

Implicații terapeutice ale Quinolonelelor

1. Ce sunt Quinolonele?

- Quinolonele sunt agenți antimicrobieni eficienți în tratamentul infecțiilor nosocomiale. În mod obișnuit, se administrează pe cale orală, dar câteva pot fi date și intravenos pentru tratamentul infecțiilor grave.

- Quinolonele au acțiune bactericidă și inhibă ADN-giraza bacteriană (topoizomeraza), enzimă care catalizează procesul de condensare a catenelor dublu helicoidale de ADN în timpul diviziunii, astfel încât acestea să încapă în celulă. Împiedicarea superspiralării (care urmează desfacerii lanțurilor de ADN) face imposibilă segregarea normală a cromosomilor și plasmidelor, determinând oprirea diviziunii și moartea germeilor sensibili.

2. Activitatea Quinolonelelor. Derivați Quinolonici.

- ◆ Quinolonele din prima generație, ca de exemplu acidul nalidixic, au distribuție sistemică săracă și activitate limitată, fiind folosite în primul rând pentru infecțiile cu bacterii gram-negativ ale tractului urinar.

- ◆ Următoarea generație de Quinolone, Fluoroquinolonele (de exemplu: Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Enoxacin, Lomefloxacin) sunt absorbite mai prompt în infecțiile împotriva bacteriilor gram-negativ, dar și în unele infecții cu germeni gram-pozitiv.

I. a. Acidul nalidixic (*nalidixic acid, negram, nevigramon, nogram*) este un derivat chinolonic activ mai ales față de bacili gram-negativi.

Enterobacteriaceele sunt foarte sensibile - concentrații de 16 μg/ml sau mai - mici sunt active față de: 99% din tulpinile de *E. coli* și 92% din cele de *Klebsiella* și *Enterobacter*. *Proteus mirabilis* și alte specii prezintă de asemenea o sensibilitate mare; *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella* sunt ceva mai puțin sensibile, *Pseudomonas* și cocii gram-pozitiv sunt rezistenți.

Rezistența enterobacteriaceelor la acidul nalidixic poate fi indusă *in vitro*. Clinic, germenii devin rezistenți în proporție de 25% sub tratament, de aceea administrarea prelungită impune efectuarea de uroculturi și testarea sensibilității. Rezistența nu este transferabilă, ceea ce explică răspândirea sa limitată.

Acidul nalidixic se absoarbe din tubul digestiv în proporție de 96%. Este metabolizat în parte, formând acid hidroxinalidixic, inactiv (cu o potență de 16 ori mai mare)

și glucuronoconjuțați, inactivi față de bacterii. După 2 ore de la administrarea orală a unei doze de 1 g, plasma cuprinde 20-25 μg/ml, dintre care aproximativ 2/3 acid nalidixic și 1/3 derivat hidroxilat; primul este legat de proteine în proporție de 93%, cel de-al doilea, de 63%. Timpul de înjumătățire este în jurul a 1,5 ore. Concentrațiile realizate în țesuturi, inclusiv în prostată, sunt joase, cu excepția rinichiului, unde nivelul de substanță activă este mai mare decât în plasmă. Eliminarea se face repede prin urină, 80% sub formă de conjuțați inactivi, 20% ca acid hidroxinalidixic activ. Dozele obișnuite, administrate repetat, realizează concentrații urinare de 50-500 μg/ml substanță activă, mult superioare CMI pentru germenii sensibili. În insuficiența renală se pot acumula în organism glucuronoconjuțați, ajungând până la niveluri toxice pentru organismul gazdă.

Acidul nalidixic se administrează pe cale orală, câte 1 g dimineața și seara timp de 1-2 săptămâni (sau mai mult). La nevoie se poate crește până la 1 g de 3 ori/zi. Pentru tratamentul de durată se recomandă administrarea zilnică a unei doze unice de 1 g. La bolnavii cu insuficiență renală avansată doza de întreținere se reduce la jumătate. La copii (mai mari de 3 luni) se administrează 30 mg/kg și zi în 2 prize: în infecțiile grave doza poate fi crescută până la 60 mg/kg și zi în 4 prize.

