

Kinolonski antimikrobni lijekovi

Weitner, Tin; Bečirević, Mira; Biruš, Ivan; Božikov, Velimir; Romić, Željko; Bačić Vrca, Vesna

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2004, 60, 603 - 625**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:017342>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Kinolonski antimikrobni lijekovi

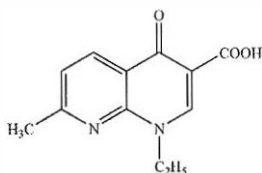
TIN WEITNER¹, MIRA BEČIREVIĆ¹, MLADEN BIRUŠI,
VELIMIR BOŽIKOV², ŽELJKO ROMIĆ² i VESNA BAČIĆVRCA²

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

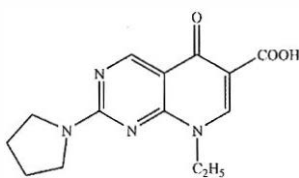
²Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Uvod

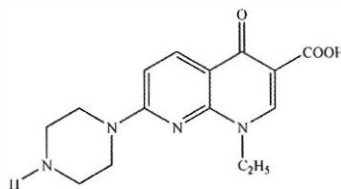
Kinolonski antimikrobni lijekovi su skupina snažnih sintetskih antibakterijskih sredstava strukturno sličnih nalidiksinskoj kiselini. Zahvaljujući širokom spektru djelovanja na gram-negativne i gram-pozitivne mikroorganizme te dobrim farmakoterapijskim svojstvima danas imaju široku primjenu u liječenju različitih infekcija.



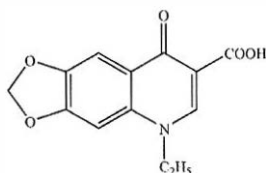
Nalidiksinska kiselina



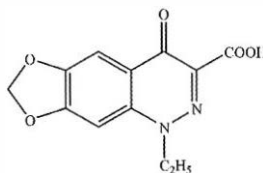
Pivomidinska kiselina



Pipemidinska kiselina



Oksolinska kiselina



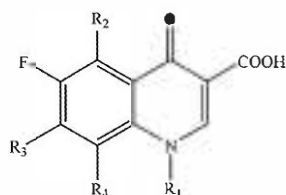
Cinoksacin

Slika 1. Starija generacija kinolonskih antimikrobnih lijekova

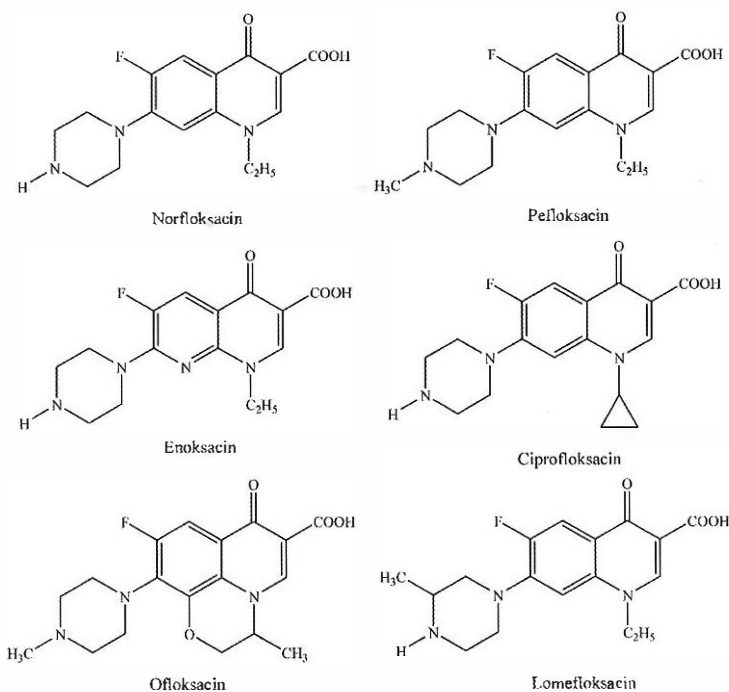
Povijesni razvoj

Razvoj kinolonskih antimikrobnih lijekova počinje uporabom klorokina kao lijeka protiv malarije. Godine 1962. kao nusprodukt sinteze klorokina otkrivena je nalidiksinska kiselina, za koju je ustanovljeno inhibitorno djelovanje na gram-negativne mikroorganizme i koja se još danas rabi u liječenju infekcija urinarnog trakta. U nastojanjima da se poboljšaju farmakodinamička i farmakokinetička svojstva nalidiksinske kiseline razvijena je cijela klasa novih spojeva, derivata 4-kinolona (1).

Prvi 4-kinoloni uključuju oksolinsku, piromidinsku i pipemidinsku kiselinu, te cinkosacin (Slika 1), koji se također još uvijek rabi. Međutim, niti jedan od tih spojeva nije pokazivao prednosti u usporedbi s nalidiksinskom kiselinom (1).



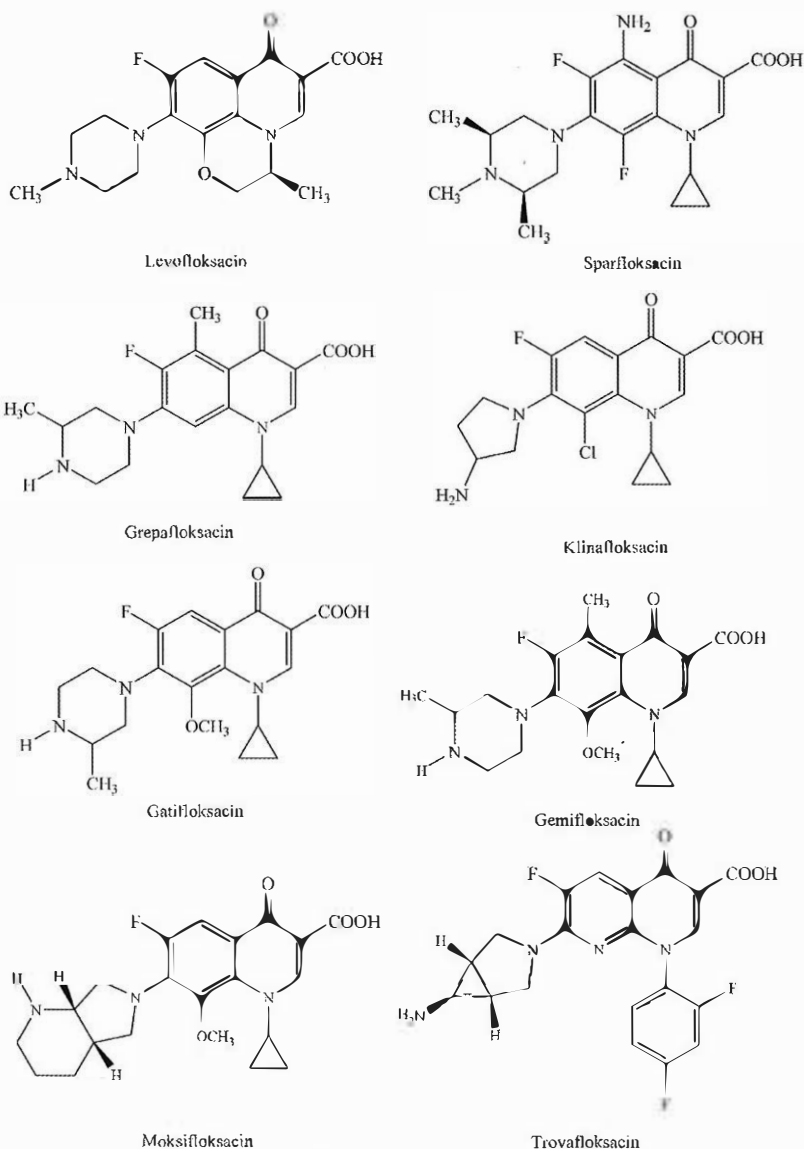
Slika 2. Farmakofor fluorokinolona – R_1 , R_2 , R_3 i R_4 su supstituenti na 4-kinolonskoj jezgri



Slika 3. Druga generacija kinolonskih antimikrobnih lijekova – fluorokinoloni

Značajan napredak postignut je 1978. godine kada dodatkom atoma fluora u molekulu 4-kinolona na položaju 6 i piperazinskog supstituenta na položaju 7 nastaje novi farmakofor *fluorokinolona* (Slika 2) čiji je prvi predstavnik norfloksacin. Time je postignut širi spektar djelovanja, poboljšana distribucija u tkiva i smanjeno vezanje na proteine plazme, te poboljšan farmakokinetički profil s produljenim vremenom polueliminacije, $t_{1/2}$ (1, 2).

