

Chinolin-4-ony se známými biologickými účinky

Lucie Slintáková

Bakalářská práce
2009



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav potravinářského inženýrství

akademický rok: 2008/2009

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie SLINTÁKOVÁ**

Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**

Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Chinolin-4-ony se známými biologickými účinky**

Zásady pro vypracování:

- Vyhledejte potřebné informace v materiálu převzatém od vedoucího, v knižních publikacích a v internetu.
- Roztřídte získané informace.
- Vyhledejte chybějící bibliografické údaje v databázi Web of Science.
- Napište přehlednou stať na zadané téma s uvedením strukturních vzorců sloučenin

Rozsah práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] HAMPL, F.; PALEČEK, J. Farmakochemie, VŠCHT Praha, Praha 2002.

[2] BENEŠ, J. Klin. mikrobiol. inf. lék. 2005.

[3] VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotnictví ze dne 12. března 2002, kterou se mění vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 273/2000 Sb., kterou se stanoví nejvyšší přípustné zbytky veterinárních léčiv a biologicky aktivních látek používaných v živočišné výrobě v potravinách a potravinových surovinách, č. 106/2002 Sb.

[4] www.uskvbl.cz/download.php?id_file=68.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.**

Datum zadání bakalářské práce: **17. února 2009**

Termín odevzdání bakalářské práce: **31. května 2009**

Ve Zlíně dne 31. května 2009

doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



prof. Ing. Ignác Hoza, CSc.
vedoucí katedry

ABSTRAKT

Práce pojednává o přírodních i syntetických chinolin-4-onech, které vykazují antimikrobiální či antifungální účinky. Pozornost je věnována zejména syntetickým chinolonovým antibiotikům. Kromě přehledu zmíněných sloučenin práce obsahuje také základní shrnutí problematiky kontaminace životního prostředí a lidské stravy těmito látkami.

Klíčová slova:

chinolin-4-ony, izolace z přírodního materiálu, antibiotika, medikovaná krmiva

ABSTRACT

The bachelor thesis discusses compounds with quinolin-4-one pattern, which were isolated from natural products or prepared synthetically and have antimicrobial or antifungal effects. The attention is paid especially to syntetic quinolone antibiotics. In addition to review of foregoing compounds the paper includes the basic summary of problems of environmental and food contamination by this compounds.

Keywords:

quinolin-4-ones, isolation from natural products, antibiotics, medicated feed

Poděkování, motto

Děkuji doc. Ing. Stanislavu Kafkovi CSc. za odborné vedení, poskytnuté materiály, cenné rady a obětovaný čas.

Prohlašuji, že jsem na bakalářské/diplomové práci pracoval(a) samostatně a použitou literaturu jsem citoval(a). V případě publikace výsledků, je-li to uvedeno na základě licenční smlouvy, budu uveden(a) jako spoluautor(ka).

Ve Zlíně

.....

Podpis studenta

OBSAH

ÚVOD	7
1 PŘÍRODNÍ SLOUČENINY	8
1.1 PŘÍRODNÍ SLOUČENINY S ANTIMIKROBIÁLNÍM ÚČINKEM	8
1.2 PŘÍRODNÍ SLOUČENINY S ANTIFUNGÁLNÍM ÚČINKEM.....	11
2 SYNTETICKÉ SLOUČENINY	13
2.1 HISTORIE SYNTETICKÝCH CHINOLONOVÝCH ANTIBIOTIK	14
2.2 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA CHINOLONOVÝCH ANTIBIOTIK.....	16
2.2.1 Chemická struktura chinolonových antibiotik	17
2.2.2 Mechanismus účinku chinolonových antibiotik.....	18
2.2.3 Farmakokinetika chinolonových antibiotik	19
2.2.4 Spektrum účinku a terapeutické použití chinolonových antibiotik	20
2.2.5 Nežádoucí účinky a interakce chinolonových antibiotik.....	21
2.3 PŘEHLED CHINOLONOVÝCH ANTIBIOTIK.....	22
2.3.1 Chinolonová antibiotika I. generace.....	22
2.3.2 Chinolonová antibiotika II. generace.....	24
2.3.3 Chinolonová antibiotika III. generace	27
2.3.4 Chinolonová antibiotika IV. generace	29
2.3.5 Chinolonová antibiotika určená pro veterinární lékařství.....	32
2.4 CHINOLONY V POTRAVINÁCH A V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ	36
2.4.1 Medikovaná krmiva a vznik rezistence	36
2.4.2 Rezidua chinolonových antibiotik v potravinách.....	37
2.4.3 Rezidua chinolonových antibiotik ve vodě.....	38
ZÁVĚR	40
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	41
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	48
SEZNAM TABULEK	49

ÚVOD

Z široké řady heterocyklických sloučenin odvozených od chinolinu vyčnívají chinolin-4-ony, které vykazují různorodé biologické účinky, ale v povědomí laické i odborné veřejnosti jsou proslulé zejména jako humánní a veterinární chemoterapeutika. První syntetické chinolonové antibiotikum, kyselina nalidixová (**10**, s. 13), bylo připraveno v roce 1962 a od té doby byly zkoumány a připraveny další a mnohem účinnější deriváty. Rozmach způsobil zejména objev antibakteriálních účinků fluorchinolonů.

Nezávisle na těchto objevech bylo již dříve izolováno a popsáno mnoho alkaloidů, které mají chinolin-4-onový skelet, ale od struktury chinolonových antibiotik se liší. Přesto mnohé z nich vykazují baktericidní a bakteriostatické účinky. Nejsou to však jediné účinky, které byly u chinolin-4-onů pozorovány. Mnohé z nich jsou například inhibitory syntézy leukotrienů, inhibitory enzymů nebo inhibitory jaderného faktoru. Další výzkum přírodních a syntetických chinolin-4-onů může přinést nejen nová antibiotika, ale i látky s antifungálním, antivirovým, antimalarickým, protinádorovým a antialergickým účinkem.

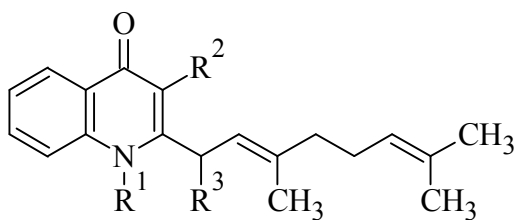
1 PŘÍRODNÍ SLOUČENINY

Od poloviny minulého století bylo izolováno mnoho alkaloidů s chinolin-4-onovým jádrem. Řada z nich byla izolována z rostlin z čeledi *Rutaceae*. Obsah chinolonových sloučenin je významný např. u routy vonné (*Ruta graveolens*), kterou popisuje již Mathioli [1] (1501–1577) a která je v ČR běžně rozšířená. Podle Mathioliho se v 16. století běžně užívala k léčbě řady infekčních onemocnění, zejména bakteriálního původu. Nejvíce ceněna byla jako preventivní ochrana proti moru. Pro tyto účely byla různými způsoby extrahována nebo byla používána k vykuřování obytných prostor [1]. Skutečná účinnost takových prostředků není známa, ale vzhledem k obsahu chinolin-4-onů s bakteriostatickým účinkem nemusela být snaha zastavovat šíření infekce silnými výtažky z routy zcela irelevantní. Chinolin-4-ony s antimikrobiálními účinky byly izolovány i z některých mikroorganismů, např. rodu *Pseudonocardia* [2].

Čeď routovité je typická častým výskytem chinolonových sloučenin, avšak v menší míře byly tyto látky izolovány i z mnoha jiných zdrojů, například z hub rodu *Oceanapia* [3-5], *Aplisina aerophoba* [3, 6-8], *Verongia aerophoba* [3, 6-8], *Dendrilla membranosa* [9], z korálů (*Nephthea chabroli*) [10], z některých kaktusů (rod *Echinopsis*) [11] a z některých dalších rostlin, např. rodu *Ephedra* [12-15]. U těchto alkaloidů byly pozorovány nejrůznější účinky, které se odvíjejí od struktur odlišných od typických chinolin-4-onů v rostlinách čeledi routovité. Jsou to například účinky cytotoxické [16] nebo schopnost inhibovat některé enzymy [4].

1.1 Přírodní sloučeniny s antimikrobiálním účinkem

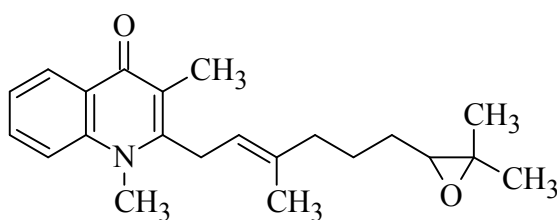
Přírodní deriváty chinolin-4-onu s antibakteriálními účinky se zpravidla vyznačují dlouhým uhlíkovým řetězcem v poloze 2. Řada z nich byla izolována z bakterií rodu *Pseudonocardia* [2], který se spolu s rodem *Streptomyces* vyskytuje jako symbiont ve zvláštních orgánech mravenců rodu *Atta* a *Acromyrmex* [17]. Tyto mikroorganismy produkují antimikrobiální látky, kterými mravenci potlačují růst nežádoucích mikroorganismů v mraveništi, a zvýhodňují tak houby *Agaricaceae*, které pěstují jako zdroj potravy [17].