Acidul nalidixic *este indicat în infecțiile urinare acute și recurente, necomplicate, cu microorganisme coliforme. Dezvoltarea rezistenței este un factor limitativ atunci când medicamentul se folosește pentru profilaxia infecțiilor recurente sau în scopul suprimării bacteriuriei cronice la bolnavii cu sondă vezicală a demeure.*

Acidul nalidixic este, de regulă, bine suportat. Tulburările digestive - greață, vomă, diaree, crampe abdominale - sunt relativ frecvente, dar minore. Uneori apar reacții alergice - erupții cutanate, urticarie, prurit, fotosensibilizare, eozinofilie. Ocazional se produc tulburări neurologice reversibile: cefalee, amețeli cu tendința la lipotimie, vedere încețoșată și colorată. Au fost semnalate, rareori, reacții toxice psihotice, convulsii, mărirea presiunii intracraniene: frecvența acestora este crescută la dozele mari și în prezența unor factori favorizanți, ca epilepsia, parkinsonismul, ateroscleroza avansată: riscul este, de asemenea, mai mare la sugari și la copiii mici. Icterul coleslatic și leucopenia sunt reacții adverse rare. La persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază poate fi declanșată anemia hemolitică.

Acidul nalidixic este contraindicat în primul trimestru de sarcină și în timpul alăptării, la persoanele cu deficit genetic de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, la epileptici. Folosirea la copii (până la pubertate) nu este recomandabilă, deoarece la animalele de laborator imature acidul nalidixic (și alte chinolone) provoacă leziuni ale cartilagiilor și

artropatii diverse. Este necesară prudență în prezența insuficienței hepatice avansate. Expunerea la soare trebuie evitată.

Asocierea cu nitrofurantoină, cloramfenicolul și tetraciclinele nu este indicată, considerând posibilitatea antagonizării acțiunii antibacteriene a acidului nalidixic. Se impune prudență în timpul tratamentului cu anticoagulante cumarinice, deoarece acestea pot fi deplasate de pe proteinele plasmatiche, cu risc sporit de hemoragie. Acidul glucuronic, eliberat în urină din glucuroconjugăți, poate provoca reacții fals-pozitive pentru glucoză (când determinarea se face folosind soluția Benedict sau tablete cu Clinitest); de asemenea, se pot produce creșteri false ale 17-cetosteroidilor în urină.

b. Acidul pipemidic (*pipemidic acid, deblason, pipram*), alt antiseptic urinar aparținând grupei chinolonelor, are proprietăți asemănătoare acidului nalidixic. Acționează bactericid față de majoritatea bacililor gramnegativ, inclusiv unele tulpini de piocianic și față de stafilococi. Concentrațiile minime inhibitorii pentru germenii sensibili sunt în jur a 8 μg/ml. Se elimină renal, 96% sub formă activă. Concentrațiile realizate în urină, după o doză obișnuită, sunt de 700-900 μg/ml la o oră și 100 μg/ml la 12 ore. Se administrează oral, câte 400 mg dimineața și seara, având aceleași indicații ca acidul nalidixic. Este bine suportat. Circa 2% din bolnavi se plâng de greață și epigastralgie. Reacțiile alergice - erupții cutanate, urticarie - sunt rare (0,2%). Poate provoca fotosensibilizare. La bătrâni au fost semnalate, ocazional, amețeli și tulburări de echilibru. Este contraindicat în insuficiența renală avansată și la copii; trebuie evitat sau folosit cu prudență la epileptici și în timpul sarcinii.