U sljedećih nekoliko godina razvijeno je još nekoliko fluorokinolona druge generacije kao što su pefloksacin, enoksacin, ciprofloksacin, ofloksacin i lomef-



Slika 4. Fluorokinoloni treće i četvrte generacije

loksacin (Slika 3) koji se doziraju jednom ili dvaput dnevno, imaju dobru bioraspoloživost nakon peroralne primjene i velik volumen raspodjele, V_d (1–3).

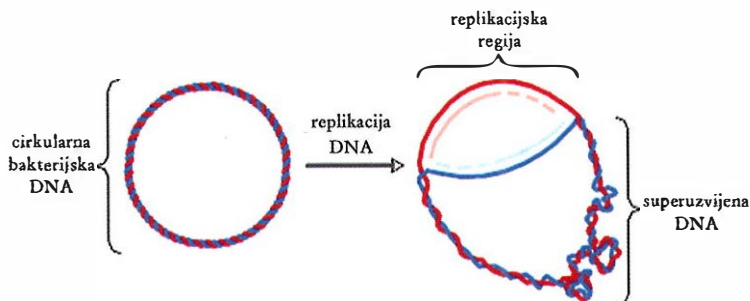
Nova poboljšanja u djelovanju na gram-pozitivne bakterije donose spojevi treće generacije levofloksacin (čisti (–)-(S)-enantiomer ofloksacina), sparfloksacin i grepafloksacin, koji su razvijani od 1985. do 1989. godine. Najnovija skupina fluorokinolona (Slika 4), koju čine klinafloksacin, gatifloksacin, gemifloksacin, moksifloksacin te trovafloksacin, pokazuje dalje poboljšanje terapijskih svojstava. Moksifloksacin i trovafloksacin imaju azabiciklički prsten na položaju 7 kinolonskog prstena, a trovafloksacin se ubraja u četvrtu generaciju kinolonskih antimikrobnih lijekova (2).

Mehanizam djelovanja i rezistencija

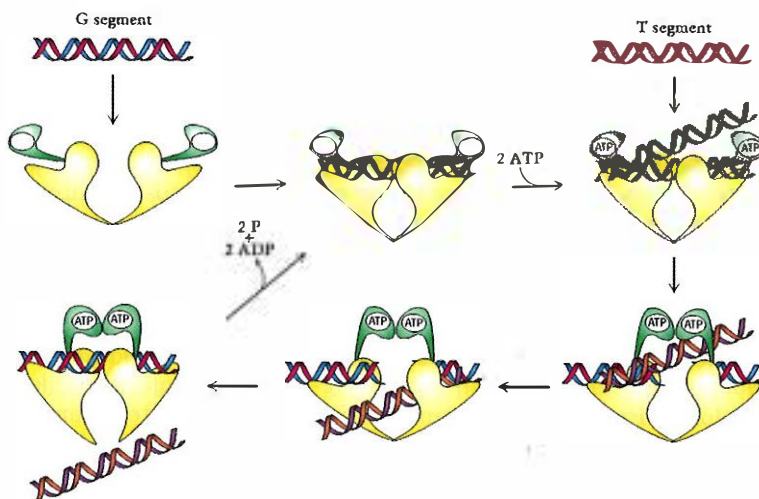
Antibakterijska djelotvornost tih lijekova temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske DNA, posredstvom inhibicije enzima iz skupine topoizomeraza tipa II važnih za replikaciju, transkripciju, rekombinaciju i popravljjanje bakterijske DNA (3).

Prilikom replikacije, dva lanca dvostruke uzvojnice DNA moraju biti razdvojena, pri čemu dolazi do pozitivnog superuzvijanja lanca DNA ispred točke razdvajanja (Slika 5). Topoizomeraze uklanjaju tu mehaničku prepreku replikaciji DNA cijepajući lanac ispred replikacijske pukotine i provlačeći nadolazeći dio kroz nastali otvor, što dovodi do negativnog superuzvijanja molekule DNA prije mjesta replikacije (Slika 6) (3–7).

DNA giraza je bakterijska topoizomeraza tipa II koja cijepa veze šećer – fosfat u oba lanca DNA i tako onemogućuje njezino superuzvijanje. DNA-giraza je heterotetramer koji se sastoji od dvije A i dvije B podjedinice. Enzim uzrokuje cijepanje molekule DNA vezanjem hidroksilne skupine tirozinskog ostatka podjedinice A na fosfatnu skupinu DNA. Za drugi korak (provlačenje lanca DNA kroz otvor) potrebnu energiju isporučuje podjedinica B (ATP-aza), dok za sljedeći korak zatvaranja DNA, energiju dobivenu hidrolizom fosfatnog estera tirozina



Slika 5. Superuzvijanje lanca DNA prilikom replikacije (8). Slika reproducirana uz dozvolu vlasnika autorskih prava (W. H. Freeman and Company/Worth Publishers).



Slika 6. Mehanizam djelovanja DNA giraze. Enzim se prvo veže na dio dvostruke uzvojnice koji se zove segment G (eng. gate – vrata). Vežanje molekule ATP dovodi do konformacijske promjene, što rezultira cijepanjem segmenta G i provlačenjem nadolazećeg segmenta T kroz nastali procijep (4). Slika reproducirana uz dozvolu vlasnika autorskih prava (W. H. Freeman and Company/Worth Publishers).

isporučuje podjedinica A. Za katalitičko djelovanje enzima potrebna je prisutnost dvovalentnog kationa (u staničnim uvjetima Mg^{2+}) (5, 6, 9).

Topoizomeraza IV, također heterotetramer iz skupine topoizomeraza tipa II, sastoji se od dviju C i dviju E podjedinica. Taj enzim sudjeluje u razdvajanju dviju uzvojnica DNA nastalih nakon replikacije (4, 10).

Fluorokinoloni kao inhibitori topoizomeraza djeluju tako da stvaraju ternarne komplekse s podjedinicama tih enzima i molekulom DNA uzrokujući prekid replikacije koji dovodi do cijepanja bakterijske DNA i smrti bakterije. Fluorokinoloni stvaraju komplekse i s DNA-girazom i topoizomeraza IV, ali mogu imati različit afinitet prema tim enzimima (10).

Slična DNA topoizomeraza tipa II u eukariotskim stanicama sastoji se od dvije jednake podjedinice, a u ljudskim stanicama se razlikuju topoizomeraza II α i topoizomeraza II β . Različita građa enzima kao i drukčiji način prostornog slaganja molekule DNA uzrokuje otpornost eukariotskih stanica na djelovanje fluorokinolona. Međutim, kinoloni inhibiraju i taj enzim, ali primijenjeni u koncentracijama > 100 puta višim od onih koje se primjenjuju u terapiji infekcija. To svojstvo nagovještava moguću uporabu fluorokinolona za liječenje malignih bolesti (11, 12).

Mehanizam nastanka rezistencije

Bakterije postanu otporne na djelovanje antimikrobnih lijekova spontananim promjenama – mutacijama, do kojih povremeno dolazi zbog pogrešaka u replikaciji DNA u pojedinim jedinkama. Terapija fluorokinolonima osobito je podložna

takvim promjenama, budući da fluorokinoloni izazivaju oštećenja bakterijske DNA.

Dva su osnovna mehanizma stvaranja rezistencije na fluorokinolone:

- a) promjena mjesta djelovanja, odnosno enzima topoizomeraza,
- b) smanjenje koncentracije lijeka unutar bakterijske stanice smanjenom permeacijom lijeka u stanicu ili povećanom djelatnošću pumpi koje lijek izbacuju iz stanice.

Te dvije pojave imaju zbirni učinak. Izravna metabolička inaktivacija nije zabilježena u bakterija (10).

Do promjene enzima dolazi promjenom na mjestu bakterijskog kromosoma koje kodira redosljed aminokiselina njegovih podjedinica koje se naziva QRDR (eng. *quinolone resistance determining region* – područje koje određuje rezistenciju na kinolone). Promijenjeni enzimi imaju smanjen afinitet prema molekuli fluorokinolona, koja se ne može vezati za njih i time gubi djelovanje (10).

Fluorokinoloni u bakterijsku stanicu ulaze difuzijom, pa smanjena količina vanjskih membranskih proteina (porina) može dovesti do smanjenog ulaska lijeka u stanicu (1, 10).

Sve bakterije imaju u citoplazmatskoj membrani uklopljene proteinske pumpe koje izbacuju pojedine molekule iz stanice. Mutacija u DNA može dovesti do povećane ekspresije gena zaduženog za sintezu tih proteina ili sintezu nekih drugih regulatornih proteina. Povećana djelatnost tih pumpi dovodi do povećanog izbacivanja fluorokinolona iz bakterije te smanjenog antibakterijskog učinka (10).

Otežavajuća okolnost je sposobnost bakterija da razmjenjuju genetski materijal plazmidima, te je rezistencija na kinolone uzrokovana plazmidima primijećena u nekih gram-negativnih bakterija (10).