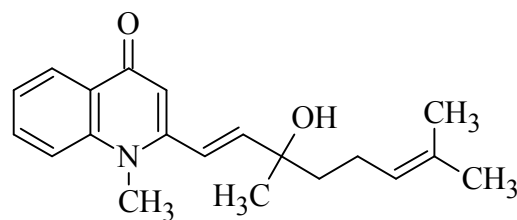
1

	1a	1b	1c	1d	1e	1f
R ¹	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ S CH ₃
R ²	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃
R ³	H	H	H	OH	H	H

In vitro vykazují antibakteriální účinky vůči bakterii *Helicobacter pylori* (látky **1a-f**, **2** a **3**) [2]. Látka **1c** postrádá oproti látce **1b** methylovou skupinu v poloze 1 a je z hlediska antimikrobiální účinnosti prakticky inaktivní. [2]

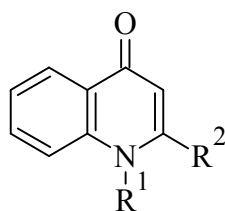


2



3

U řady přírodních derivátů chinolin-4-onu byl prokázán bakteriostatický účinek. Na rozdíl od výše zmíněných baktericidů byly izolovány z rostlinných materiálů. Jedná se o rostliny z čeledi *Rutaceae*, izolace byly konkrétně provedeny z rostlin *Evodia rutaecarpa* [16], *Evodia rutaecarpa* BENTHAM [18], *Ruta graveolens* [19] a *Borognia algida* [20]. Také v těchto sloučeninách je na chinolinový skelet navázán dlouhý řetězec, který je, na rozdíl od sloučenin **1-3** nerozvětvený. Bakteriostatické účinky vykazují látky **4b** [21], **4c** [18], **4g** [16, 18, 21-23], **4h** [16, 18, 21], **4i** [18, 20-22, 24] a **4l** [16, 18, 21], které se nacházejí v ampáku routoplodém (*Evodia Rutaecarpa*), případně v jeho varietě BENTHAM. Z routy vonné (*Ruta graveolens*), byly izolovány alkaloidy **4a** [25] a **4b** [21]. Z *Borognia algida* byla izolována sloučenina **4i** [18, 20-22, 24].



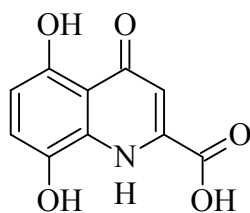
4

	4a	4b	4c	4d	4e	4f
R ¹	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
R ²	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₁	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₅
poloha dvojných vazeb			6			7

	4g	4h	4i	4j	4k	4l
R ¹	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ²	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₅	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₃	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₁	<i>n</i> -C ₁₅ H ₂₉	<i>n</i> -C ₁₅ H ₂₉	<i>n</i> -C ₁₅ H ₂₇
poloha dvojných vazeb	8	4,7		6	9	6,9

Ampák routoplodý je strom pocházející z Číny a z Koreje, má dlouhé tmavě zelené listy, bílé květy a červené plody [26]. Rostlina se využívá v tradiční čínské medicíně [27], moderněji je možno ji nalézt ve formě extraktů, jako součást různých doplňků stravy („spalovače tuků“) [28]. Routa vonná je v ČR obecně rozšířená bylina, dříve hojně používaná v léčitelství na řadu chorob, včetně infekcí a také jako součást potravy (koření, listy jako salát, omáčky). Dnes je považována za mírně jedovatou. Přesto se například v severní Itálii tradičně užívá k ochucení alkoholického nápoje grappa [29]. *Boronia algida* je málo rozšířený australský keř [30].

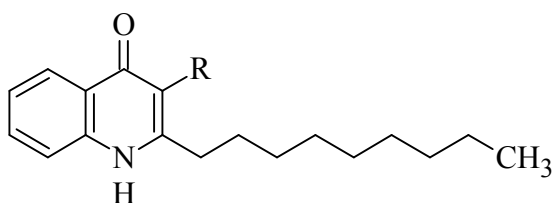
Od zmíněných antimikrobiálních a bakteriostatických látek se svou strukturou i účinkem značně odlišuje alkaloid **5** izolovaný z antarktické houby *Dendrilla membranosa*, který *in vitro* vykazoval inhibiční aktivitu vůči bakteriím *Staphylococcus aureus* [9], což je na rozdíl od výše uvedených testovaných bakterií grampozitivní kok. Především látky působí pouze na gramnegativní mikroorganismy.



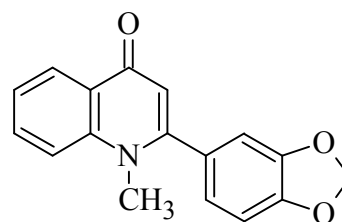
5

1.2 Přírodní sloučeniny s antifungálním účinkem

Látky **6a** [19, 25, 31], **7** [16, 19, 31], **8** [31, 32] a **9** [31] vykazují antifungální účinky. Účinnost byla prokázána u hub *Colletotrichum acutatum* Simmonds, *Colletotrichum fragariae* Brooks, *Colletotrichum gloesporioides* Penz. et Sacc., *Fusarium oxysporum* Schlechtend Fr., *Botrytis cinerea* Pers., *Phomopsis obscurans* a *Phomopsis viticola* [19, 25, 31-33].

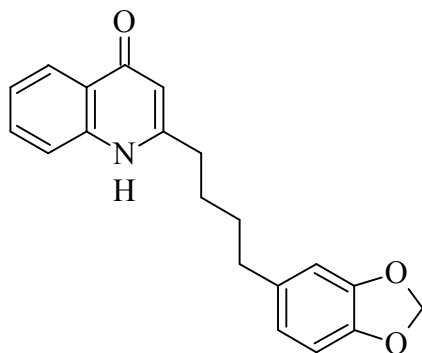


6

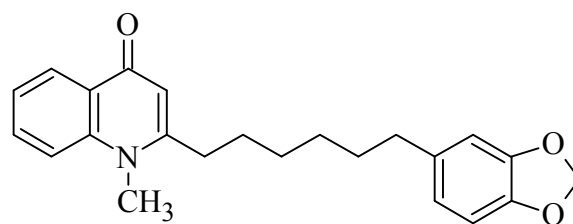
6a R = H, **6b** R = CH₃

7

Většího rozšíření nabývá graveolin (**7**) izolovaný z řady rostlin (*Ruta graveolens* [16, 19, 31, 34, 35], *Ruta chalepensis* [36-38], *Ruta bracteosa* [39], *Ruta angustifolia* [40], *Haplophyllum dubium* [41]). Kromě antifungálních vlastností vykazuje i antikoagulační [35], cytotoxické [35] a herbicidní účinky. [34].



8



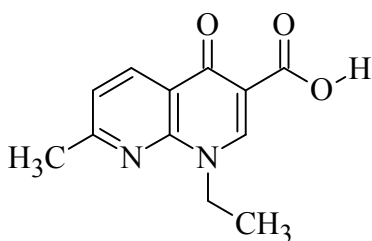
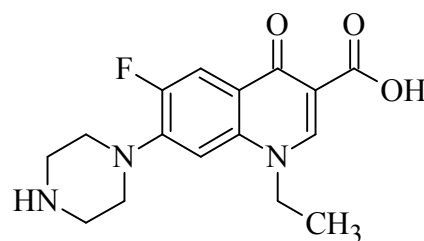
9

Sloučeniny **7**, **8** a **9** obsahují ve své struktuře 1,3-benzodioxolový skelet. Alkaloidy **6a**, **7**, **8** a **9** byly izolovány z routy vonné [16, 19, 31,32, 34-37, 38, 39, 40, 41], látka **6a** byla izolována i z *Evodia rutaecarpa* [25] a z *Pseudomonas aeruginosa* [42]. Z jiné pseudomonády (*Pseudomonas cepacia*) byla získána látka **6b** [33], která se od sloučeniny **6a** liší pouze přítomností methylové skupiny v poloze 3 a nemá antifungální aktivitu.

2 SYNTETICKÉ SLOUČENINY

Syntetická chinolonová chemoterapeutika tvoří širokou skupinu léčiv, z nichž se mnohá přestala časem používat, ale mnohá mají mimořádný léčebný význam i v současnosti [43]. Do skupiny chinolonových chemoterapeutik se zařazují také léčiva, která po chemické stránce nejsou chinolin-4-onové deriváty. Je to například kyselina nalidixová (**10**), která je obecně považována za první chinolonové antibiotikum, přestože je derivátem naftyridinu [44]. Tento jev je poměrně častý, chinolinový skelet bývá nahrazen také například cinnolinovým nebo pyrido[2,3-*d*]pyrimidinovým. Z toho plyne jeden ze způsobů dělení chinolonových antibiotik podle chemického složení jádra molekuly. Jsou rozlišovány pravé chinolony, naftyridony a příbuzné sloučeniny. Všechny uvedené přípravky mají stejný mechanismus účinku a podobné vlastnosti [43]. Protože se tato práce zabývá chinolin-4-ony, bude největší pozornost věnována pravým chinolonům.

Nesystematické, ale praktické a nejčastěji používané (použité i v této práci), je dělení chinolonových antibiotik podle spektra účinku a způsobu využití na čtyři generace. První generace zahrnuje přípravky pro léčbu močových infekcí. Systémově působící chinolony s účinkem převážně na gramnegativní bakterie se řadí do druhé generace chinolonových antibiotik. Třetí generace se nazývá respirační chinolony a čtvrtá generace je označována jako chinolony s velmi širokým spektrem účinku, vhodné pro léčbu velmi komplikovaných infekcí [43]. Přejít mezi třetí a čtvrtou generací je spíše kvantitativní, protože obě skupiny se používají v léčbě bakteriálních infekcí respiračního traktu a působí jak na gramnegativní, tak i na některé grampozitivní bakterie [45]. Nesystematičnost tohoto dělení spojená s individuálním pohledem různých odborníků vede k nesrovnalostem v zařazování některých chemoterapeutik. Příkladem může být norfloxacin (**11**), jenž různí autoři zařadili do tří rozličných generací [43].