c. Acidul oxolinic (*oxolinic acid, urotrate, utibid*), un alt derivat chinolonic, are proprietăți asemănătoare acidului nalidixic. Potența antiibacteriană *in vivo* este de 2-4 ori mai mare. Spectrul de acțiune cuprinde enterobactericeele, proteusul, stafilococul auriu. Rezistența este încrucișată cu acidul nalidixic. Se administrează oral în doză de 750 mg de 2 ori/zi, având aceleași indicații ca acidul nalidixic. Tulburările digestive sunt mai rare, dar unele fenomene nedorite nervos-centrale - nervozitate, insomnie, cefalee, amețeli - sunt ceva mai frecvente.

d. Cinoxacina (*cinoxacin, cinobactin*), înrudită chimic cu acidul oxolinic, are proprietăți asemănătoare acestuia. Realizează concentrații mari în urină, fiind indicată în infecțiile urinare cu germeni sensibili. Dozele uzuale sunt de 500 mg de 2 ori/zi curativ și o dată/zi profilactic. Dezvoltă rezistența bacteriană ceva mai lent. Reacțiile adverse, de tipul celor provocate de acidul nalidixic, sunt în general minore. Au fost semnalate, ocazional, edeme, creșterea enzimelor hepatice și a creatininei serice.

e. Norfloxacină (*norfloxacin, barazan*), o fluoropiperazinil chinolonă, face trecerea către a 2-a generație de chinolone. Are un *spectru antibacterian mai larg* decât acidul

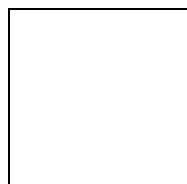
nalidixic, cuprind germenii gram-pozitiv și gram-negativ aerobi, inclusiv stafilococi, enterococi și *Pseudomonas*.

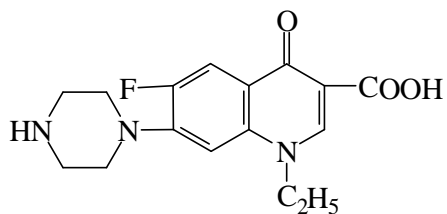
Administrată oral se absoarbe 30-40%. Doza de 400 mg realizează după o oră concentrația plasmatică maximă de 1,5 μg/ml. Se leagă de proteinele plasmatiche mai puțin de 15%. Timpul de înjumătățire mediu este de 3,3 ore. Se elimină urinar 35-40%, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, în urină se găsește 70% în formă nemodificată și 30% ca metaboliți slab activi. Concentrația urinară maximă după doza de 400 mg este de 200 μg/ml; după 12 ore concentrația scade la 30 μg/ml. Prin scaun se elimină în proporție de 60-65%, realizând concentrații de 278 μg, 773 μg și 82 μg/g la 12 ore, 24 ore, respectiv 48 ore de la administrare.

Norfloxacină se administrează oral 400 mg de 2 ori/zi. Este *indicată în infecțiile urinare și prostatice* cu germenii sensibili: *E. coli*, *P. Mirabilis*, *P. indol pozitiv*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Staphilococcus aureus* și *S. epidermidis*, streptococi grupă D. De asemenea poate fi utilă în infecțiile gonococice acute necomplicate. Au fost semnalate rezultate bune și în unele infecții digestive - diareea călătorilor, dizenterie bacilară, salmoneloză (inclusiv pentru sterilizarea purtătorilor).

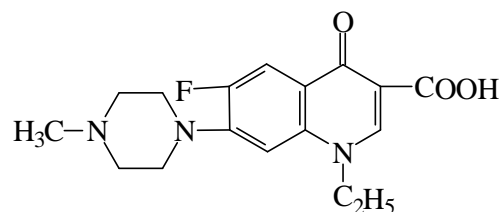
Ca reacții adverse provoacă relativ frecvent (1,8-2,8%) greață, cefalee, amețeli, ocazional (0,3-1%) erupții cutanate, somnolență, depresie, insomnie, dureri abdominale, constipație, flatulență, pirozis, rareori uscăciunea gurii, diaree, vomă, febră, eritem. Poate produce eozinofilie, leucopenie, creșterea transaminazelor și fosfatazei alcaline (la 1,2-1,8% din bolnavi), mai rar creșterea ureei și creatininei serice.