Do danas je zabilježena rezistencija nekih sojeva *S. aureus*, *S. pneumoniae* i nekih vrsta enterokoka (*E. faecalis*, *E. faecium*) na ciprofloksacin. Ti bakterijski sojevi su obično otporni i na druge antimikrobne lijekove, a postoji i mogućnost unakrsne rezistencije na ostale lijekove iz skupine fluorokinolona (10).

Učestalost rezistencije na fluorokinolone ubrzano raste, a postojeći podaci upućuju na opreznu i racionalnu uporabu tih lijekova, i to u dovoljnim dozama i dovoljnom trajanju terapije kako bi se mogućnost preživljavanja rezistentnih sojeva svela na minimum (10, 13).

Klasifikacija, antimikrobni spektar i terapijska primjena

Klasifikacija kinolona usko je povezana s njihovim antimikrobnim spektrom koji se proširuje svakom novom generacijom. Širenjem spektra djelovanja širi se i terapijska primjena, ali pojedini lijekovi u skupinama mogu imati svojstva koja im daju prednost pred ostalima u terapiji specifičnih infekcija. Postojeća klasifikacija temelji se na smjernicama Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) kojih se u velikoj mjeri pridržavaju i druge države. Njezina je namjena liječnicima olakšati izbor prikladnog lijeka za svakog pojedinog pacijenta.

Prva generacija

Kinoloni prve generacije (nalidiksinska kiselina i cinoksacin) pokazuju baktericidno djelovanje na većinu gram-negativnih organizama koji uzrokuju urinarne infekcije, ali uz nisku aktivnost, pa su za baktericidno djelovanje potrebne visoke koncentracije (npr. MIC_{90} nalidiksinske kiseline za osjetljive mikroorganizme iznosi 1 do $16 \mu\text{g mL}^{-1}$). *P. aeruginosa* otporan je na djelovanje tih lijekova. To su najstariji i danas najmanje upotrebljavani kinoloni. Uporaba im je ograničena na liječenje nekompliciranih urinarnih infekcija jer postižu vrlo niske serumske koncentracije. Zahtijevaju češće doziranje nego noviji kinoloni ($t_{1/2}$ nalidiksinske kiseline iznosi 60 do 90 minuta) i osjetljivi su na razvoj bakterijske otpornosti. Nisu preporučljivi kod pacijenata s oslabljenom renalnom funkcijom zbog značajno smanjene urinarne koncentracije. Primjenjuju se peroralno više puta dnevno (1, 2, 13).

Druga generacija

Druga generacija fluorokinolona ima pojačano djelovanje na gram-negativne organizme, kao i djelovanje na neke gram-pozitivne i atipične patogene. Antibakterijski spektar tih lijekova obuhvaća gram-pozitivne organizme *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* i *S. pyogenes* (1, 13).

Primarno se primjenjuju u liječenju infekcija gram-negativnim uzročnicima kao što su *E. coli*, vrste *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* i *Campylobacter*. Djeluju i na *H. influenzae* i *Klebsiellu pneumoniae*. Uzimaju se i u liječenju infekcija atipičnim patogenima poput *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila*, te spolno prenosivih i ginekoloških infekcija koje uzrokuju *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum*. Uobičajene djelotvorne koncentracije su od 0,1 do $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ (MIC_{90}) (1, 2, 13).

Fluorokinoloni druge generacije su djelotvorni i protiv nekih sojeva mikobakterija (*M. tuberculosis* i dr.) te se mogu upotrijebiti u kombinaciji s drugim lijekovima u terapiji tuberkuloze, ali nisu antituberkulotici prvog izbora (13).

Djelotvornost protiv anaerobnih mikroorganizama je slaba (npr. MIC_{90} ciprofloksacina za *Clostridium difficile* iznosi 16 do $32 \mu\text{g mL}^{-1}$) (13).

Ti se lijekovi izlučuju prvenstveno renalnim putem pa postižu visoke koncentracije u urinu, ali dobro prodiru u ostala tkiva gdje postižu koncentracije više od serumskih. Ta svojstva, kao i širok antibakterijski spektar omogućuju primjenu tih lijekova u liječenju jednostavnih i složenih infekcija urinarnog trakta, pijelonefritisa, spolno prenosivih bolesti, prostatitisa, infekcija kože i mekih tkiva (npr. infekcije povezane s dijabetesom), gastrointestinalnih i abdominalnih infekcija (šigelozu, kolera, salmoneloza, netifoidne infekcije, »putnička dijareja« uzrokovana enterotoksigenom *E. coli*, te peritonitis). Ciprofloksacin je lijek izbora u liječenju infekcija koje uzrokuju *P. aeruginosa*. Zbog dobre penetracije u kosti oralno primijenjeni ciprofloksacin je alternativa za parenteralno primijenjene antimikrobne lijekove u liječenju osteomijelitisa uzrokovanog organizmima osjetljivim na fluorokinolone, no moraju se primijeniti doze nešto više od uobičajenih i to kroz dulje vremensko razdoblje (4 do 6 tjedana) (1, 2, 13).

Uporaba fluorokinolona druge generacije za liječenje infekcija donjeg respiracijskog trakta i akutnog sinusitisa uzrokovanih *S. pneumoniae* nije optimalan izbor budući da *S. pneumoniae* ubrzano razvija otpornost na spojeve iz ove klase. Te je lijekove ipak moguće uspješno primijeniti u terapiji respiratornih infekcija s *H. influenzae*, *K. pneumoniae* ili *M. catarrhalis* (10).

Fluorokinoloni druge generacije primjenjuju se peroralno dvaput dnevno u dozama 200–400 mg, a ciprofloksacin i ofloksacin postoje i kao intravenski pripravci. To su danas najčešće upotrebljavani fluorokinoloni.

Treća generacija

Fluorokinoloni treće generacije imaju neznatno smanjenu djelotvornost protiv gram-negativnih mikroorganizama (npr. vrste *Pseudomonas*), ali imaju pojačanu djelotvornost protiv gram-pozitivnih, naročito streptokoka i enterokoka (npr. *S. pneumoniae*, uključujući sojeve otporne na penicilin). Pokazuju i pojačano djelovanje protiv atipičnih patogena kao što su *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Ti se lijekovi općenito u manjoj mjeri izlučuju renalnim putem, pa su primarne indikacije za njihovu primjenu terapija nebubrežnih infekcija poput pneumonije zadobivene društvenim kontaktom, akutni sinusitis i akutno pogoršanje kroničnog bronhitisa. Gatifloksacin se rabi kod infekcija urinarnog trakta i gonoreje. Svi ovi lijekovi primjenjuju se peroralno jednom dnevno u dozama 250–400 mg (2, 13).

Četvrta generacija

Trovafloksacin, zasad jedini fluorokinolon četvrte generacije, pokazuje značajno antimikrobno djelovanje protiv anaeroba (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococci*), a poput kinolona treće generacije djeluje na širok spektar gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, uključujući *P. aeruginosa*. U oralnom obliku primjenjuje se jednom dnevno u dozama 100–200 mg. Trovafloksacin je dostupan i kao prolijek alatofloksacin u intravenskoj formulaciji (*L*-alanil-*L*-alanil-supstituirani derivat koji hidrolizom daje aktivni trovafloksacin) (2, 13).

Farmakokinetički parametri

Fluorokinoloni ubijaju patogene mikroorganizme ovisno o koncentraciji, a ne o vremenu izloženosti mikroorganizma, tj. za njihovu djelotvornost bitna je vršna koncentracija postignuta na mjestu djelovanja (eng. *concentration-dependent killing*), a ne vrijeme kroz koje je koncentracija održavana iznad minimalne inhibitorne koncentracije (eng. *time-dependent killing*) (1, 13).

Noviji fluorokinoloni imaju poboljšane farmakokinetičke parametre u usporedbi s originalnim kinolonima. Produljeno vrijeme polueliminacije omogućuje doziranje jednom ili dvaput dnevno, postižu se visoke koncentracije u plazmi, a visoke vrijednosti volumena razdiobe upućuju na dobru distribuciju u tkivima.