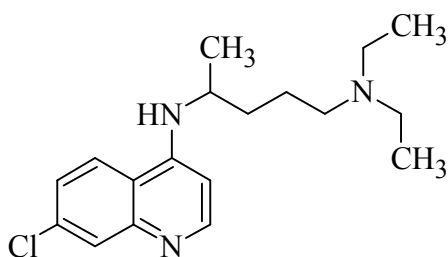
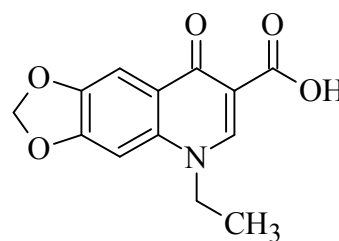
**10****11**

Druhým nejčastěji používaným tříděním chinolových antibiotik je dělení na nefluorované chinolony, fluorchinolony a fluorované chinolony s rozšířeným spektrem. Toto dělení je snadno zapamatovatelné, problémy při zařazování však může působit jeho nelogičnost (kritériem mezi první a druhou skupinou je chemická struktura, mezi druhou a třetí skupinou je však rozhodováno na základě spektra účinku) [43].

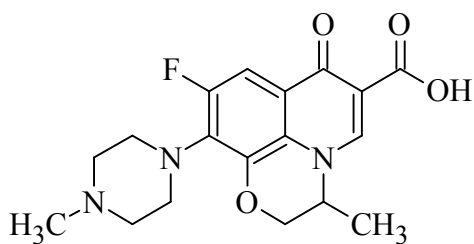
Do samostatné skupiny se řadí chinolony určené pro použití ve veterinárním lékařství. V této oblasti se užívají poměrně hojně pro léčbu širokého spektra domácích i hospodářských zvířat [46].

2.1 Historie syntetických chinolonových antibiotik

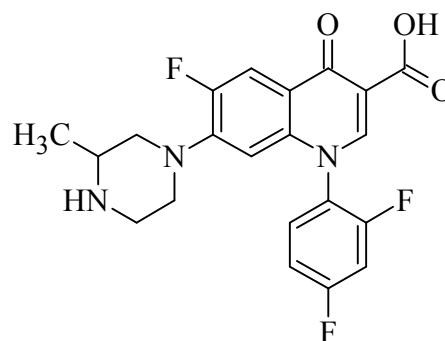
Historie chinolonových antibiotik sahá do počátku 60. let. V roce 1962 Lesher a jeho spolupracovníci objevili při hledání nových syntézních postupů antimalarika chlorochinu (**12**) první chinolonové antibiotikum, kyselinu nalidixovou (**10**, s. 13), která byla v roce 1967 zavedena do praxe [43].

**12****13**

Vzhledem k tomu, že se přípravek vylučoval zejména močí a působil pouze na dobře citlivé gramnegativní mikroby (*Escherichia coli*), byl používán na léčbu uroinfekcí. Krátce po objevu kyseliny nalidixové (**10**, s. 13) byla připravena další podobná antibiotika, například kyselina oxolinová (**13**) [43].

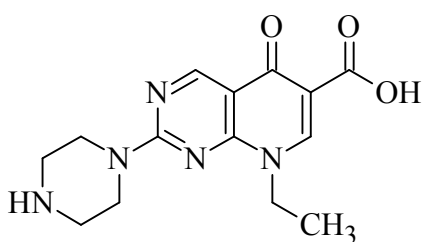


14

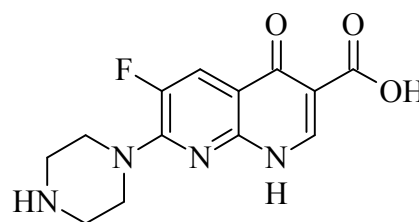


15

Až v 80. letech byly objeveny podstatně vyšší antibakteriální účinky 6-fluorchinolonů. V roce 1986 byl na trh uveden první fluorchinolon norfloxacin (**11**, s. 13), který během roku 1987 následoval ofloxacin (**14**) [44]. Velký úspěch těchto léčiv (jednoduché podávání, vysoká účinnost a příznivá cena) podnítil intenzivní výzkum, který počíná od roku 1987 a vrcholí v 90. letech [43]. Jsou vyvíjena nová antibiotika záměrnými modifikacemi struktury pro docílení konkrétních farmakologických a farmakokinetických vlastností „na míru“. U řady těchto léčiv se však brzy po zavedení do praxe projeví závažné nežádoucí účinky a byly staženy [43]. V roce 1992 je stažen temafloxacin (**15**) [43], v roce 1993 se v ČR přestává používat československý přípravek s kyselinou nalidixovou (**10**, s. 13) Nalidixin, ještě několik let je však dostupný maďarský přípravek s kyselinou nalidixovou (**10**, s. 13) Nevigramon [43].



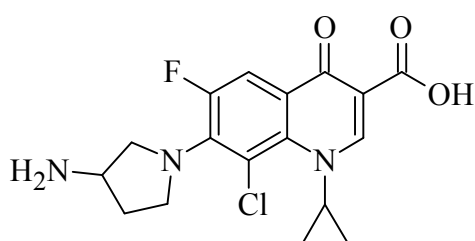
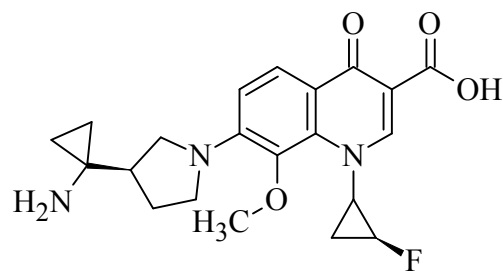
16



17

Během 90. let bylo v ČR krátce registrováno množství chinolonových léčiv, například rosoxacin (**24**, s. 23), kyselina pipemidová (**16**), enoxacin (**17**), lomefloxacin (**27**, s. 26), fleroxacin (**28**, s. 26), a sparfloxacin (**31**, s. 28); ve světě se řada z nich používá stále [44]. Okolo roku 2000 je po celém světě stahována řada chinolonů IV. generace pro závažné

nežádoucí účinky, například v ČR to byl v r. 1999 trovafloxacin (**21**, s. 17), v r. 2000 ciprofloxacin (**18**), v r. 2002 sitafloxacin (**38**, s. 31) a přípravek Desurool s kyselinou oxolinovou (**13**, s. 14). V červnu 2004 byl obnoven výzkum nadějného antibiotika garenoxacinu (**37**, s. 31). V průběhu roku 2004 bylo připraveno několik nových chinolonů, například DX-619 (**19**), který je *in vitro* desetkrát účinnější než moxifloxacin (**35**, s. 30) [43].

**18****19**

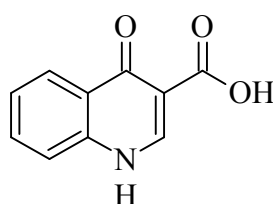
Největší rozmach chinolonových antibiotik nastal tedy v 90. letech minulého století. Byla připravena řada účinných preparátů a řada jich byla pro nežádoucí účinky stažena. Přesto vývoj chinolonových antibiotik není u konce. Od 80. let je objevována řada přírodních chinolonových derivátů, které mají antimikrobiální, antifungální či bakteriostatické účinky.

2.2 Obecná charakteristika chinolonových antibiotik

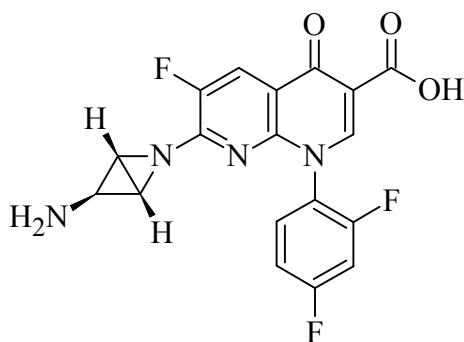
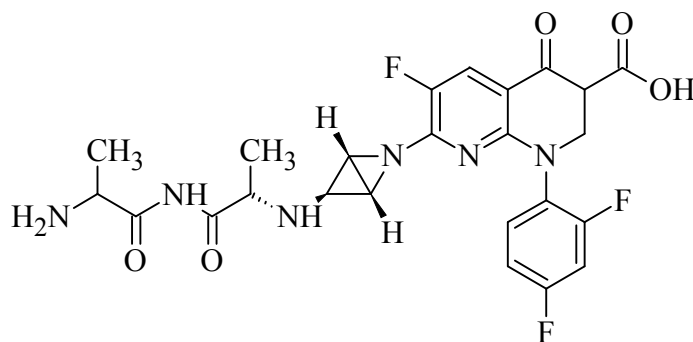
Antibiotika jsou látky produkované mikroorganismy, které zabraňují růstu jiných mikroorganismů; v lékařské literatuře se však pod pojmem antibiotika zahrnují i antibakteriální chemoterapeutika, tj. syntetická antibakteriální léčiva [45]. Termín chinolonová antibiotika (v lékařské literatuře označována často jen jako chinolony) označuje syntetické, často fluorované deriváty chinolin-4-onu a příbuzných heterocyklických sloučenin, které vykazují výrazný mikrobicidní účinek. V následujících podkapitolách jsou přiblíženy jejich chemické a terapeutické vlastnosti.