Norfloxacină este contraindicată la copii și în timpul sarcinii. Trebuie folosită cu prudență la bolnavii cu risc convulsiv, în prezența insuficienței renale severe doza se micșorează.

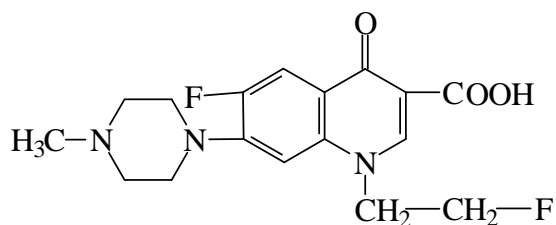




Enoxacină



Pefloxacină



Fleroxacină

Structura chimică a unor chinolone și fluorchinolone antibacteriene

II.a FLUOCHINOLONELE ANTIBACTERIENE

O serie de chinolone cu substituenți fluor și piperazinil - ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina, pefloxacina, fleroxacina și altele - au un *spectru antibacterian larg*, cuprinzând majoritatea bacteriilor gram-negativ, multe bacterii gram-pozitiv și unii anaerobi. Proprietățile farmacocinetice sunt avantajoase, permițând folosirea atât în *infecțiile urinare* și *digestive*, cât și în *infecțiile sistemice* cu germeni sensibili.

In vitro, fluochinolonele sunt foarte active față de majoritatea *Enterobacteriaceelor*, *Haemophilus*, cocci gram-negativ, *Neisseria gonorrhoeae* și *N. meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*. Sunt sensibili *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*, mai puțin streptococii și enterococii; de asemenea sunt sensibile *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* și *Legionella*. Unele chinolone sunt eficiente și față de *Mycobacterium tuberculosis* și parte dintre micobacteriile atipice, în general concentrațiile active sunt cuprinse între 1 și 5 μg/ml, dar cifrele variază cu germele și cu fluochinolona.

Este caracteristică *eficacitatea față de bacilii gram-negativ multirezistenți*, stafilococi rezistenți la benzilpenicilină și meticilină, tulpinile de gonococ rezistente la penicilină, cele de *H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis* secretoare de beta-lactamaze.

Acțiunea este *bactericidă* și se datorește *inhibării ADN girazei* microorganismelor sensibile. Mutațiile cromozomiale spontane, care determină rezistența, sunt rare, dar folosirea extensivă și abuzivă a fluochinolonei a exercitat o presiune de selecție considerabilă. Aceasta a determinat *sporirea tulpinilor rezistente de Pseudomonas*, ca și dezvoltarea de tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente atât la meticilină cât și la chinolone.

Asocierea fluochinolonei cu antibiotice beta-lactamice sau cu aminoglicozide este indiferentă sau are consecințe aditive, mai rar acționează sinergic. Foarte rar relația este antagonică.

Fluochinolonele administrate oral au o biodisponibilitate care depășește 50%, ajungând la peste 95% pentru ofloxacină și pefloxacină. Concentrațiile plasmatice maxime realizate de dozele uzuale sunt cuprinse între 1,5 μg/ml (pentru ciprofloxacina) și 5 μg/ml (pentru fleroxacina). Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 18-54%. Realizează concentrații superioare celor plasmatice în țesutul pulmonar și mai mici în salivă și secrețiile bronșice. Ofloxacina și, în măsură mai mică, pefloxacina, pătrund bine în lichidul cefalorahidian, restul fluochinolonei nu realizează nivele eficiente. Concentrația este foarte mare în urină și în fecale. De asemenea, concentrațiile sunt mari în rinichi și în țesutul prostatic. Pătrund și se acumulează în leucocitele polimorfonucleare și în macrofage. Epurarea se face predominant prin eliminare renală pentru ofloxacină, predominant prin metabolizare pentru pefloxacină (metaboliții sunt activi) și prin ambele modalități pentru alte fluochinolone. Timpul de înjumătățire este cuprins între 3,3 ore (pentru ciprofloxacina) și 10-11 ore (pentru pefloxacină și fleroxacină).