Tablica 1. Klasifikacija kinolonskih antimikrobnih lijekova (1, 2, 13)

Klasifikacija	Kinolon	Doziranje	Antimikrobni spektar	Indikacije
I. generacija	nalidiksinska kiselina	1g 4x dnevno <i>p.o.</i>	gram-negativni organizmi (ali ne vrste <i>Pseudomonas</i>)	nekomplikirane infekcije urinarnog trakta
	cinoksacin	500 mg 2x dnevno <i>p.o.</i> ili 250 mg 4x dnevno <i>p.o.</i>		
II. generacija	norfloksacin	400 mg 2x dnevno <i>p.o.</i>	gram-negativni organizmi (uključujući vrste <i>Pseudomonas</i>), neki gram-pozitivni organizmi (uključujući <i>S. aureus</i> ali ne i <i>S. pneumoniae</i>) i neki atipični patogeni	nekomplikirane i komplicirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis, spolno prenosive bolesti, prostatitis, infekcije kože i mekih tkiva, gastrointestinalne infekcije
	enoksacin	200-400 mg 2x dnevno <i>p.o.</i>		
	ciprofloksacin	250-750 mg 2x dnevno <i>p.o.</i> ili 400 mg <i>i.v.</i> svakih 12h		
	ofloksacin	200-400 mg 2x dnevno <i>p.o.</i> ili 400 mg <i>i.v.</i> svakih 12h		
	lomefloksacin	400 mg 2x dnevno <i>p.o.</i>		
III. generacija	levofloksacin	200-500 mg 1x dnevno <i>p.o.</i> ili 500 mg <i>i.v.</i> svaka 24h	prošireno djelovanje na gram-pozitivne organizme (<i>S. pneumoniae</i> , uključujući sojeve otporne na penicilin) i prošireno djelovanje protiv atipičnih patogena	akutna pogoršanja kroničnog bronhitisa, pneumonija zadobivena društvenim kontaktom, akutni sinusitis
	gatifloksacin	400 mg 1x dnevno <i>p.o.</i> ili 400 mg <i>i.v.</i> svaka 24h		
	sparfloksacin	200 mg 1x dnevno <i>p.o.</i>		
	moksifloksacin	400 mg 1x dnevno <i>p.o.</i>		
IV. generacija	trovafloksacin	100-200 mg 1x dnevno <i>p.o.</i> ili 200 mg <i>i.v.</i> svaka 24h (alatrofloksacin)	prošireno djelovanje na anaerobe	intraabdominalne infekcije, zdjelične infekcije, bolničke infekcije (naročito nosokomialna pneumonija)

Tablica 2. Tipične vrste mikroorganizama osjetljivih na djelovanje kinolonskih antimikrobnih lijekova i minimalne inhibitorne koncentracije lijekova trenutno u uporabi (1, 13)

		MIK ₉₀ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)										
		I. generacija	II. generacija					III. generacija				IV. generacija
			NK	NF	EN	CP	OF	LM	LV	GT	SP	
G(-)	<i>Enterobacteriaceae</i>	8	0,25	0,25	0,006	0,25	0,5	0,06	0,06-0			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 512	2	2	0,5	4	4	32	3,1			
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	0,12	0,12	0,016	0,03	0,12	0,06	0,013-0,016	0,025	0,06	0,016
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	0,06	0,06	0,004	0,016	0,06	0,016	0,006-0,025	0,006-0,025	0,016	0,008
G(+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	64	2	2	0,5	0,5	1	0,25	0,10			
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	> 512	16	16	2	2	16	1-3,13	0			
	<i>Enterococci</i>	> 512	8	8	2	4	8	1-8	0,78-4	0,12-2	1-4	0,25-8
anaerobi	<i>Bacteroides fragilis</i>	512	128	32	16	8	16	2	0,2			
	<i>Clostridia</i>	> 512	128	32	32	32	64	8	1			
	<i>Peptostreptococci</i>	512	8	8	0,5	4	8	3-4				
atipični patogeni	<i>Chlamydia trachomatis</i>	> 800	8-16	-	0,5-1	1-4	-	0,25-0,5	0,06-0,125	0,06-0,125	0,03-0,125	0,12
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	12	6	0,8-8	1,6	-	-	0,02			

Apsorpcija

Fluorokinoloni se brzo i gotovo potpuno apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta. Najviša serumska koncentracija postignuta oralnom primjenom vrlo je bliska onoj postignutoj intravenskom primjenom, a bioraspoloživost nakon oralne primjene varira od 70% za ciprofloksacin do 99% za levofloksacin (1, 2, 13, 16).

Koncentracije u serumu

Obzirom da je koncentracija fluorokinolona u plazmi od presudne za važnosti za njihovu učinkovitost, za primjenu tih lijekova upotrebljavaju se parametri AUC_{24}/MIK (gdje je AUC_{24} površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka

Tablica 3. Terapijska primjena kinolonskih antimikrobnih lijekova (1-3, 13)

Indikacije	Kinoloni
nekomplikirane infekcije urinarnog trakta	nalidiksinska kiselina, cinoksacin, norfloksacin, lomefloksacin, enoksacin, ofloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, gatifloksacin, trovafloksacin*
komplikirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis	norfloksacin, levofloksacin, enoksacin, oflovacin, ciprofloksacin, gatifloksacin
infekcije donjeg respiratornog trakta	lomefloksacin, ofloksacin, ciprofloksacin, trovafloksacin*
infekcije kože i mekih tkiva**	ofloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, trovafloksacin*
uretralne i cervikalne gonokokalne infekcije	norfloksacin, enoksacin, ofloksacin, ciprofloksacin, gatifloksacin, trovafloksacin*
uretralne i cervikalne klamidijalne i gonokokalne infekcije	ofloksacin, trovafloksacin*
infekcije kostiju i zglobova, (gram-negativne bakterijske infekcije)	ciprofloksacin
infektivna dijareja	ciprofloksacin
tifoidna groznica	ciprofloksacin
prostatitis	norfloksacin, ofloksacin, trovafloksacin*
akutni sinusitis	ciprofloksacin, levofloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, trovafloksacin*
akutno pogoršanje kroničnog bronhitisa	levofloksacin, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, trovafloksacin*
pneumonija zadobivena društvenim kontaktom	levofloksacin, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, trovafloksacin*
nosokomijalna pneumonija	trovafloksacin*
intraabdominalne infekcije	trovafloksacin*
ginekološke i zdjelične infekcije	trovafloksacin*

* trovafloksacin se zbog moguće hepatotoksičnosti primjenjuje samo u pacijenata kojima je život u opasnosti te se ne preporučuje koristiti dulje od 14 dana

** fluorokinoloni se ne preporučuju u terapiji infekcija koje uzrokuje MRSA (eng. meticillin-resistent *S. aureus* - *S. aureus* otporan na meticilin) zbog visoke mogućnosti pojave rezistencije

Tablica 4.: Farmakokinetički parametri novijih fluorokinolona (1, 13)

Kinolon	Doza (mgp.o.)	B (%)	C _{max} (µg mL ⁻¹)	t _{max} (h)	AUC (mgh L ⁻¹)	t _{1/2} (h)	V _d (L kg ⁻¹)	vp (%)	iu (%)
ciprofloksacin	500	70	2,4	1,2	11,6	3–5	2,1–2,5	30	34
levofloksacin	500	99	5,2	1,3	47,7	7,4	1,1	31	80
gatifloksacin	400	98	3,4	2,0	32,4	8,4	2,2	20	80
sparfloksacin	400	92	1,6	2,7	32,2	17,6	3,9	40	50
moksifloksacin	400	86	3,1	0,9	30,8	9,6	1,8	48	20
trovafloksacin	200	88	2,2	1,4	30,4	11,0	1,1	76	25

B = bioraspoloživost nakon p.o. primjene; C_{max} = najviša koncentracija u plazmi; t_{max} = vrijeme postizanja C_{max}; AUC = površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu; t_{1/2} = vrijeme polueliminacije; V_d = volumen razdiobe; vp = vezanje na proteine plazme; iu = izlučivanje urinom

u plazmi o vremenu kroz 24 h) i C_{max}/MIK. Općenito se uzima da vrijednosti C_{max}/MIK > 8 i AUC₂₄/MIK > 100–125 jamče smrt bakterija, dok se vrijednost AUC₂₄/MIK ≥ 25 smatra donjom granicom djelotvornosti za neke infekcije. Ti parametri dobro opisuju terapijska svojstva antimikrobnih lijekova povezujući farmakokinetička i farmakodinamička svojstva. Navedeni podaci pokazuju poboljšanje antimikrobnog učinka najnovijih fluorokinolona na gram-pozitivne, anaerobne i atipične patogene (13, 16).

Distribucija

Fluorokinoloni imaju veliki volumen razdiobe (V_d), pa se koncentriraju u tkivima do razina koje često prelaze koncentraciju lijeka u serumu. Penetracija je pogotovo visoka u bubrežno, plućno, bronhalno, nazalno tkivo, te u tkivo genitalnog trakta i prostate. Naročito su visoke koncentracije u neutrofilnim stanicama, koje mogu biti i 30 puta više od koncentracija u serumu. Ciprofloksacin vrlo dobro prodire u koštano tkivo i u cerebrospinalni fluid pri upali moždanih ovojnica (1–3, 13, 16).

Na farmakokinetička svojstva kinolona utječu dob i spol bolesnika – stariji pacijenti i žene mogu imati povišene serumske koncentracije C_{max} uslijed smanjenog volumena raspodjele, što se pripisuje manjoj tjelesnoj masi tih pacijenata. U starijih pacijenata također valja uzeti u obzir moguće smanjenje funkcije bubrega i jetara što također može dovesti do povišenja C_{max} (1, 17).