2.2.1 Chemická struktura chinolonových antibiotik

Struktury chinolonových antibiotik jsou odvozeny od kyseliny 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové (**20**). Podobné látky izolované z přírodních zdrojů vykazovaly jistou antibakteriální aktivitu. Nesubstituovaná kyselina **20** však není antibakteriálně účinná; určité typické substituce teprve tvoří požadovaný farmakofor. Pro antibakteriální účinnost 4-oxo-1,4-dihydro-3-karboxylových kyselin je důležitá přítomnost substituentů v polohách 1, 6, 7 a 8 [44].

**20**

V poloze 1, na atomu dusíku, mohou být různé substituenty. Nejčastěji se vyskytují ethylderiváty a cyklopropylderiváty. Běžným substituentem je i aryl (např. fluorfenyl), nebo se atom dusíku stává součástí nasyceného heterocyklického systému, jehož součástí je i atom uhlíku v poloze 8 na původním chinolonovém jádře. Za nejvýhodnější substituci lze považovat ethylovou skupinu nebo její isostery (cyklopropyl, vinyl) [45]. Neúčinnější preparáty mají v poloze 1 cyklopropyl [44].

**21****22**

Zavedením atomu fluoru do polohy 6 se podstatně rozšířilo spektrum účinnosti a zároveň se vyčlenila nejvýznamnější skupina chinolin-4-onových antibiotik označovaná jako fluorchinolony [43]. Bez atomu fluoru jsou jen některé starší chinolony. Recentně velmi účinný garenoxacin (**37**, s. 31) neobsahoval v poloze 6 fluor, firma však žádost o registraci stáhla [47].

Nahrazením původní methylové skupiny v poloze 7 aminoskupinou se podstatně zvyšuje hydrofilita a tedy i biologická dostupnost. Nejčastěji je takový atom dusíku součástí piperazinového kruhu nebo jiného nasyceného heterocyklického systému. Piperazinový kruh zodpovídá za klinicky významné interakce chinolonů (s theofylinem, cyklosporinem a některými nesteroidními antirevmatiky). Vhodnými substitucemi se však počet interakcí podstatně snižuje [44].

V poloze 8 často substituce chybí, někdy bývá spolu s polohou 1 součástí nasyceného heterocyklu, někdy je substituována atomem fluoru a vyskytují se i alkoxylové substituce.

Vhodnou substitucí lze ovlivnit lipofilitu či hydrofilitu léčiva, ale také jeho farmakologické vlastnosti. Velké množství poznatků o vlastnostech nejrůznějších derivátů vedlo zejména v 90. letech k vytváření chinolonových chemoterapeutik přímo podle požadavku konkrétního účelu [44].

2.2.2 Mechanismus účinku chinolonových antibiotik

Z hlediska mechanismu účinku jsou chinolonová antibiotika klasifikována jako inhibitory bakteriální gyrázy, které se řadí s např. nitroimidazolovými antibiotiky do skupiny inhibitorů DNA funkcí [48]. Ve skutečnosti se jedná o ireverzibilní inhibitory topoizomerázy II (DNA gyráza) a topoizomerázy IV (objevené až v roce 1990) [44].

Inhibice zmíněných enzymů následně podmiňuje inhibici syntézy bakteriální DNA a urychlení její destrukce. S určitou nepřesností lze říci, že antimikrobiální aktivita chinolonů je u gramnegativních bakterií způsobená především účinkem na DNA gyrázu, zatímco u grampozitivních bakterií je významný účinek na topoizomerázu IV. U novějších chinolonů bylo pozorováno duální působení na obě topoizomerázy (moxifloxacin **35**, s. 30), což zvyšuje účinnost antibiotika a snižuje riziko vzniku rezistence. Baktericidní účinek chinolonů je značně závislý na dosažené koncentraci, stoupá až do třicetinásobku MIC. Vyšší kon-

centrace inhibují syntézu RNA a proteinů, což může naopak vyústit ve snížení baktericidní aktivity [49].

Všechny chinolony mají shodný mechanismus účinku. Rozdíly mezi nimi jsou pouze ve vztahu k topoizoméráze II nebo IV. Proto většina z nich vykazuje úplnou zkříženou rezistenci mezi sebou. Znehodnocením jednoho fluorchinolonového antibiotika se znehodnotí celá skupina [44].

2.2.3 Farmakokinetika chinolonových antibiotik

Chinolony, zejména vyšších generací, jsou lipofilní látky, které dobře penetrují do tkání. Po podání *per os* se snadno vstřebávají (zejména z horní části gastrointestinálního traktu), vrcholových koncentrací v plazmě dosahují za 1 – 3 hodiny. U všech je biologická dostupnost vyšší než 50 %, po perorálním podání se dosažené koncentrace v plazmě blíží koncentracím dosaženým po podání intravenózním [49]. Z tohoto důvodu se perorální formě dává přednost před parenterálními formami. Intravenózní preparáty jsou mnohonásobně dražší a k jejich použití se lékař uchyluje pouze v případě, kdy je podání ústy nemožné [50].

Chinolonová antibiotika vynikají velkým distribučním objemem, vyšší než sérové koncentrace jsou obvykle zjištěny v moči, žluči, stolici, ale i v tkáni ledvin, v prostatě, plicích, neutrofilech a makrofázích. Při dostatečné koncentraci pronikají i přes zanícené meningy. Terminální poločas eliminace se pohybuje průměrně v rozmezí 3 až 11 hodin. Vylučování je obvykle renální nebo extrarenální. Některé chinolony jsou metabolizovány v játrech. V jiných případech jsou chinolony vylučovány žlučí, stolicí, vylučovány jsou i do mateřského mléka. Na celkovém účinku chinolonových chemoterapeutik se často podílejí jejich aktivní metabolity (např. norfloxacin (**11**, s. 13) vznikající z pefloxacinu (**25**, s. 25) demethylací) [44].

Uvedené informace se vztahují zejména k fluorchinolonům. Chinolony I. generace nedosahují výrazných koncentrací v plazmě a vylučují se zejména močí a stolicí, rovněž jejich spektrum účinku je úzké [43].

2.2.4 Spektrum účinku a terapeutické použití chinolonových antibiotik

Spektrum účinku jednotlivých chinolonů je úzce spjato s jejich rozdělením na generace, indikaci v lékařství lze odvodit od výše popsané farmakokinetiky. Chinolonová chemoterapeutika I. generace působí pouze na některé gramnegativní bakterie a vzhledem k tomu, že jsou vylučována zejména močí, jsou používána k terapii infekcí močových cest. Chinolony II. generace mají vyšší účinnost vůči gramnegativním bakteriím, i širší spektrum účinku (působí i na pseudomonády a intracelulární patogeny – mykoplazmata a chlamydie), vůči grampozitivním mikrobům je účinnost jen hraniční. Oproti I. generaci však již působí systémově. Používají se k terapii gramnegativních infekcí, urogenitálního traktu, ledvin, žlučníku, u enterokolitid se závažným průběhem, u mimostřevních salmonelóz, u legionelózy, tularemie apod. Přípravky III. generace si zachovávají účinnost vůči gramnegativním patogenům, jejich spektrum se však rozšiřuje o grampozitivní mikroby, zejména pneumokoky. Pokrývají tedy prakticky všechny bakterie, které vyvolávají respirační infekce. Jejich farmakokinetika je typická dosažením vysokých koncentrací v plicní tkáni (vyšších než v séru). Tato fakta vedla k označení III. generace jako „respirační chinolony“. Označení je však lehce zavádějící, neboť chinolony III. generace jsou vhodnými léčivy např. také u stafylokokových onemocnění kostí a kloubů. Chinolony IV. generace mají velmi široké spektrum, které zahrnuje grampozitivní i gramnegativní mikroby, intracelulární patogeny i anaeroby. Uplatňují se u grampozitivních infekcí, u nichž selhávají beta-laktamová nebo glykopeptidová antibiotika, u infekcí nejasné etiologie a u infekcí vyvolaných několika patogeny [43].

Indikace III. a IV. generace chinolonů je však omezena možností vzniku rezistence a také cenou, a proto se používají jen v odůvodněných případech. Podáváním těchto léčiv vzniká selekční tlak na mikroorganismy, pro zachování potenciálu chinolonů IV. generace je vhodné užívat u grampozitivních infekcí jako léčiva první volby beta-laktamy. Naproti tomu chinolony I. generace jsou pro svou indikaci (uroinfekce) léčivem první volby [43].

Některé fluorchinolony (ciprofloxacin **26**, s. 26, ofloxacin **14**, s. 15) jsou doporučovány jako jednorázová profylaktika při kontaktu s nemocným s meningokokovou meningitidou [51]. Významnou indikací fluorchinolonů je také postexpoziční profylaxe a léčba infekce *Bacillus anthracis* [49]. Jako alternativní léčiva jsou fluorchinolony III. a IV. generace doporučovány při komunitní pneumonii, často se používají v kombinaci s jinými antibiotiky, např. s aminoglykosidy či vankomycinem při nozokomiálních pneumoniích a při komunitních sepsích [52]. Důvody k používání chinolonů v kombinaci s jinými antibiotiky

jsou zejména prevence vzniku rezistence, léčba zkřížených infekcí a léčba u nemocných se sníženou imunitou.