Fluochinolonele sunt indicate, în primul rând, pentru tratamentul *infecțiilor urinare complicate*, îndeosebi când acestea sunt provocate de *Pseudomonas aeruginosa* sau bacili gram-negativ rezistenți la alte chimioterapice. Sunt foarte eficiente în infecțiile urinare necomplicate și pentru profilaxia infecțiilor urinare recurente, dar folosirea largă legată de aceste indicații trebuie evitată, deoarece favorizează dezvoltarea rezistenței. Infecțiile gonococice necomplicate - uretrite, cervicite - pot fi vindecate printr-o singură doză orală, dar utilitatea în bolile transmise sexual este limitată de necesitatea de a exclude sifilisul și de contraindicarea la femeile însărcinate.

Infecțiile gastrointestinale reprezintă un alt domeniu de indicații. Fluochinolonele sunt de primă alegere în gastroenteritele bacteriene grave, în care tratamentul este obligator

înainte de rezultatul culturilor; de asemenea, pentru eradicarea purtătorilor de *Salmonella typhi*.

O indicație importantă o reprezintă fi-broza chistică și exacerbările respiratorii recurente provocate de *Pseudomonas aeruginosa*. Rezultate bune se obțin în bronșitele cronice acutizate (trebuie însă evitată folosirea abuzivă). De asemenea, în pneumoniile însoțite de bacteriemie.

Fluochinolonele sunt avantajoase pentru *tratamentul osteomielitei cronice cu bacili gram-negativi*. De asemenea, sunt indicate în cazuri selecționate de infecții ale pielii și țesuturilor moi cu bacilii gram-negativi sau stafilococi - ulcerații, abcese, celule, plăgi infectate - dar și în aceste cazuri trebuie evitată folosirea abuzivă, care determină compromiterea acestor chimioterapice prin dezvoltarea rezistenței.

Fluochinolonele sunt în general *bine suportate*. Frecvența globală a reacțiilor adverse este în jurul a 5%, în 2% din cazuri acestea obligând la întreruperea tratamentului. Sunt relativ frecvente (3-6%), greața, disconfortul abdominal, voma, diareea; au fost semnalate cazuri rare de colită cu *Clostridium difficile*. Simptomele nervos centrale (cu o frecvență de 1-4%) constau în convulsii, delir, halucinații. Reacțiile alergice (0,5-2%) se manifestă prin erupții cutanate pruriginoase, fotosensibilizare (pentru pefloxacină și fleroxacină), rareori febră, urticarie, edem angioneurotic, reacții anafilactice, vasculită. Uneori cresc trecător transaminazele serice; de asemenea se pot produce leucopenie și eozinofilie. Au fost semnalate cazuri rare de artrită sau tendinită. Fluochinolonele trebuie evitate la copii datorită faptului că experimental pot provoca la animalele tinere afectarea articulațiilor cu eroziuni și alte leziuni ale cartilagiilor. Alte reacții adverse, rare, constau în cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută.

Câteva interacțiuni medicamentoase pot fi semnificative clinic: micșorarea absorbției intestinale a fluochinolonelelor de către antiacidele cu aluminiu, magneziu sau calciu, preparatele de fier, sucralfat; inhibarea epurării teofilinei, cu creșterea concentrației plasmatică și risc toxic (mai ales în cazul asocierii cu enoxacina sau ciprofloxacina).