Eliminacija

Uklanjanje fluorokinolona uključuje tri mehanizma: metabolizam u jetrima (što može rezultirati bilijarnim izlučivanjem i povišenim koncentracijama metabolita u fecesu), te renalno i transintestinalno izlučivanje. Kinolone možemo podijeliti ovisno o udjelu renalne i nerenalne eliminacije. Samo ofloksacin i

Tablica 5. Usporedba farmakokinetičkih i farmakodinamičkih učinaka fluorokinolona

	C_{max}/MIK_{90}						AUC/MIK_{90}					
	CP	LV	GT	SP	MO	TR	CP	LV	GT	SP	MO	TR
Enterobacteriaceae	400	86,7	56,7	8,0	51,7	36,7	1933,3	795,0	540,0	161,0	513,3	506,7
Pseudomonas aeruginosa	4,8	0,2	1,1	0,3	0,1	1,1	23,2	1,5	10,4	5,2	1,0	15,2
Haemophilus influenzae	150	86,7	261,5	64,0	51,7	137,5	725,0	795,0	2492,3	1288,0	513,3	1900,0
Neisseria gonorrhoeae	600	325,0	566,7	266,7	193,8	275,0	2900,0	2981,3	5400,0	5366,7	1925,0	3800,0
Staphylococcus aureus	4,8	20,8	34,0	160,0	51,7	36,7	23,2	190,8	324,0	3220,0	513,3	506,7
Streptococcus pneumoniae	1,2	5,2	6,8	3,2	25,8	18,3	5,8	47,7	64,8	64,4	256,7	253,3
Enterococci	1,2	5,2	4,4	13,3	3,1	8,8	5,8	47,7	41,5	268,3	30,8	121,6
Bacteroides fragilis	0,15	2,6	13,6	1,6	25,8	8,8	0,7	23,9	129,6	32,2	256,7	121,6
Clostridia	< 0,1	0,7	3,4	0,4	–	2,2	< 0,4	6,0	32,4	8,1	–	30,4
Peptostreptococci	4,8	1,7	3,4	3,2	1,6	8,8	23,2	15,9	32,4	64,4	15,4	121,6
Chlamydia trachomatis	4,8	20,8	56,7	26,7	103,3	18,3	23,2	190,8	540,0	536,7	1026,7	253,3
Mycoplasma pneumoniae	3	–	68,0	160,0	51,7	36,7	14,5	–	648,0	3220,0	513,3	506,7

CP = ciprofloksacin, LV = levofloksacin, GT = gatifloksacin, SP = sparfloksacin, MO = moksifloksacin, TR = trovafloksacin; – = nisu pronađeni podaci; vrijednosti su dobivene izračunom iz prosječnih vrijednosti C_{max} , AUC i MIK_{90} , te mogu značajno odstupati od stvarnih vrijednosti i ne mogu se direktno primijeniti u kliničkim uvjetima

levofloksacin se uklanjaju gotovo isključivo renalnim putem. Eliminacija svih ostalih kinolonskih antimikrobnih lijekova kombinacija je renalnih i nerenalnih mehanizama. Trovafloksacin, sparfloksacin i moksifloksacin podliježu hepatičkoj eliminaciji u većoj mjeri (1, 2, 13).

Osnovne metaboličke promjene fluorokinolona odvijaju se na piperazinskom prstenu. *N*-oksokinoloni najvažniji su metaboliti za čiji nastanak su odgovorni jetreni mikrosomski enzimi iz skupine citokroma P450 i to izoenzim CYP1A2, te u puno manjoj mjeri CYP3A4. Ostali metabolički putevi uključuju cijepanje piperazinskog prstena (desetil-metaboliti), glukuronidaciju, sulfokonjugaciju, te nastajanje *N*-formil i *N*-acetil metabolita. Fluorokinoloni koji imaju metilnu skupinu na položaju *N*-4' podliježu *N*-demetilaciji (ofloksacin, pefloksacin) (1, 2, 13, 18).

Udio metaboliziranog lijeka iznosi od 90% za nalidiksinsku kiselinu, koja se izlučuje renalno kao glukuronidat, do 5% za ofloksacin u obliku ofloksacin-*N*-oksida ili *N*-demetilofloksacina (1).

Različiti kinoloni imaju različite afinitete prema citokromima P450. Za vezivanje lijeka na enzim odgovorne su 3-karboksi i 4-keto skupina, kao i *N*-1 atom 4-kinolonske jezgre, a utjecaj na afinitet imaju i supstituenti na položajima 1, 7 i 8. Ukupan inhibicijski učinak ovisi i o koncentracijama kinolona ili njihovih metabolita u neposrednoj blizini aktivnog mjesta enzima, te su kinoloni kompetitivni inhibitori CYP1A2 enzima. Inhibicijski učinak kinolona na CYP1A2 varira od 75% za enoksacin do 10% za ofloksacin. Fluorokinoloni mogu utjecati na metabolizam drugih lijekova supstrata CYP1A2 (teofilin, kofein, varfarin) ili CYP3A4 (metadon) (18-21).

Renalna eliminacija uključuje glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju za koju su odgovorni transporteri OAT1 (eng. *organic anion transporter*) i OCT1 (eng. *organic cation transporter*). Tubularna sekrecija može biti smanjena istovremenom primjenom fluorokinolona i probenecida koji je inhibitor tih transportera. Nekim fluorokinolonima, kao ciprofloksacinu i ofloksacinu ili njihovim djelotvornim metabolitima, koncentracija u urinu može biti i 25 puta viša od koncentracije istog lijeka u serumu. Zbog toga su ti spojevi osobito učinkoviti u liječenju infekcija urinarnog trakta (1, 2, 22).

Transintestinalna eliminacija obuhvaća aktivni transport lijeka kroz stjenku u lumen crijeva, posredovanjem transportera MDR1 (eng. *multidrug resistance protein*) i MRP2 (eng. *multidrug resistance-associated protein*). To su ATP-aze koje aktivno prenose odabrane molekule preko stanične membrane. Postoje transporteri na bazalnoj membrani koji aktivno unose lijek u stanicu crijevnog epitela te transporteri na apikalnoj membrani koji izbacuju lijek iz stanice (1, 22-24).

Transintestinalna eliminacija nije jednaka za sve fluorokinolone i iznosi od 18% za ciprofloksacin (*i.v.* doziranje) do 4% za ofloksacin (*p.o.* doziranje), ali se pretpostavlja da svi fluorokinoloni imaju zajedničke transportne proteine. Ovaj način izlučivanja može nadomjestiti smanjeno bubrežno izlučivanje u pacijenata s renalnom insuficijencijom (ciprofloksacin) (1, 22).

Renalna i hepatička insuficijencija

Renalna insuficijencija može utjecati na vrijeme polueliminacije kinolona koji podliježu prvenstveno renalnoj eliminaciji. Podešavanje doziranja provodi se u ovisnosti o klirensu kreatinina te se općenito preporuča u slučajevima kada on iznosi $< 30 \text{ mL min}^{-1}$ (1–3, 16).

Hepatička insuficijencija može utjecati na farmakokinetiku trovafloksacina, moksifloksacina i sparfloksacina te se preporuča oprezna primjena i modifikacija doziranja u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetara (2).

Postantibiotički učinak

Postantibiotički učinak (PAE) je svojstvo produljenog potiskivanja rasta mikroorganizama nakon izloženosti antimikrobnom lijeku. Fluorokinoloni pokazuju PAE za gram-pozitivne i gram-negativne patogene u trajanju od 1,5 do 2,5 h, što je osobito važno kada koncentracija lijeka padne ispod *MIK*, što valja uzeti u obzir pri doziranju lijeka i trajanju terapije (13, 16).

Fluorokinoloni pokazuju i neke imunomodulatorne učinke djelovanjem na sustav citokina, što utječe na diferencijaciju imunokompetentnih stanica i pokretanje reakcije imunološkog sustava na infekciju. Uočen je i postantibiotički učinak na leukocite, koji imaju povećanu sposobnost fagocitoze bakterija, što može dovesti i do udvostručenog ukupnog trajanja PAE. Neki fluorokinoloni također djeluju promotorski na proces hematopoeze (25).

Neželjeni učinci

Fluorokinoloni se uglavnom dobro podnose i smatraju se sigurnima za uporabu. Njihova sigurnost je vrlo dobro dokumentirana obzirom na vrlo široku primjenu tih lijekova. Najčešći neželjeni učinci obuhvaćaju gastrointestinalne smetnje, kožne reakcije i djelovanje na središnji živčani sustav. Ozbiljnije nuspojave poput anafilaksije, artropatije i tendinopatije, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost (temafloksacinski i trovafloksacinski sindrom, prolazno povišenje razina jetrenih enzima u krvi), fotoalergije te neželjeno djelovanje na rad srca, relativno su rijetke (1–3, 6, 13, 14, 26–29).