2.2.5 Nežádoucí účinky a interakce chinolonových antibiotik

Obecně lze říci, že jsou chinolony dobře snášeny. Četnost výskytu nežádoucích účinků je srovnatelná s jinými léčivy. Nejčastěji se objevují gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení, abdominální diskomfort, zřídka průjmy). Poměrně často se vyskytují také alergické kožní reakce (kopřivka, vyrážka, svědění). Méně častý je výskyt fotosenzitivity [49]. Ta např. u sparfloxacinu (**31**, s. 28) vedla k stažení z prodeje [50]. Proto je při léčbě chinolony kontraindikován pobyt na přímém slunci. U všech chinolonů byl v preklinických studiích zjištěn inhibiční účinek na růst kloubních chrupavek s následným vznikem artropatií [49]. Tato zjištění byla prokázána u mláďat pokusných zvířat a vedla ke kontraindikaci chinolonů v dětském věku. Jednalo se o ireverzibilní poškození chrupavky nosných kloubů, nejvíce u rostoucích psů, krys, myši a králíků [53]. Nicméně, zkušenosti lékařů a řada studií poukazují na fakt, že u dětí k artropatiím dochází jen zřídka a změny jsou reverzibilní. Dále může docházet k poškození šlach (tendinitida). Typicky bývá postižena Achillova šlacha, někdy tendinopatie vedou až k rupturám. Rizikovým faktorem tendinopatií je zejména hypomagnesemie. Výjimečným, ale potenciálně velmi nebezpečným nežádoucím účinkem chinolonů je prodloužení QTc intervalu s následným rizikem vzniku letální arytmie *torsade de pointes*. V preklinických studiích byly popsány také degenerace sítnice [49]. V poslední době byla popsána rovněž hepatotoxicita, což je vzácný a závažný nežádoucí účinek, který byl důvodem k pozastavení používání trovafloxacinu (**21**, s. 17) a alatrofloxacinu (**22**, s. 17). Inhibiční účinek chinolonů na vazbu γ -aminomáselné kyseliny na její presynaptické a postsynaptické receptory vede k nervovým poruchám, zejména záchvatům. Tento nežádoucí účinek je spojen zejména s predispozičními faktory a interakcemi s theofyllinem a nesteroidním antirevmatikem ketoprofenem. Nečekaný závažný nežádoucí účinek byl pojmenován podle chinolonu, který jej vyvolává, jako temafloxacinový syndrom. Jedná se o hypoglykémii a hemolýzu spojenou s hepatorenálním selháním. Karcinogenita ani mutagenita nebyla u chinolonových chemoterapeutik prokázána. U některých preparátů však byla zjištěna fotomutagenita (difluorchinolony s umístěním druhého atomu fluoru na pozici 8) [44].

Některé dvojmocné a trojmocné kationty kovů (zejména vápenaté, hořečnaté, železité a hlinité) vytvářejí s chinolony cheláty. Tyto cheláty jsou špatně absorbovány z trávicího traktu, proto se při současném perorálním podání chinolonových léčiv a solí těchto kovů výrazně snižuje biologická dostupnost jak chinolonů, tak i kovových iontů. Proto je nevhodné užívat v krátkém časovém rozestupu spolu s chinolony antacida obsahující hliník a hořčík a léčiva či potravinové doplňky s obsahem hořčíku, zinku, železa a v menší míře i vápníku [44]. Některé chinolony prodlužující QTc interval působí synergicky s antiarytmiky, fenothiaziny a některými tricyklickými antidepresivy. Tato synergie podstatně zvyšuje riziko arytmií. Jako nejvíce nebezpečný dostupný chinolon je označován moxifloxacin (35, s. 30) [54].

Za řadu interakcí chinolonů stojí ovlivnění enzymové aktivity cytochromu P450. Chinolony inhibují isoformy CYP1A2 a CYP3A4, za řadu interakcí je zodpovědný piperazिनový kruh u vybraných derivátů, již jeho pouhá methylace snižuje výskyt nežádoucích účinků. Tyto interakce vedou ke zvýšení sérových koncentrací theofyllinu, kofeinu, warfarinu, digoxinu, glybenklamidu, rifampicinu a některých antihistaminik. Nejvýznamnější je interakce s theofyllinem. Účinek některých chinolonů ruší nitrofurany. Nesteroidní anti-revmatika a theofyllin stimulují zmíněný efekt na nervový systém. Poruchy glykemie může vyvolat současné používání s perorálními antidiabetiky [44].

Intravenózní preparáty (hlavně pefloxacin 25, s. 25 a ciprofloxacin 26, s. 26) nemohou být podávány spolu s aminofylinem a většinou betalaktamových antibiotik ve společné infuzi, jedná se o inkompatibilitu, která se projevuje vznikem precipitátu [44].

2.3 Přehled chinolonových antibiotik

S ohledem na klasifikaci podle generací jsou v této kapitole uvedeny nejvýznamnější chinolonová antibiotika používaná v humánní a veterinární medicíně. Zařazení jednotlivých zástupců je orientační, vzhledem k povaze systému generací jsou v literatuře mnohá léčiva řazena do několika generací. V rámci jednotlivých kategorií je brán zřetel také na chemickou strukturu.

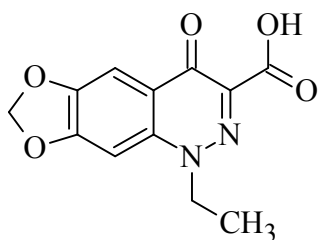
2.3.1 Chinolonová antibiotika I. generace

Tato skupina je tvořena antibiotiky, která působí prakticky pouze na enterobakterie a gonokoky. Přípravky vykazují *in vitro* účinek i na další mikroorganismy (pseudomonády,

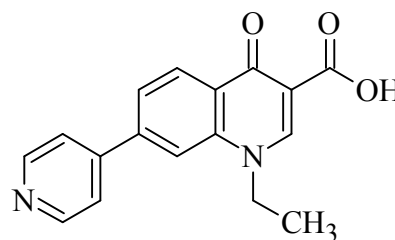
hemofily, meningokoky, legionely), avšak vzhledem k distribuci látky v organismu a nespolehlivosti účinku nejsou vhodné k léčbě chorob způsobených těmito patogeny. Potřebné koncentrace je dosaženo pouze v moči, proto jsou téměř výhradně používána k léčbě uroinfekcí [43].

Do I. generace jsou řazeny téměř všechny nefluorované chinolony a také první fluorované deriváty. Některé z nich nejsou pravé chinolony, neboť místo chinolonového seskupení obsahují jeho azaanalog nebo diazaanalog [55]. Jedná se např. o kyselinu nalidixovou (**10**, s. 13) (derivát 1,4-naftyridin-4(*IH*)-onu), kyselinu pipemidovou (**16**, s. 15) (derivát pyrido-[2,3-*d*]-pyrimidin-5-(*8H*)-onu), cinoxacin (**23**) (derivát cinnolin-4(*IH*)-onu) [43].

V krátké době po objevu kyseliny nalidixové (**10**, s. 13) byly připraveny další, účinnější preparáty, jako je např. kyselina oxolinová (**13**, s. 14) [55]. Spektrem účinku se příliš neliší od původní kyseliny nalidixové (**10**, s. 13), je však podstatně váhově účinnější [43]. Některé zdroje uvádějí, že kyselina oxolinová (**13**, s. 14) působí i na grampozitivní mikroby, ovšem opět jen s dosahem v močovém aparátu, čímž se odlišuje od ostatních zástupců této skupiny [46]. Přípravek se nepravidelně vstřebává z gastrointestinálního traktu, prochází enterohepatálním oběhem a transformuje se nejméně na osm metabolitů. Vylučuje se zejména močí, pouze tam také dosahuje významných terapeutických hladin [43]. Výrazné lékové interakce byly pozorovány při současném užívání antikoagulancí (hypoprotrombinémie) [44]. V ČR se v humánní medicíně hojně používal přípravek Desurol až do roku 2002 [43].



23



24

Jako antibiotikum s vysokou účinností vůči gonokokům (*Neisseria gonorrhoeae*), je hodnocen rosoxacin (**24**). Ostatní vlastnosti odpovídají ostatním zástupcům skupiny, snášlivost je omezená (časté gastrointestinální, nebo neurologické potíže) [43]. Používá se

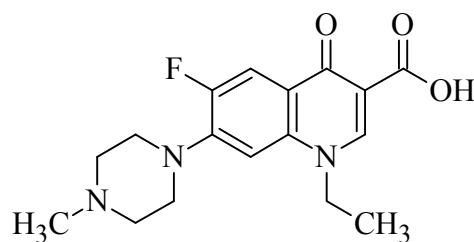
výhradně k jednorázové perorální léčbě nekomplikované kapavky [44]. V ČR byl krátce registrován v devadesátých letech [43].

2.3.2 Chinolonová antibiotika II. generace

Obecně lze říci, že přípravky II. generace vykazují oproti předcházející skupině vyšší antimikrobiální aktivitu, širší spektrum účinnosti a zejména spolehlivou systémovou distribuci [54]. Stále však působí spíše na gramnegativní bakterie včetně pseudomonád. Významné je rozšíření spektra o mykoplasmata a chlamydie, rozšíření účinnosti vůči grampozitivním mikrobům je hraniční. Klinicky využitelné je působení proti stafylokokům, popřípadě pneumokokům, v těchto situacích je však spolehlivost omezená. Léčiva se podstatně spolehlivěji vstřebávají z trávicího traktu, vytváří vyšší plazmatické koncentrace a jsou dobře distribuovány do různých tkání, orgánů, buněk a na povrch sliznic [43].

