bezesporu vícezdrojové, zahrnující například adekvátní osvětu odborné i laické veřejnosti a komplexní činnost antibiotických středisek (26). Tabulka 1 uvádí možné indikace pro léčbu fluorochinolony.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM6198959223 a MSM6198959205.

Literatura

1. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 5–15.
2. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistence, and spectra of aktivity in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 581–586.
3. Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action. Curr Opin Microbiol 1999; 2: 504–508.
4. Drlica K. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol Mol Biol Rev 1997; 61: 377–392.
5. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. Drug Resist Updat 1999; 2: 38–55.
6. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2000; 7: 337–441.
7. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. Clin Infect Dis 1997; 25: 1196–1204.
8. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. Pediatr Infect Dis 1997; 16: 127–129.
9. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 194–200.
10. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: Focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2005; 41: 141–157.
11. Ball P, Quinolone generations: natural history or natural selection? J Antibicrob Chemother 2000; 46: 17–24.
12. Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1–11.
13. Subkomise pro antibiotickou politiku a Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP. Konsensus používání antibiotik III. Chinolony. Farmakoterapeutické informace 2006; 16: 1–4.
14. Subkomise pro antibiotickou politiku a Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP. Konsensus používání antibiotik III. Chinolony. Farmakoterapeutické informace 2007; 1: 1–2.
15. Jindrák V, Urbášková P, Nyč O. Fluorochinolony – kriticky ohrožená skupina antibiotik. Practicus 2007; 6: 6–11.
16. EARSS. http//www.rivm.nl/earss.
17. Ferech M, Soenen S, Malhotra-Kumar S, et al. European surveillance of antimicrobial consumption outpatient quinolone use in Europe. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 423–427.
18. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Lammens Ch, Chapelle S, Goossens H. Emergence of high-level fluoroquinolone resistance in emm6 Streptococcus pyogenes and in vitro resistance selection with ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 886–894.
19. Kolář M. Antimikrobní léčba komunách bakteriálních infekcí – je nutná změna? Medicína pro praxi 2009; 10: 57–62.
20. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of Escherichia coli at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patiens with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 111–118.
21. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patiens with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 721–728.
22. Thorsteinsdottir TR, Haraldsson G, Fridriksdottir V, Gristinsson KG, Gunnarsson E. Broiler chickens as source of human fluoroquinolone-resistant Escerichia coli, Iceland. Emerg Infect Dis 2010; 16: 133–135.
23. Kolář M, Bardoň J, Sauer P, et al. Fluoroquinolone-resistant Escherichia coli and Proteus mirabilis in poultry of middle Moravia, Czech Republic. Acta Vet Brno 2005; 74: 249–253.
24. EPIDAT. http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998–2007-relativne.
25. Bardoň J, Kolář M, Karpíšková R, Hricová K. Prevalence of thermotolerant Campylobacter spp. in broilers at retail in the Czech Republic and their antibiotic resistance. Food Control 2010; in press.
26. Monografie – Kolář M, Látal T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Praha: Trios, s.r.o., 2002: 110.

MUDr. Vojtěch Hanulík
Ústav mikrobiologie LF UP a FN
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
hanulik.vojtech@seznam.cz