Gastrointestinalni sustav

Kod nekih pacijenata mogu se javiti mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bolovi ili želučana iritacija. Ti simptomi se javljaju u oko 5% pacijenata koji primaju terapiju fluorokinolonima i uglavnom su blagog intenziteta. Oko 1,5% pacijenata mora prekinuti terapiju zbog tih nuspojava (1, 3, 26–28).

Središnji živčani sustav

Učinak fluorokinolona na SŽS najvjerojatnije je posredovan antagonističkim učinkom na GABA-receptore (GABA eng. *γ-aminobutyric acid* – *γ*-aminomaslačna kiselina). To su drugi najučestaliji neželjeni učinci (1 do 2% pacijenata, uz velike varijacije za pojedine fluorokinolone – najviše trovafloksacin i ofloksacin), a najčešće su karakterizirani blagom glavoboljom, vrtoglavicom, pospanoš-

ću i umorom, ali zabilježeni su i slučajevi nesanicice, uznemirenosti, pa čak i konvulzija (1, 3, 13, 26–28).

Dermatološke promjene

Uobičajena nuspojava uporabe fluorokinolona su osip ili crvenilo kože te svrbež, što se pripisuje alergijskim reakcijama uz oslobađanje histamina (1, 3, 13, 26–30).

Za fluorokinolone je karakteristična pojava fotoalergijskih reakcija. Smatra se da do njih dolazi razgradnjom fluorokinolona djelovanjem UVA zračenja nakon čega dolazi do kovalentnog vezivanja nastalih fluorokinolonskih fotohaptena na stanične proteine. Takve fotomodificirane epidermalne stanice su imunogene, tj. izazivaju kasnu preosjetljivost posredovanu T-stanicama (od blagog eritema do teških reakcija). Pretpostavljeno mjesto fotokemijske promjene molekula fluorokinolona je piperazinski ili metilpiperazinski prsten na položaju 7, a atom halogenog elementa na položaju 8 povisuje mogućnost fototoksičnosti. Najvišu učestalost fotoalergijskih reakcija imaju lomefloksacin i sparfloksacin, no zabilježene su i za ostale fluorokinolone, ali u puno manjoj mjeri (ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, levofloksacin). Bolesnicima liječenima sparfloksacinom preporuča se izbjegavanje neposredne sunčeve svjetlosti tijekom cijelog trajanja terapije i 5 dana nakon nje (30).

Ostale dermatološke nuspojave poput urtikarije, dermatitisa, vaskulitisa i sl. su rijetke (27).

Artralgija i tendinopatija

Oštećenja zglobova zabilježena su u pokusima na mladim životinjama, a uzrok su im promjene na zglobnoj hrskavici. Postoji i nekoliko slučajeva prolazne artropatije u djece i adolescenata. Uporaba fluorokinolona u djece i trudnica je ograničena i preporuča se oprez usprkos sve većem broju pacijenata iz te skupine koji nisu imali negativnih iskustava u terapiji. Ti lijekovi su prisutni u mlijeku te se ne preporuča njihova uporaba tijekom dojenja (1, 3, 27, 28, 31).

Tendinopatija uzrokovana fluorokinolonima nastupa naglo uz bolne otekline tetiva, najčešće Ahilove tetive, i to obično 2 tjedna nakon početka terapije. Upala je najvjerojatnije izazvana vaskularnim procesom koji dovodi do ishemije tetive. Čak u 30% slučajeva može doći do rupture tetiva. Najbolja dijagnostička metoda je MRI (eng. *magnetic resonance imaging*), a oporavak je spor – od 3 tjedna do 3 mjeseca nakon rupture. U slučaju pojave tendinitisa prekida se terapija, a istovremena uporaba kortikosteroida i fluorokinolona povećava rizik pojave tog neželjenog učinka (31).

Kardiovaskularni sustav

Sparfloksacin i grepafloksacin mogu izazvati produljenje QT-intervalu (vrijeme između depolarizacije i repolarizacije ventrikula) djelovanjem na kalijeve ionske kanale srčanog mišića, što može dovesti do potencijalno fatalnih srčanih aritmija (13, 27).

Ostali neželjeni učinci

Nefrotoksičnost fluorokinolona očituje se povišenjem razina kreatinina u serumu, pojavom kristalurije (u slučajevima visokog pH urina), te rijetkim pojavama hematurije, nefritisa ili akutnog zatajenja bubrega (u terapiji ciprofloksacinom) (1, 27).

Uporaba fluorokinolona može povisiti razinu jetrenih enzima i bilirubina u krvi. Ti su učinci reverzibilni i nakon prestanka terapije vrijednosti se vraćaju na normalne razine (21).

Anafilaktičke reakcije nakon primjene fluorokinolona su vrlo rijetke (npr. 0,5/100000 za ciprofloksacin) (27, 29).

Vrlo ozbiljna reakcija je temafloksacinski sindrom (imuna hemolitička anemija) koji se javlja u 0,056% slučajeva primjene tog fluorokinolona. Nakon tjedan dana terapije javlja se groznica, mučnina, povraćanje i žutica uz hemolizu, koagulopatiju te disfunkciju jetara i bubrega. Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva te je uporaba tog lijeka 1992. godine zabranjena (3, 27).

Trovafloksacinski sindrom karakterizira teška hepatotoksičnost koja dovodi do akutnog zatajenja jetara. Godine 1999. zabilježeno je 6 smrtnih slučajeva i još 5 pacijenata koji su spašeni transplantacijom jetara. Zbog toga se trovafloksacin primjenjuje samo u pacijenata kojima je život u opasnosti te se ne preporučuje njegova primjena dulje od 14 dana (27).

Predoziranje

Predoziranja fluorokinolonima vrlo su rijetka i relativno benigna. Općenito, vrlo visoke doze mogu biti nefrotoksične, uz oligouriju i kristaluriju uslijed visokog pH urina. Pacijentu se intravenski daje tekućina uz nužno sprečavanje dalje alkalizacije urina. Ostali simptomi uključuju mučninu, povraćanje, epigastričnu bol, artralgiu, ali i mentalne simptome poput nemira, tjeskobe, pospanosti, dezorijentiranosti pa čak i halucinacije. Te su pojave najučestalije pri predoziranju ofloksacinom zbog njegovog dobrog prodiranja u SŽS (15, 27).

Prilikom predoziranja valja pokušati primijeniti dekontaminaciju aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca. Hemodijaliza nije uspješno sredstvo pospješivanja eliminacije fluorokinolona (jedino se 5 do 20% doze ciprofloksacina može ukloniti dijalizom) (15, 27).

Interakcije

Fluorokinolone obilježava nekoliko klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima. Te se farmakokinetičke interakcije mogu podijeliti na one koje nastaju u fazi apsorpcije, metabolizma ili eliminacije lijekova. Općenito su moguće metaboličke interakcije sa svim drugim lijekovima u čijem metabolizmu sudjeluju enzimi citokrom P450, osobito CYP1A2 izoenzimi. Pozornost valja obratiti i na lijekove koji djeluju na GABA-receptore središnjeg živčanog sustava. Neke od tih interakcija mogu imati vrlo ozbiljne posljedice (1, 3, 13, 15, 26–29, 31, 32).

Antacidi, multivitaminski pripravci, sukralfat, učinak hrane

Istovremena primjena fluorokinolona i pripravaka koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katione, poput antacida s magnezijevim ili aluminijevim solima, izaziva smanjenu peroralnu apsorpciju fluorokinolona uslijed nastajanja netopljivih kompleksa u gastrointestinalnom traktu. Fluorokinoloni tvore stabilne ke-late s kationima Mg^{2+} i Al^{3+} , te nešto manje stabilne s Ca^{2+} , Zn^{2+} i Fe^{3+} . Interakcija fluorokinolona s tim kationima može smanjiti terapijski učinak (32).

Valja izbjegavati primjenu spomenutih antacida, multivitaminskih pripravaka koji sadrže minerale ili pripravaka željeza u terapiji anemije. Preporuča se izbjegavati i uzimanje hrane bogate kalcijem, prvenstveno mlijeka, iako utjecaj mliječnih proizvoda na apsorpciju fluorokinolona varira (1, 13, 15, 26, 27).

Sukralfat smanjuje bioraspoloživost fluorokinolona do 98% ukoliko se daje unutar 2 sata nakon primjene. Taj učinak se pripisuje vezanju s kationom alumini-ja iz soli sukralfata, kao i neposrednom vezanju sukralfata za fluorokinolone. Istodobno uzimanje fluorokinolona i sukralfata valja izbjegavati (27).

Te se interakcije mogu smanjiti pravodobnom primjenom lijekova. Antacidi ili drugi pripravci s kationima, kao i sukralfat moraju se uzeti barem 2 sata prije ili 4 do 6 sati nakon uzimanja fluorokinolona (13, 27).