Prakticky u všech chinolonů této skupiny lze pozorovat shodné strukturní prvky, v poloze 6 je vždy přítomen atom fluoru, v poloze 7 je navázán piperazinový cyklus, který někdy bývá na atomu dusíku substituován methylovou skupinou. V poloze 1 bývá nejčastěji přítomna ethylová skupina nebo dochází k vytvoření cyklu přes ethylenový můstek a heteroatom připojením na polohu 8.

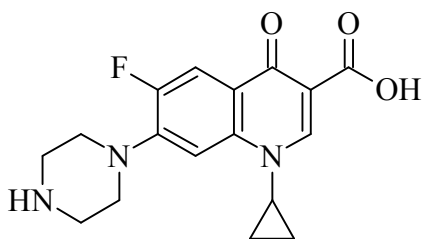
Historicky prvním fluorovaným chinolonem je norfloxacin (**11**, s. 13) [43, 44]. Působí na většinu enterobakterií, dále na neisserie, moraxely i kamylobaktery [43]. Na *Vibrio cholerae* vykazuje lepší účinek než kotrimoxazol nebo tetracykliny [49]. Vstřebává se z gastrointestinálního traktu, to je však ovlivněno současným příjmem potravy. Biologická dostupnost je cca 30 – 50 %. Potřebných hladin v séru dosahuje cca za 1 – 2 hodiny. Je poměrně dobře snášen, vykazuje však řadu lékových interakcí (teofyllin, nitrofurany). V ČR jsou v současnosti registrovány tři přípravky obsahující tuto účinnou látku (Gyrblock, Nolicin, Norfloxacin Ratiopharm) [43]. V současné době je doporučován výhradně k léčbě uroinfekcí. Naftyridonovým analogem norfloxacinu (**11**, s. 13) je enoxacin (**17**, s. 15) [44].



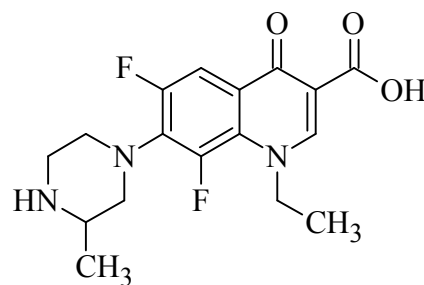
25

Náhradou vodíku na atomu dusíku piperazinového cyklu norfloxacinu (**11**, s. 13) methylovou skupinou se sníží počet lékových interakcí. Takto odvozené léčivo má generický název pefloxacin (**25**). Oproti norfloxacinu (**11**, s. 13) vyniká velmi dobrým vstřebáváním z gastrointestinálního traktu a dlouhým biologickým poločasem (až 13 hodin). Z toho důvodu je i průběh dosažení sérových hladin rovnoměrnější a léčivo snadno proniká i do hůře dostupných kompartmentů. U pacientů se často vyskytují gastrointestinální potíže a fototoxicita. V ČR je registrován jediný přípravek Abaktal [43]. Je užíván pouze k léčení uroinfekcí [44].

Ciprofloxacin (**26**, s. 26) se od norfloxacinu (**11**, s. 13) liší pouze náhradou ethylové skupiny v poloze 1 za její isoster – cyklopropylovou skupinu. Byl připraven spolu s ofloxacinem (**14**, s. 15), pefloxacinem (**25**) a enoxacinem (**17**, s. 15) krátce po objevu norfloxacinu (**11**, s. 13) [50]. Má méně příznivou farmakokinetiku, vstřebávání z gastrointestinálního traktu je omezeno a biologický poločas je dosti krátký (3 – 4 hodiny). V tkáních dosahuje vyšších koncentrací než v plazmě. Je vysoce účinný vůči gramnegativním bakteriím a hraničně i vůči bakterii *Staphylococcus aureus*. Výhodou je rovněž to, že je velmi dobře snášen [43]. Objevují se gastrointestinální obtíže, alergické kožní reakce, případně málo závažné nervové projevy. [53] Klinicky závažná je interakce s theofyllinem. Používá se k léčbě chorob způsobených bakteriemi *Pseudomonas aeruginosa* (uroinfekce, otitidy, diabetická noha), cholery, břišního tyfu, a enterokolitid salmonelové a shigelové etiologie. Jako alternativní lék je doporučen u řady chorob a jako postexpoziční profylaktikum (meningitida, sněť slezinná) [54]. Dále je používán při léčbě prostatitidy a kapavky) [49]. V ČR je registrováno 6 přípravků (např. Cifloxinal, Ciphin, Ciprinol) [43].

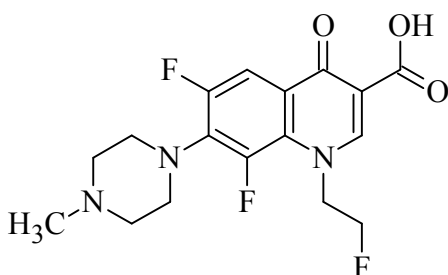


26

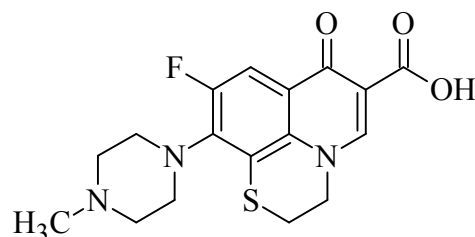


27

Z vícefluorovaných chinolonů lze zařadit difluorchinolon lomefloxacin (**27**) a trifluorchinolon fleroxacin (**28**). Fleroxacin se po terapeutické stránce podobá pefloxacinu (**25**, s. 24), nevykazuje však interakce s theofyllinem ani s vápníkem a hořčíkem. Rovněž lomefloxacin (**27**) neovlivňuje plazmatické koncentrace theofyllinu [44]. V ostatních aspektech se podobá fleroxacinu (**28**). Časem byla u fleroxacinu zjištěna četnost fototoxických reakcí a u lomefloxacinu (**27**) vyložena fototoxicita. Proto bylo užívání obou přípravků ve světě omezeno, u nás byly registrovány jen přechodně. Na trhu je však přípravek Okacin, jehož účinnou látkou je lomefloxacin (**27**) a je ve formě očních kapek [43].



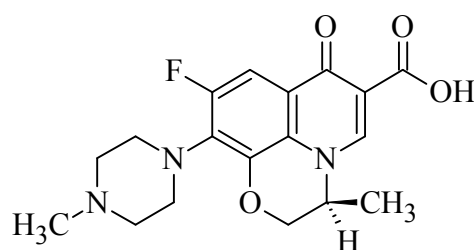
28



29

Strukturně blízký pefloxacinu (**25**, s. 25) je rufloxacin (**29**), u kterého je přítomen další cyklus mezi polohami 1 a 8 chinolonového seskupení. Součástí tohoto cyklu je atom síry, sloučenina má tedy povahu aromatického thioetheru. Dobře se vstřebává z trávicího traktu a vyniká vůbec nejdelším biologickým poločasem ze všech chinolonů zavedených do praxe (30 – 45 hodin) [44]. Vytváří vysoké koncentrace v mnoha tkáních, přesto se však používá jen v terapii močových cest a prostatitid. V ČR nebyl registrován [43].

Podobný heterocyklus jako u rufloxacinu (**29**, s. 26) má i ofloxacin (**14**, s. 15) a levofloxacin (**30**). Místo atomu síry je přítomen atom kyslíku. Ofloxacin (**14**, s. 15) se po farmaceutické stránce podobá ciprofloxacinu (**26**, s. 26) [54]. Má však poněkud nižší účinnost vůči gramnegativním bakteriím, tento postih je kompenzován příznivou farmakokinetikou. Velmi dobře se vstřebává z trávicího traktu, biologický poločas činí až 7 hodin. Oproti ciprofloxacinu (**26**, s. 26) proniká o něco lépe do tkání a orgánů. Na rozdíl od většiny chinolonů se téměř nemetabolizuje [43]. Používá se např. v kombinaci s dalšími léky při léčbě tuberkulózy a řady dalších chorob. Je dobře snášen [44]. V ČR je registrováno pět přípravků (Ofloxin, Floxal, Taroflox, Zanocin a Ofloxacin 0.3% Unimed Pharma) [56].

**30**

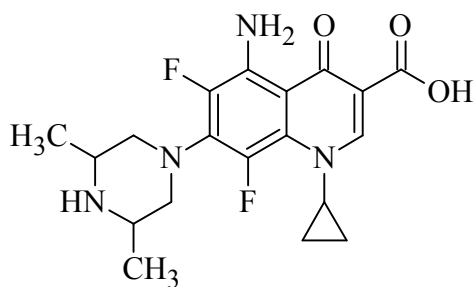
Ofloxacin (**14**, s. 15) je racemát tvořený L- a R- enantiomery [44]. Levotočivý izomer je až stokrát účinnější než pravotočivý R-ofloxacin. R-enantiomer lze tedy považovat za balastní látku. Získáním čistého levotočivého L-ofloxacinu byl po patnácti letech od uvedení racemátu do praxe připraven levofloxacin (**30**). Odstraněním balastního podílu se dosáhlo zdvojnásobení účinnosti a rozšíření spektra i na některé grampozitivní mikroorganismy (pneumokoky) [55]. Vzhledem k tomu, že schopnost vyvolávat nežádoucí účinky je u obou enantiomerů stejná, vykazuje levofloxacin (**30**) ještě méně nežádoucích účinků než již tak dobře snášený ofloxacin (**14**, s. 15). V ČR je registrován např. pod názvem Tavanic [43].