Activitatea antibacteriană in vitro a unor fluochinolone antibacteriene

Tabelul 1

Speciile bacteriene	CMI ₉₀ (μg/ml)					
	norfloxaci	ciprofloxacini	ofloxacină	enoxacină	pefloxacini	fleroxacini

	nă	nă			ă	ă
Staphilococcus aureus	6,3	1,0	0,4	3,1	0,5	1,0
Escherichia coli	0,12	0,03	0,12	0,04	0,25	1,0
Pseudomonas aeruginosa	2,0	0,5	2,0	4,0	2,0	2,0
Neisseria gonorrhoeae	0,06	0,01	0,06	0,25	-	0,2
Haemophilus influenzae	0,06	0,01	0,03	0,12	0,06	0,12
Mycobacterium tuberculosis	8,0	1,0	1,3	>5,0	8,0	-
Chlamidia trachomatis	25,8	1,6	0,8	6,3	-	3,1

b. Ciprofloxacină (*ciprofloxacin, ciflox, ciprinol, ciprobay, ciprocinol, grenis-cipro, medociprin*) este o fluochinolonă cu potență foarte mare *in vitro*. CMI₉₀ sunt: față de *E. coli* 0,03 μg/ml, *Salmonella* și *Shigella* 0,02 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 0,05 μg/ml, *N. gonorrhoeae* 0,01 μg/ml, *Staphylococcus aureus* 1 μg/ml.

Administrată oral Ciprofloxacină are o biodisponibilitate medie de 60%. Dozele de 250 mg, 500 mg și 750 mg realizează concentrații plasmatice maxime de 0,8 μg, 1,6 μg, respectiv 2,5 μg/ml. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 40%. Se distribuie larg. Concentrații mari sunt obținute în rinichi, prostată, parenchimul pulmonar și mucoasa bronșică. Pătrunde puțin în lichidul ceflorahidian și în creier. Este metabolizată în proporție de 14%, metaboliții fiind activi biologic. Se elimină urinar 65% și prin scaun 15-30%. Timpul de înjumătățire mediu este de 3,3 ore.

Ciprofloxacină se administrează obișnuit pe cale orală, la mese. Dozele variază în funcție de indicații - pentru tratamentul infecțiilor urinare necomplicate 250 mg de 2 ori/zi, pentru uretria gonococică o doză unică de 250 mg, în infecțiile pulmonare și osoase 500-750 mg de 2 ori/zi (în funcție de severitate), în infecțiile grave cu bacili gram-negativ sau stafilococ se poate folosi calea orală - 750 mg de 2 ori/zi - sau se introduce în perfuzii intravenosae, câte 200 mg de 2-3 ori/zi. La bolnavii cu insuficiență renală avansată (clearance

al crea ininei sub 20 ml/minut), doza zilnică se reduce la jumătate - se administrează o singură doză pe zi.

c. Ofloxacină (*ofloxacin, floxal, novecin, oflocet, tarivid*) are *in vitro* o potență antibacteriană mai mică decât Ciprofloxacină. CMI₉₀ sunt de 0,12 µg/ml pentru *E. coli*, 2 µg/ml pentru *P. aeruginosa* și 0,4 µg/ml pentru *Staphylococcus aureus*. Biodisponibilitatea după administrarea orală este mai mare de 95%. Realizează concentrații plasmatice superioare - după administrarea orală a 300 mg concentrația plasmatică maximă este de 3 µg/ml, mai mult în condițiile administrării repetate. Concentrațiile tisulare sunt, de asemenea, mari. Pătrunde bine prin meninge - concentrația în lichidul cefalorahidian este de 90% față de cea plasmatică. Se elimină urinar, 73% sub formă neschimbată. Concentrațiile urinare rămân superioare CMI₉₀, *in vitro*, pentru majoritatea bacteriilor, la 48 ore de la administrare. Timpul de înjumătățire mediu este de 5 ore și crește substanțial în caz de insuficiența renală.