Uzimanje hrane produljuje t_{max} , a snizuje C_{max} od 8 do 16%. Ukupna bioraspoloživost nije značajno promijenjena, a usporena apsorpcija nije klinički značajna (1, 13, 27).

Antagonisti H_2 -receptora i inhibitori protonske pumpe

Primjena lijekova za reguliranje pH želuca nema učinka na apsorpciju fluorokinolona, ali cimetidin i drugi H_2 -antagonisti mogu inhibirati sekreciju bubrežnih tubula i time smanjiti klirens onih fluorokinolona koji se primarno eliminiraju bubrezima (levofloksacin, ciprofloksacin, lomefloksacin, gatifloksacin), ali navedene se interakcije ne svrstavaju u kategoriju klinički značajnih (27, 34).

Probenecid

Probenecid (kod nas nije registriran) također može smanjiti renalni klirens fluorokinolona koji se primarno eliminiraju bubrezima 25 do 50%. Smanjeni klirens i povišena serumska koncentracija fluorokinolona uglavnom nemaju klinički značajan učinak ali je ove bolesnike potrebno dodatno nadzirati tijekom terapije. Na fluorokinolone koji se eliminiraju hepatski (trovafloksacin) istovremeno uzimanje probenecida nema popratnog učinka (1, 27).

Metilksantini

Fluorokinoloni smanjuju metabolizam teofilina i kofeina uslijed kompetitivne inhibicije CYP1A2 izoenzima. Povišene koncentracije teofilina i kofeina izazivaju pretjeranu stimulaciju SŽS i srca s mogućim smrtonosnim ishodom. Najveći afinitet za enzim, a time i najveći inhibitory učinak, imaju enoksacin i ciprofloksacin. Enoksacin povišuje C_{max} i AUC teofilina za 240% i smanjuje klirens kofeina za 78%. Ciprofloksacin smanjuje klirens oba ksantinska derivata 30% a povišuje C_{max} teofilina za čak 308%. Norfloksacin ima nešto umjereniji učinak,

smanjujući hepatski klirens ksantina 10 do 15%. Ostali fluorokinoloni nemaju većeg učinka na metabolizam tih lijekova (1, 3, 13, 15, 26–29).

Stvarni učinak fluorokinolona na metabolizam ksantinskih derivata vrlo varira. Bolesnici koji istovremeno uzimaju te lijekove moraju biti pod čestim nadzorom, a onima koji uzimaju enoksacin i teofilin valja preventivno prepoloviti dozu teofilina (27).

Varfarin

Enoksacin i ciprofloksacin za oko 30% smanjuju klirens *R*-enantiomera varfarina. Međutim, nije zabilježen utjecaj na *S*-enantiomer koji je djelotvorniji stereoisomer varfarina. Ta interakcija pripisuje se učinku fluorokinolona na hepatski metabolizam varfarina enzimima CYP1A2. Ostali fluorokinoloni nemaju učinka na koncentracije *R*- ili *S*-enantiomera, niti na protrombinsko vrijeme bolesnika. Iako se te interakcije smatraju klinički nevažnima, bolesnicima koji istovremeno uzimaju fluorokinolone i varfarin moraju biti nadzirani koagulacijski parametri (1, 26, 27).

Nesteroidni antiinflatamatorni lijekovi (NSAID)

Istovremena primjena ciprofloksacina i fenbufena (kod nas nije registriran) izaziva konvulzije u štakora, ali studije na ljudima nisu pokazale postojanje interakcije, te se ne smatra klinički značajnom interakcijom. Pretpostavlja se da NSAID pojačavaju djelovanje fluorokinolona na SŽS kompetitivnom inhibicijom GABA-receptora. Nikakve druge interakcije NSAID s novijim fluorokinolonskim antimikrobnim lijekovima nisu zabilježene (3, 15, 26, 27).

Antivirusni lijekovi

Istovremena primjena ciprofloksacina i foskarneta (kod nas nije registriran) može izazvati konvulzije, također mehanizmom posredovanim GABA-receptorima. Uzimanje didanozina (kod nas nije registriran) smanjuje bioraspoloživost ciprofloksacina, budući da formulacija didanozina sadrži aluminij-karbonat i magnezij-hidroksid kao pufer. Istodobnu primjenu tog antiretroviralnog lijeka i ostalih fluorokinolona valja izbjegavati, jer interakcija može biti klinički značajna (27).

Ostali lijekovi

Ciprofloksacin može utjecati na koncentraciju fenitoina u serumu. Klinički su zabilježeni toksični učinci istovremenog uzimanja tih lijekova, što se očituje učestalijim konvulzijama. Općenito, fluorokinolone valja oprezno primjenjivati bolesnicima s poremećajima SŽS sklonim konvulzijama zbog djelovanja na GABA-receptore (27).

Zabilježen je utjecaj na koncentraciju metadona u serumu pri njegovoj istovremenoj primjeni sa ciprofloksacinom. Pretpostavlja se da do ove pojave dolazi uslijed inhibicije CYP1A2 i CYP3A4 izoenzima. Budući je CYP3A4 primarni enzim u metabolizmu metadona, a ciprofloksacin može deprimirati njegovu djelo-

tvornost do 65%, moguće je predoziranje metadonom čiji je najopasniji učinak depresija respiracije (33).

Ciprofloksacin i norfloksacin smanjuju klirens i povisuju serumsku koncentraciju ciklosporina te pojačavaju njegovu nefrotoksičnost. U bolesnika s transplantiranim bubregom češće dolazi do odbacivanja organa uz istovremenu primjenu ciprofloksacina. Interakcija s ostalim fluorokinolonima nije dokazana (27).

Rifampicin kao jedan od najjačih induktora CYP enzima u kliničkoj praksi može ubrzati metabolizam nekih fluorokinolona i smanjiti koncentracije u serumu ispod granice terapijskih koncentracija, no te se interakcije ne smatraju klinički značajnima. Interakcija cikloserina (kod nas nije registriran) s ofloksacinom može povisiti toksičnost za SŽS. Ofloksacin također može smanjiti podnošljivost primjene pirazinamida. Općenito, za liječenje mikobakterijskih infekcija preporučljivo je primijeniti fluorokinolone koji se primarno izlučuju bubrezima i koji imaju nisku učestalost toksičnosti za SŽS (27).

Sparfloksacin i gatifloksacin (kod nas nisu registrirani) ne smiju se primjenjivati s nekim lijekovima, primjerice s eritromicinom, cisapridom, fenotiazinima, tricikličkim spojevima, te lijekovima koji produljuju QT-interval kao što su amiodaron, terfenadin, prokainamid, sotalol i biperidil (13, 34).

Ofloksacin može smanjiti klirens i povisiti C_{\max} i AUC prokainamida, vjerojatno mehanizmom smanjene bubrežne tubularne sekrecije, no ta se interakcija ne svrstava u kategoriju klinički značajnih (27).

Kinoloni nemaju poznatih značajnih interferencija s uobičajenim laboratorijskim testovima (35, 36).

Metode određivanja kinolona u uzorcima tjelesnih tekućina

Razvoj brzih, osjetljivih i selektivnih metoda određivanja koncentracije kinolona u plazmi nužan je zbog razumijevanja farmakokinetike lijeka nakon što je primijenjen oralno ili intravenski.

Najčešće metode određivanja su:

HPLC (eng. *high-performance liquid chromatography*)

Ta metoda omogućava neposredno i istodobno određivanje više različitih kinolona u plazmi. Nakon razdvajanja na stupcu mjeri se apsorbancija u UV području ($\lambda \sim 269\text{--}300$ nm) ili intenzitet fluorescencije ($\lambda_{\text{ex}} \sim 250\text{--}300$ nm, $\lambda_{\text{em}} \sim 400\text{--}500$ nm). Na kvalitetu određivanja utječu sastav mobilne faze, vrsta pufera, ionski parovi itd. Granica detekcije za HPLC je $0,75 \mu\text{mol L}^{-1}$ (37–40).

LC/ESI-MS/MS (eng. *liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry*)

LC/ESI-MS/MS je metoda primjenjiva za određivanje kinolona i njihovih derivata. Kao i kod HPLC-a, nužna je prethodna obrada uzorka (najčešće metodom ultrafiltracije) radi uklanjanja bjelancevina velike molarne mase. Granica detekcije je 50 pg mL^{-1} (41).

ITP-CZE (eng. *capillary isotachopheresis – capillary zone electrophoresis*)

Prednost CZE je mala količina uzorka (10 do 100 nL), ali osjetljivost ne zadovoljava. Za povećanje osjetljivosti koristi se kombinacija ITP-CZE (povećavaju čak 40 puta, te iznosi 50 do 85 $\mu\text{g L}^{-1}$ za neke fluorokinolone) (42).