2.3.3 Chinolonová antibiotika III. generace

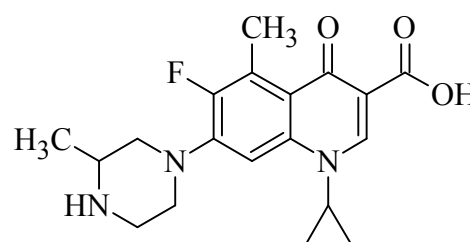
Spektrum účinku zástupců třetí generace zahrnuje obdobné gramnegativní bakterie jako léčiva druhé generace, dále však řadu grampozitivních mikrobů, zejména pneumokoky, mykoplasmata a chlamydie. Tímto tedy zahrnují většinu významných bakteriálních pato-

genů, které jsou původci pneumonií a jiných respiračních infekcí [43]. To, spolu s výhodnou farmakokinetikou (vysoké koncentrace v plicní tkáni), vedlo k poněkud nepřesnému označení této skupiny jako respirační chinolony. Mimo použití k léčbě respiračních chorob samozřejmě nalézají uplatnění i při léčbě řady jiných infekcí [57]. K typickým znakům patří spolehlivé vstřebávání z trávicího traktu (90 – 100 %) a dlouhý biologický poločas, který umožňuje podávání často i v jedné denní dávce [43].

Chemická struktura se příliš neodlišuje od předešlé skupiny, v poloze 1 je většinou přítomna cyklopropylová skupina, v poloze 6 je atom fluoru a v poloze 7 je většinou substituovaný piperazinový cyklus. Polohy 5 a 8 v některých případech jsou a v některých nejsou substituovány.



31



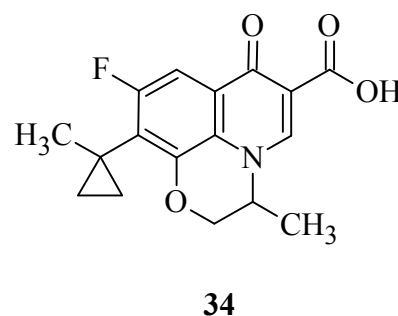
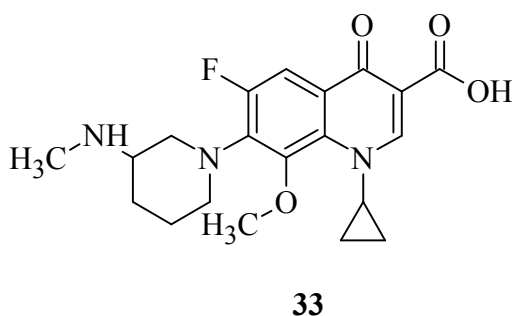
32

Sparfloxacin (**31**) a grepafloxacin (**32**) vynikají vysokou účinností vůči mnoha gramnegativním i grampozitivním bakteriím, sparfloxacin (**31**) je rovněž vysoce účinný proti mykoplasmatům a mykobakteriím. Grepafloxacin (**32**) má spektrum účinku obdobné, oba jsou neúčinné proti pseudomonádám. Sparfloxacin (**31**) má delší biologický poločas, vstřebatelnost z gastrointestinálního traktu je cca 90 %. Grepafloxacin (**32**) se na rozdíl od ostatních zástupců vstřebává z trávicího traktu hůře (70 %) [43]. U obou léčiv se vyskytují závažné nežádoucí účinky, společným a velmi závažným je zejména prodloužení QT intervalu. Sparfloxacin (**31**) také působí značně fototoxicky [55]. Grepafloxacin (**32**) nevykazuje fototoxicitu, značně však ovlivňuje cytochrom P450 [44] a jeho užívání doprovází velmi nepříjemná kovová pachut' v ústech [41]. Oba preparáty byly z těchto důvodů již staženy z trhu [43, 44].

Temafloxacin (**15**, s. 15) je trifluorchinolon, v poloze 1 je přítomna poměrně netypicky difluorfenylová skupina. Vyniká vysokou účinností vůči pseudomonádám. Jedná se

o vůbec nejsilnější protipseudomonádový chinolon zavedený do praxe. Brzy po zavedení do praxe však byly zjištěny jeho závažné nežádoucí účinky, které vedly ke stažení z trhu v roce 1992. Léčivo způsobuje ve vzácných případech imunopatologickou reakci s následnou hemolytickou anémií. Rozpadlé erythrocyty následně způsobují poruchy vedoucí spolu s hemolýzou k souhrnu projevů označovaných jako temafloxacinový syndrom [43, 44].

Balofloxacin (**33**) je poměrně novým fluorchinolonem, který vyniká zvýšenou aktivitou vůči grampozitivním bakteriím, je účinný zejména vůči mykobakteriím (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*) [58]. V poloze 7 je přítomen aminopiperidinový cyklus. Málo typická je také methoxyskupina v osmé poloze. Přípravek není v ČR registrován [58].

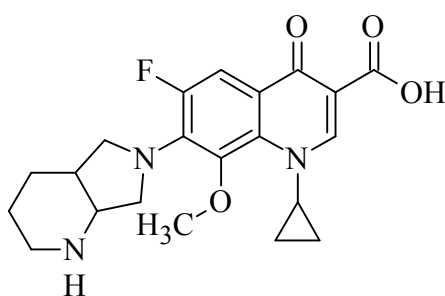


Součástí základního jádra pazufloxacinu (**34**) je 1,3-oxazinový kruh, jenž vzniká spojením poloh 1 a 8 chinolonového jádra. Netypická je rovněž aminocyklopropylová skupina v poloze 7. Pazufloxacin (**34**) patří k novějším fluorchinolonům se značnou účinností vůči pseudomonádám, streptokokům apod. Je určený zejména k parenterální aplikaci. Přípravek je vhodný k léčbě infekcí v porodnictví a k léčbě gynekologických infekcí [59]. Není registrován v ČR [54].

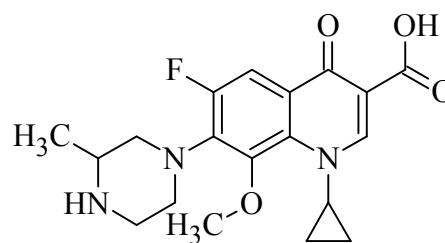
2.3.4 Chinolonová antibiotika IV. generace

Čtvrtá generace je často označována jako generace s velmi širokým spektrem. Jedná se o léčiva, která vykazují značnou aktivitu vůči grampozitivním i gramnegativním bakteriím, intracelulárním patogenům i anaerobům. Lze je uplatnit u grampozitivních infekcí, u infekcí nejasné etiologie a u infekcí vyvolaných smíšenou kulturou. Přestože se jedná o vysoce účinná léčiva, dává se v klinické praxi přednost beta-laktamům, je-li to možné [43].

Z hlediska struktury se od léčiv 3. generace odlišují hlavně charakterem substituentu v poloze 7. Typický piperazinový cyklus se u nich vyskytuje jen sporadicky. Přítomny jsou většinou jiné, složitější heterocyklické systémy, včetně např. sedmičlenných či aromatických cyklů. Typická je poloha 5 bez substituce a v poloze 8 je většinou navázána methoxylová skupina nebo atom chloru. Často také je vytvořen nový cyklus spojením první a osmé polohy. V poloze 1 bývá nejčastěji cyklopropylová skupina.



35



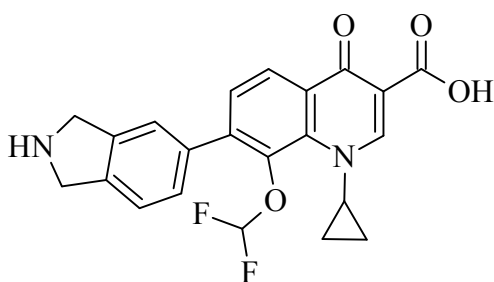
36

Výše uvedené charakteristice plně odpovídá perspektivní a velmi účinný 8-methoxychinolon moxifloxacin (**35**). Dosahuje vysoké účinnosti na řadu anaerobů včetně *Mycobacterium tuberculosis*, prakticky nulovou aktivitu vykazuje vůči pseudomonádám. Dobře se vstřebává z trávicího traktu (90%) a biologický poločas až 13 hodin umožňuje dávkování jednou denně. Na jeho metabolismu se neúčastní cytochrom P450 a proto prakticky nevykazuje lékové interakce (kromě kovových iontů). Rovněž veškeré nežádoucí účinky, které byly popsány během léčby nelze odlišit od pozadí. Proto je považován za velmi bezpečný chinolon [43]. Nevykazuje fototoxicitu. V ČR je registrován např. přípravek Avelox [44]. Doporučuje se k léčbě komplikací chronické bronchitidy a akutní sinusitidy, spíše však jako léčivo druhé volby [49].

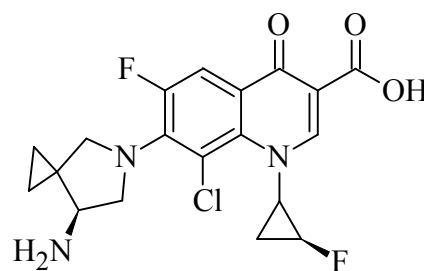
Účinností, spektrem, absencí lékových interakcí a vážných nežádoucích účinků se moxifloxacinu (**35**) podobá rovněž 8-methoxychinolon gatifloxacin (**36**). Liší se jen přítomností klasického piperazinového cyklu v poloze 7. Také toto léčivo neúčinkuje na pseudomonády [43]. V ČR není registrován [60].