Ofloxacină are indicațiile cunoscute pentru fluoquinolone. Se administrează de regulă pe cale orală, în doză de 200 mg dimineața și seara. Infecțiile grave obligă la creșterea dozei până la 600-800 mg/zi; eventual se folosește calea intravenoasă - câte o perfuzie cu 200-300 mg la intervale de 12 ore. În insuficiența renală doza se reduce la jumătate.

Tabelul 2

Câțiva parametri farmacocinetici ai unor fluorochinolone antibacteriene

Fluorochinolona	Biodisponibilitate (%)	Concentrație Plasmatică Maximă* (µg/ml)	Volum de distribuție	Timp de înjumătățire (ore)	Epurarea R=renală H=hepatică (metabolizare)
norfloxacină	30-40	1,5	224	3,3-5	H, R,
ciprofloxacină	60	1,5	348	3,3-4,1	H, R
ofloxacină	95	4,0	102	5	R
enoxacină	50	2,3	175	4,9	H, R
pefloxacină	95	3,2	112	10,5	H (R)
fleroxacină	50	5,0	97	11,2	R, H

d. Enoxacină (*enoxacin, abenox, bactidan, comprecin, gyramid*) are potență bacteriană, *in vitro*, mai mică decât alte fluoquinolone. CMI₉₀, sunt de 0,4 µg/ml pentru *E. coli*, 4 µg/ml pentru *P. aeruginosa* și 3,1 µg/ml pentru *S. aureus*. Doza de 300 mg realizează o

concentrație plasmatică maximă de 2 µg/ml, iar cea de 400 mg de 2,3 µg/ml. Este epurată atât prin eliminare renală cât și extrarenal. Se elimină în urină 44% nemodificat. Timpul de înjumătățire mediu este de 4,9 ore. Se administrează oral 300- 400 mg la intervale de 12 ore, fiind indicată, în infecțiile urinare și respiratorii cu germeni sensibili.

e. Pefloxacina (*pefloxacin, abaktal, peflox*) are o potență antibacteriană *in vitro* apropiată de cea a ciprofloxacinei. CMI₉₀ pentru *E. coli* este de 0,25 µg/ml, pentru *P. aeruginosă* 2 µg/ml, pentru *S. aureus* 0,5 µg/ml. Biodisponibilitatea după administrarea orală depășește 95%. Doza de 400 mg realizează o concentrație plasmatică maximă de 3,2 µg/ml. Are o penetrabilitate bună în țesuturi și în lichidele organismului. Concentrația în lichidul cefalorahidian este de 40% față de cea plasmatică. Epurarea se face predominant prin metabolizare. Proporția eliminată urinar sub formă neschimbată este de 11%. Timpul de înjumătățire mediu este de 10,5 ore. Pefloxacina are indicațiile obișnuite fluochinolonei antibacteriene. Se administrează oral câte 400 mg la 12 ore (în timpul meselor). La nevoie se introduc perfuzii intravenoase cu aceleași doze. În caz de insuficiență hepatică severă intervalul între doze, se mărește la 24-48 ore.

f. Fleroxacina (*fleroxacin, quinodis*) are activitatea antibacteriană comparabilă cu cea a ciprofloxacinei. CML₉₀ *in vitro* pentru *E. coli* și *S. aureus* este de 1 µg/ml, pentru *P. aeruginosa* 2 µg/ml. Realizează concentrații plasmatiche superioare - pentru doza de 400 mg concentrația plasmatică maximă este de 5 µg/ml. Concentrațiile în țesuturi și lichidele organismului sunt de asemenea mai mari decât pentru alte chinolone. Este epurată renal și prin metabolizare.

Proporția eliminată prin urină sub formă neschimbată este de 50%. Timpul mediu de înjumătățire este de 11,2 ore. Se administrează oral, doza uzuală fiind de 400 mg o dată/zi, în gonoree este suficientă o singură doză.