CE-LIF (eng. *capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence*)

Kapilarna elektroforeza s laserski izazvanom fluorescencijom je brza metoda zadovoljavajuće osjetljivosti (2,5 $\mu\text{g L}^{-1}$ za moksifloksacin). Međutim, nije prikladna za rutinsku primjenu obzirom da zahtjeva odgovarajuću instrumentaciju koja nije svakome dostupna (43).

UV spektrofotometrija

UV spektrofotometrija je osim za određivanja kinolona u plazmi primjenjiva i za određivanje u nekim drugim tjelesnim tekućinama (urin, sjemena tekućina, prostatična tekućina). Metoda se temelji na stvaranju bakar(II)-kompleksa u tekućem mediju s nekim kinolonima (norfloksacin, ciprofloksacin i dr.). Ta metoda je jednostavna, brza i precizna, uz osjetljivost 1,0 do 5,1 ng mL^{-1} za neke fluorokinolone (norfloksacin, ciprofloksacin, sparfloksacin) (44).

TLC (eng. *thin-layer chromatography*)

Tankoslojna kromatografija je metoda pogodna za određivanje kinolona u plazmi i urinu. Nakon kromatografskog razdvajanja može se mjeriti intenzitet fluorescencije (45).

Kinolonski antimikrobni lijekovi registrirani u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je registrirano 6 fluorokinolona: norfloksacin (Nolicin, Krka), ciprofloksacin (Ciprobay, Bayer; Ciprinol, Krka), pefloksacin (Abaktal, Lek), levofloksacin (Tavanic, Aventis Pharma) te moksifloksacin (Avelox, Bayer) a ofloksacin se nalazi na listi HZZO-a kao generički pripravak (režim +). (14)

Zaključak

Fluorokinoloni općenito imaju vrlo povoljna obilježja obzirom na neželjene učinke i imaju relativno malen broj relevantnih kliničkih interakcija s drugim lijekovima. Postoje velike razlike u vrsti i jačini neželjenih učinaka te interakcija između pojedinih antimikrobnih lijekova ove skupine. Poznavanje svojstava pojedinih lijekova i posebnih obilježja svakog pacijenta vrlo je važno za njihovu sigurnu primjenu. Racionalna uporaba ovih lijekova vrlo je važna u svjetlu novih podataka o sve većoj učestalosti rezistencije mikroorganizama.

Quinolone antimicrobial drugs

by T. Weitner, M. Bečirević, M. Biruš,
V. Božikov, Ž. Romić and V. Bačić-Vrca

Summary

Quinolones are an important group of powerful synthetic broad spectrum antimicrobial drugs which are active against gram-negative and gram-positive microorganisms as well as some atypical pathogens and anaerobes. This review contains information about historical development, chemical structures, mechanism of action and activity spectrum of these drugs. Therapeutic use, pharmacokinetics, common adverse effects, interactions and methods of determination in bodily fluids are also covered. Understanding of properties of individual agents in this group is necessary for appropriate and safe administration to each patient. Growing incidence of microbial resistance to these drugs calls for rational use in future.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Zagreb,
Croatia and Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia)

Literatura – References

1. V. T. *Andriole*, The Quinolones, Academic Press, 1988.
2. D. E. *King*, R. *Malone*, S. H. *Lilley*, Am. Fam. Physician **61** (2000) 2741–8.
3. J. G. *Hardman*, L. E. *Limbird*, P. B. *Molinoff*, R. W. *Ruddon*, A. G. *Goodman*, Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Edition, McGraw-Hill, 1996, 1065–8.
4. L. *Stryer*, J. M. *Berg*, J. L. *Tymoczko*, Biochemistry 5th Edition, W. H. Freeman, 2002, 754–8.
5. D. *Strumberg* i sur., Antimicrobial Agents and Chemotherapy **46** (2002) 2735–46.
6. E. *Mutschler*, H. *Derendorf*, Drug Actions: Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers 1995., 540–3.
7. K. *Drlica*, Current Opinion in Microbiology **2** (1999) 504–8.
8. A. *Kornberg*, T. A. *Baker*, DNA Replication 2/e, W. H. Freeman, 1992, 380.
9. T. *Skauge*, I. *Turel*, E. *Sletten*, Inorganica Chimica Acta **339** (2002) 239–47.
10. D. C. *Hooper*, The Lancet Infectious Diseases **2** (2002) 530–8.
11. C. *Chen*, M. *Malik*, M. *Snyder*, K. *Drlica*, J. Mol. Biol. **258** (1996) 627–37.
12. S. *Ebisuno*, T. *Inagaki*, Y. *Kohjimoto*, T. *Ohkawa*, Cancer **80** (1997) 2263–7.
13. J. M. *Blondeau*, Clinical Therapeutics **21** (1999) 3–40.
14. B. *Vrhovac* i sur., Farmakoterapijski priručnik (4. izdanje), Medicinska naklada, 2003, 323–6.
15. B. L. *Dietz*, Clinical Toxicology Review **20** (1997) br. 3.
16. G. G. *Zhanel*, A. M. *Noreddin*, Current Opinion in Pharmacology **1** (2001) 459–63.

17. K. M. *Sowinski*, S. R. *Abel*, B. A. *Mueller*, W. R. *Clark*, *Pharmacotherapy* **19** (1999) 442–6.
18. D. A. *Smith*, M. J. *Ackland*, B. C. *Jones*, *Drug Discovery Today* **2** (1997) 479–86.
19. U. *Fuhr*, E. M. *Anders*, G. *Mahr*, F. *Soergel*, A. H. *Staub*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **36** (1992) 942–8.
20. U. *Fuhr* i sur., *Mol. Pharmacol.* **43** (1993) 191–9.
21. M. *Kinzig-Schippers* i sur., *Clin. Pharmacol. Ther.* **65** (1999) 262–74.
22. F. *Van Bambeke*, J.-M. *Michot*, P. M. *Tulkens*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **51** (2003) 1067–77.
23. J. *Hunter*, B. H. *Hirst*, *Advanced Drug Delivery Reviews* **25** (1997) 129–57.
24. M. *Rodriguez Ibanez* i sur., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **55** (2003) 241–6.
25. A. *Dalhof*, I. *Shalit*, *The Lancet Infectious Diseases* **3** (2003) 359–71.
26. C. M. *Oliphant*, G. M. *Green*, *Am. Fam. Physician* **65** (2002) 455–64.
27. D. N. *Fish*, *Pharmacotherapy* **21** (2001) 253–72.
28. C. W. *Stratton*, *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter* **17** (1998) 57–60.
29. E. L. *Michalets*, *Pharmacotherapy* **18** (1998) 84–112.
30. Y. *Tokura*, *Journal of Dermatological Science* **18** (1998) 1–10.
31. R. M. *Harrell*, *Southern Medical Journal* **92** (1999) 622–5.
32. I. *Turel*, *Coordination Chemistry Reviews* **232** (2002) 27–47.
33. K. *Herrlin*, M. *Segerdahl*, L. L. *Gustafsson*, E. *Kalso*, *The Lancet* **356** (2000) 2069–70.
34. AHFSfirstWEB (kompjuterski program). Verzija 2. American Society of Health-System Pharmacists; 2002.
35. D. E. *Nix*, J. M. *DeVito*, *Clin. Pharm.* **6** (1987) 105–17.
36. T. A. *Tartaglione*, N. B. *Flint*, *Am. J. Hosp. Pharm.* **42** (1985) 602–5.
37. M. *Kudo*, T. *Ohkubo*, K. *Sugawara*, *Yakugaku Zasshi* **121** (2001) 319–26.
38. K. *Edman*, B. *Eriksson*, L. *Svensson*, P. O. *Gunnarsson*, *J. Chromatogr. B* **785** (2003) 311–16.
39. H. *Liang*, M. B. *Kays*, K. M. *Sowinski*, *J. Chromatogr. B* **772** (2002) 53–63.
40. J. T. *Sullivan*, J. T. *Lettieri*, P. *Liu*, A. H. *Heller*, *Clin. Pharmacokinet.* **40** (Supl. 1) (2001) 11–18.
41. K. *Vishwanathan*, M. G. *Bartlett*, J. T. *Stewart*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **30** (2002) 961–8.
42. M. *Hernandez*, C. *Aguilar*, F. *Borrull*, M. *Calull*, *J. Chromatogr. B* **772** (2002) 163–72.
43. J.-G. *Moeller*, H. *Stass*, R. *Heinig*, G. *Blaschke*, *J. Chromatogr. B* **716** (1998) 325–34.
44. M. *Rizk*, F. *Belal*, F. *Ibrahim*, S. *Ahmed*, Z. A. *Sheribah*, *J. AOAC Int.* **84** (2001) 368–75.
45. P. L. *Wang*, L. *Chen*, Y. F. *Fan*, *J. AOAC Int.* **84** (2001) 684–8.