

ZANOCIN (OFLOXACIN)

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

Sledování aktuálních trendů antibiotické rezistence u základních mikrobiálních kmenů je jedním ze základních předpokladů racionálního používání antibiotik. Například nedávno publikované výsledky takového sledování u tří nejvýznamnějších původců infekcí respiračního traktu (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* a *H. influenzae*) ukazují, že v ČR mírně vzrůstá rezistence na penicilin, rychleji roste rezistence k makrolidům, ale citlivost k ostatním antibiotikům se významně nemění.

Ofloxacin je fluorované chinolonové baktericidní chemoterapeutikum III. generace se širokým antibakteriálním spektrem, s velmi dobrým vstřebáváním z trávicího ústrojí a dobrým průnikem do tkání a sekretů, má dlouhý biologický poločas (5–10 hodin) a vylučuje se močí.

Mechanismus účinku

Ofloxacin působí svým baktericidním účinkem inhibicí bakteriálního enzymu topoizomerasy II (DNA gyrázy). Fluorochinolony blokují A podjednotku DNA gyrázy. DNA gyráza je naprosto klíčový enzym pro tvorbu terciární struktury DNA při replikaci a transkripci. U ofloxacinu je předpokládán ještě jeden mechanismus účinku nezávislý na syntéze mRNA. Ofloxacin působí *in vitro* na široké spektrum gram pozitivních a gram negativních aerobních i anaerobních bakterií (tabulka 1).

Indikace

- infekce močových cest komplikované i nekomplikované
- infekce kůže a měkkých tkání
- zánět prostaty
- pohlavně přenosné choroby jako akutní nekomplikovaná uretrální a cervikální gonorrhoea, zánět močové trubice a zánět děložního hrdla, který není způsoben gonokoky
- pneumonie způsobená *H. influenzae* nebo *Strept. pneumoniae*
- akutní exacerbace chronické bronchitidy
- sepse a další život ohrožující infekce vyvolané především gram negativními mikroorganismy
- ORL infekce (sinusitida, otitis media, mastoiditida)
- alternativní terapie plicní tuberkulózy; profylaxe u imunodeficitních pacientů.

Farmakokinetické poznámky

Ofloxacin se dobře absorbuje po perorálním podání, biologická dostupnost je téměř 100 %. Po jednorázové dávce 200 mg ofloxacinu dosahuje průměrná plazmatická koncentrace 220 µg/ml během šesti hodin po podání. Užití s potravou neovlivní rozsah vstřebávání, ale může jej zpomalit. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 25 %. Ofloxacin je dobře distribuován do tkání a tělních tekutin (plice, kůže, tekutiny puchýřů, děložní krček, vaječníky, sekret a tkáň prostaty a sputum). Po perorální dávce je asi 75–80 % vyloučeno v nezměněné formě močí a méně než 5 % jako metabolity (desmetyl- nebo N-oxid metabolit). Biologický poločas eliminace se pohybuje mezi pěti až osmi hodinami, může být prodloužen u závažné renální insuficience.

Tabulka 1. Antibakteriální spektrum ofloxacinu

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis* (včetně na methicilin rezistentních kmenů), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Acinetobacter species*, *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella)*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Shigella species*, *Vibrio cholerae*, *Xantomonas (Pseudomonas) maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides intermedius*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus species*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae* a *Ureaplasma urealyticum*.

Základní farmakokinetické vlastnosti ofloxacinu

- **biologická dostupnost (p. o.):** 95–100 %
- **vazba na plazmatické bílkoviny:** 20–32 %
- **celková clearance:** 2,8–4,2 ml/min/kg (snižuje se při poruše funkce ledvin)
- **distribuční objem:** 1,6–3,5 l/kg¹
- **biologický poločas:** 5–10 hod (prodlužuje se při poruše funkce ledvin)
- **množství vyloučené močí:** 90 %; jiný údaj: za 48 hod 65 %.

Klinické studie

Díky svým farmakokinetickým vlastnostem dosahuje ofloxacin poměrně vysokých koncentrací v ledvinné tkáni i prostatě. Klinické studie prokázaly účinnost ofloxacinu v léčbě infekcí horních i dolních močových cest. Bylo zjištěno, že jednorázové podání ofloxacinu je srovnatelně účinné jako tří denní terapie u žen s akutní cystitidou. Tato léčba je srovnatelně účinná s podáváním co-trimoxazolu a účinnější než amoxicilin.

V léčbě komplikovaných močových infekcí byl ofloxacin minimálně srovnatelně účinný jako co-trimoxazol, nitrofurantoin nebo kombinace amoxicilin/kys. klavulanová. Účinnost ofloxacinu v nekomplikovaných případech přesahuje 95 % vyléčených pacientů, v komplikovaných potom okolo 90 %, nejnižší je při infekcích kmenem *Pseudomonas* (67 %).

Ofloxacin je nejúčinnějším chinolonem proti Chlamydiím; pětidenní kúra vyléčí 90 % pacientů s uretritidou. V terapii gastrointestinálních infekcí je ofloxacin vysoce účinný proti kmenům *Shigella*, když až ve 100 % případů nastává bakteriální a klinické vyléčení. Podobná účinnost byla zjištěna v terapii salmonelových infekcí.

Ve farmakoterapii akutních exacerbací bronchitidy u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí dochází ke klinickému vyléčení 86 % pacientů, bakteriologická eradikace byla popsána v 76 % případů. V této indikaci je ofloxacin srovnatelně účinný jako amoxicilin, cefaclor nebo erythromycin.