III. REZISTENȚA LA QUINOLONE

Rezistența spontană la quinolone este rară, mutații rezistenți fiind în proporție de 10⁻⁹ în populațiile microbiene, dar selecția acestora se face repede în cursul tratamentului- mai ales în cazul acidului nalidixic.

Rezistența este mediată cromosomal și se datorește modificării ADN-girazei, care devine insensibilă, sau micșorării penetrabilității quinolonelor prin modificarea proteinelor din compoziția membranei bacteriene exterioare.

De ce este importantă rezistența la quinolone?

1. rezistența la quinolone limitează selecția medicamentului pentru tratamentul multor infecții;
2. organismele rezistente la quinolone sunt cel mai adesea rezistente și la alte clase de antibiotice;
3. quinolonele sunt frecvent prescrise înainte să fie cunoscute rezultatele. Raportând prompt rezistența la acestea, reduce riscul complicațiilor bolilor cauzate de tratamentul neprevăzut al rezistenței organismului;
4. raportând susceptibilitatea la diferite quinolone avem informațiile necesare cu privire la terapia următoare ce va minimaliza selecția mutațiilor ducând la rezistență.

IV. TOXICITATEA QUINOLONELOR

Reacțiile tractului gastrointestinal, ale SNC și ale pielii sunt cele mai dese efecte adverse observate pe parcursul terapiei cu fluoroquinolonă.

Patogenitatea efectelor neurotoxice ale fluoroquinolonelor este încă necunoscută.

Printre noile medicamente, Trovafloxacin cauzează **reacții fine ale SNC**, ca de exemplu amețeală, ușoare dureri de cap într-o proporție considerabilă printre pacienți. Tinerele femei par să fie în mod special mai sensibile la aceste efecte, mai ales dacă tratamentul era luat împreună cu mâncarea.

Sparfloxacinul și Grepafloxacinul au potențial **cardiotoxic** mai ridicat decât alte fluorquinolone, dar pe parcursul terapiei nici unul din aceste medicamente nu au senalat reacții importante. Pentru a evita riscul acestor medicamente, nu trebuie prescrise pacienților cu prelungire cunoscută a QT intervalului.

Fototoxicitatea a fost descrisă la toate quinolonelor dar derivații cu un atom de H în poziția 8 arată un potențial mai ridicat la aceste reacții. Printre acestea se numără Fleroxacin, Sparfloxacin, Clinafloxacin și Lomefloxacin. Potențialul fototoxic al altor noi fluoroquinolone este considerabil scăzut dar expunerea intensivă la UV trebuie evitată pe parcursul tratamentului.

Condrotoxicitatea quinolonelor e observată la animalele tinere, poate afecta cartilajul articular și/sau zona de creșterea a oaselor la nivelul epifizei.

Alte manifestări ale efectelor toxice ale quinolonelor se pot remarca la nivelul țesuturilor de legătură, în tendopatii. Tendinitele și rupturile de tendoane au apărut la câteva luni după tratament.

Pe lângă acestea, quinolonele sunt medicamente bine tolerate. Potențialul toxic este considerat important atunci când sunt alese pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.

BIBLIOGRAFIE:

1. VALENTIN STROESCU – „*Bazele farmacologice ale practicii medicale*”, ediția a V-a, Ed. Medicală, București, 1997;
2. ANDRIOLE V. T. (ed) – „*The Quinolones*”, Academic Press, New York, 1988;
3. NEUMAN M. – „*Le Quinolones a Spectre Elargi, Therapie*”, 1986, 41;
4. BALL, PETER, 1998 – „*The Quinolones: History and Overview*”, capitolul 1, 1-28;
5. <http://www.anaerobe.org/ab98/230p.htm> ;
6. <http://www.medline.com>
7. HOOPER D. C., WOLFSON J. C. – „*Fluoroquinolone Antimicrobial Agents*”, *N. Engl. J. Med.*, 1991, 34, 6, 384.