Nežádoucí účinky

Ofloxacin je obecně poměrně dobře snášené antibiotikum s frekvencí nežádoucích účinků mezi 4 až 10 %. Údaje ze souboru 15 651 pacientů ukázaly incidenci nežádoucích účinků na hladině 4,5 %, ale jen 1,5 % případů vedlo k přerušení léčby.

Mezi nejzávažnější, ale poměrně vzácné nežádoucí účinky fluorochinolonů patří fotosenzitivní reakce a riziko křečí především při kombinaci s nesteroidními antirevmatiky. V souvislosti s podáváním ofloxacinu a pefloxacinu bylo popsáno několik případů ruptury Achillovy šlachy.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří pocit nevolnosti, zvracení, průjem, bolesti břicha (5,5 %) nebo projevy v oblasti centrálního nervového systému jako bolesti hlavy, závratě či nespavost (1–4 %).

U některých nemocných užívajících fluorochinolony byla pozorována fototosenzitivita, proto by se měli vyvarovat přílišného slunění. Léčení by se mělo přerušit, objeví-li se její příznaky.

U nemocných s narušenou renální funkcí je nutná úprava dávkování. Nemocní přecitlivělí na některý fluorochinolon nebo jiné chemicky podobné deriváty mohou být přecitlivělí i na ofloxacin.

Lékové interakce

Při současném podávání antacid obsahujících hydroxid hořečnatý nebo hlinitý je snížena absorpce ofloxacinu. Jejich současné podávání se proto nedoporučuje. Nebyla nalezena interakce mezi ofloxacinem a ranitidinem. Sucralfát uvolňuje ionty aluminia v žaludku a tím snižuje absorpci ofloxacinu.

Současné podání ofloxacinu s theofylinem může zvyšovat koncentraci theofylinu v plazmě. Sérové hladiny the-

ofylinu mají být sledovány a upraveno dávkování, pokud není možné se současnému podávání vyhnout.

Při současném užívání ofloxacinu a probenecidu je snížena jeho eliminace močí. Současné podávání nesteroidních antirevmatik může být příčinou zvýšeného působení chinolonových derivátů na centrální nervový systém.

Antikoagulační účinky warfarinu se zvyšují se současným užitím ciprofloxacinu a norfloxacinu a proto musí být monitorován protrombinový čas u nemocných užívajících fluorochinolony pečlivě.

Těhotenství

Ofloxacin prochází placentární bariérou. Srovnatelné kontrolované studie u lidí nebyly prováděny. Ve studiích na zvířatech se ukázalo, že používání ofloxacinu způsobuje arthropatii. Proto se jeho použití v těhotenství nedoporučuje.

Dávkování

Perorálně se obvykle podává 200 mg každých 12 hodin, u těžkých infekcí 400 mg každých 12 hodin, u nekomplikované kapavky 400 mg jednorázově, u nekomplikovaných infekcí močových cest 100 mg každých 12 hodin, u plicní tuberkulózy 400 mg každých 12 hodin v kombinaci s dalšími antituberkulotiky po dobu několika měsíců. Profylakticky u imunodeficitních pacientů 200–300 mg každých 12 hodin. Při poruše funkce ledvin je nutná redukce dávky: při Cl_{cr} 50–20 ml/min 100–200 mg každých 24 hodin, při Cl_{cr} pod 20 ml/min 100 mg každých 24 hodin, po každé hemodialýze 100 mg. Nitrožilně se aplikuje pouze po dobu nezbytně nutnou, jakmile je to možné, přechází se na perorální podávání: Celková délka terapie je individuální, pokud není uvedeno jinak, trvá obvykle deset dnů nebo dva až tři dny po ústupu příznaků infekce.

Závěr

V souvislosti se vzrůstající mírou antimikrobiální rezistence je třeba konstatovat, že fluorochinolony včetně ofloxacinu patří mezi rezervní antibiotika druhé volby u nemocných, kde selhala terapie antibiotikem první volby nebo na toto antibiotikum mají prokázanou alergii. V léčbě akutní bronchitidy je ofloxacin zejména vhodný u infekcí gram-negativními kmeny, kde beta-laktamy i erythromycin selhávají. Lékem volby je potom u nozokomiálních typů pneumonie. Ofloxacin je jediným chinolonem určeným k terapii nekomplikované gonorey a pokryje i infekce vyvolané chlamydiemi.

Literatura

1. Buonpane E. Focus on ofloxacin: an antimicrobial drug of the fluoroquinolone class. *Hosp Form* 1990; 25: 389–401.
2. Generali JA & Klutman NE. Criteria for the use of intravenous ofloxacin in hospitalized adult patients: drug use evaluation guidelines. *Pharmacotherapy* 1993; 13 (2 pt 2): 58–63.
3. Graninger W, Zedtwitz-Liebenstein K, Laferl H, et al. Quinolones in gastrointestinal infections. *Chemotherapy* 1996; 42 (suppl 1): 43–53.
4. Lamp KC, Bailey EM & Rybak MJ. Ofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 32–46.

5. Sanders WE Jr. Oral ofloxacin: a critical review of the new drug application. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 539–554.
6. Spivey JM. Criteria for use of ofloxacin and lomefloxacin in adult inpatients and outpatients. *Clin Pharm* 1993; 12: 452–458.
7. Todd PA & Faulds D. Ofloxacin: a reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1991; 42: 825–876.