Poněkud netypickou strukturu má garenoxacin (**37**). Odlišuje se částečně hydrogenovaným isoindolovým zbytkem v poloze 7 a absencí fluoru v poloze 6. V poloze 8 je přítomna difluormethoxylová skupina. Byl vyvinut v roce 2003 jako nadějně antibiotikum s vysokou účinností, velmi širokým spektrem a příznivou farmakokinetikou. Vývoj přípravku byl pozastaven kvůli nesrovnalostem mezi společnostmi, které se na jeho vývoji podílely. Vývoj antibiotika bude ale zřejmě pokračovat [43].

Sitafloxacin (**38**) je difluorchinolon s netypickým spirocyklickým systémem v poloze 7 a atomem chloru v poloze 8. Byl popisován jako nadějně širokospektrální antibiotikum s vysokou účinností vůči anaerobům [43, 44]. Během zavádění do praxe byla zjištěna výrazná fototoxicita a v roce 2002 byl utlumen jeho výzkum [43].

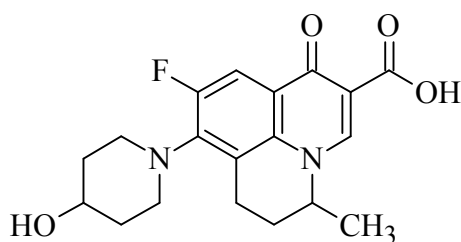


37

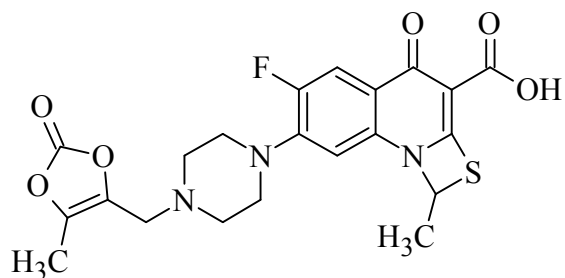


38

Nadifloxacin (**39**, s. 32) je antibiotikem určeným k lokální léčbě v dermatologii. Je vysoce účinný vůči stafylokokům včetně *Staphylococcus aureus* a řadě kožních bakterií včetně *Propionibacterium*. Z toho důvodu je vhodný i k léčbě *acne vulgaris*. Je dobře snášen, vzácně se vyskytuje svědění či pálení. Bylo zjištěno, že kromě mikrobicidního účinku působí rovněž protizánětlivě (inhibice cytokininu v keratinocytech). Jeden z jeho isomerů (WCK771) vykazuje vysokou účinnost a uvažuje se o jeho zavedení jako systémového antibiotika [61].

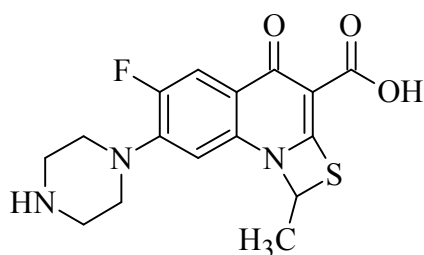


39

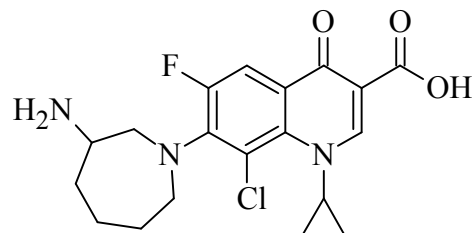


40

Charakteristice chinolonů čtvrté generace odpovídá prulifloxacin (**40**). Jedná se o širokospektrální antibiotikum, u kterého dosud nebyly popsány závažné nežádoucí účinky ani lékové interakce [62]. V ČR je registrován přípravek Unidrox [63]. Chinolonové jádro je doplněno neobvyklým čtyřčlenným cyklem vytvořeným mezi polohami 1 a 2. Jedná se o proléčivo. Účinkem esteráz se odštěpí zbytek navázaný na piperazinovém kruhu a vzniká tak aktivní metabolit nazývaný ulifloxacin (**41**) [62].



41



42

Poměrně novým chinolonem je besifloxacin (**42**), který zatím prochází klinickými testy. Je to širokospektré antibiotikum, určené pro oftalmologii k lokální aplikaci. Kromě mikrobicidních účinků vykazuje výrazné protizánětlivé účinky v epiteliálních buňkách rohovky [64]. V poloze 7 je přítomna netypická 3-aminoazepan-1-yllová skupina.

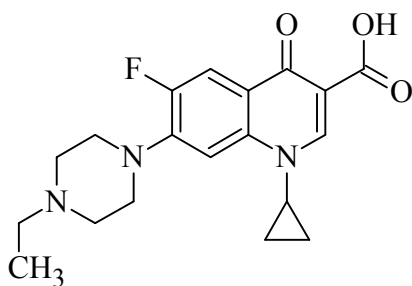
2.3.5 Chinolonová antibiotika určená pro veterinární lékařství

Vedle chinolonů používaných v humánním lékařství, které jsou řazeny do jednotlivých generací, je v literatuře často vyčleňována samostatná skupina chinolonů pro veterinární

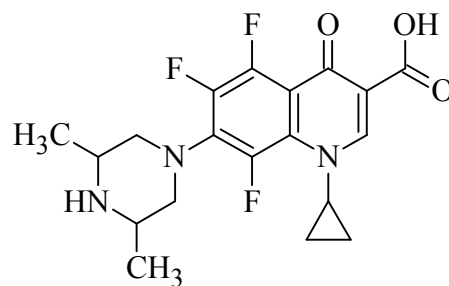
použití. Jsou zde řazeny preparáty primárně určené k aplikaci u zvířat. Důvodem k tomu může být fakt, že tyto léky působí na skupinu bakterií, které jsou často patogenní pro určitý zvířecí druh, výhodná farmakokinetika, která se může lišit podle druhu zvířete a také cena přípravků. Přesto se však ve veterinární praxi používají hojně i již zmíněné humánní chinolony. Jedná se například o ciprofloxacin (**26**, s. 26), norfloxacin (**11**, s. 13), ofloxacin (**14**, s. 15) či pefloxacin (**25**, s. 25). Stejně jako v humánní medicíně by se měla dodržovat zásada, že fluorchinolony jsou spíše léky druhé volby [46].

Vzhledem k různorodosti této kategorie nelze z hlediska chemické struktury pozorovat žádné pravidelnosti. Lze říci, že popis struktury odpovídá obecné struktuře chinolonů uvedené v úvodu.

Jako první fluorchinolon připravený výhradně k veterinárnímu použití je nutno zmínit enrofloxacin (**43**). Byl vyvinut jako obdoba ciprofloxacinu (**26**, s. 26). Od ciprofloxacinu se odlišuje pouze přítomností ethylové skupiny na piperazinovém atomu dusíku. Používá se u psů, koček [65] a také k léčbě MMA syndromu u prasnic [66]. Působí na stafylokoky, pseudomonády a na řadu dalších mikroorganismů (*Aeromonas*, *Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Yersinia*), nepůsobí však na anaeroby. Dosahuje vysokých hodnot v tkáni a u zvířat vykazuje lepší biologickou dostupnost než ciprofloxacin (**26**, s. 26). Jako vedlejší účinky se dostávají zvracení a průjem. Za závažné lze považovat poškození chrupavek u štěňat psů a poškození sítnice u koček (dočasná nebo trvalá slepota při vysokých dávkách) [65]. K dalším nežádoucím účinkům patří příznaky ovlivnění centrální nervové soustavy (záchvaty, deprese, úzkost). Vzhledem k tomu, že se vylučuje stolicí a močí, je nutné přistupovat obezřetně k dávkování u zvířat s poškozenou funkcí ledvin a jater. Enrofloxacin (**43**) se doporučuje k léčbě osteomyelitid, sinusitid, otitid, kožních infekcí, peritonitid, pleuritid a pneumonií způsobených kmeny citlivými k fluorchinolonům [67]. Enrofloxacin (**43**) je registrován v ČR jako veterinární léčivo, např. pod názvy Enroxil nebo Baytril [68, 69].



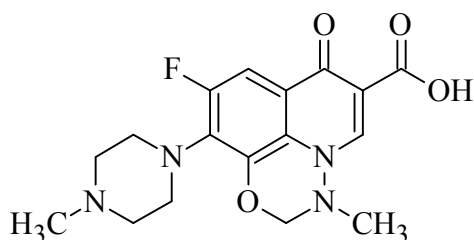
43



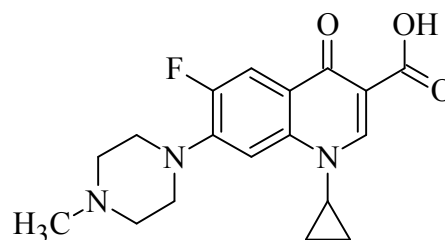
44

Podobné spektrum a sílu účinku má také trifluorchinolon orbifloxacin (**44**, s. 33). K patogenům, které jsou nejvíce citlivější k léčivu, patří *Actinobacillus sp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella sp.* a *Salmonella sp.* [70]. Mnohem lépe se vstřebává z trávicího traktu a spolu s výhodnější farmakokinetikou umožňuje léčbu menšími dávkami v delších časových intervalech. Z nežádoucích účinků přetrvává možný vznik arthropatií a poškození chrupavek u štěňat a mladých psů [71]. Orbifloxacin (**44**, s. 33) je od roku 2002 registrován v ČR, komerčně však neuspěl. Důvodem je zřejmě omezení indikačního spektra pouze na močové infekce způsobené citlivými kmeny *Escherichia coli* nebo *Proteus mirabilis*, a to jen v případě nekomplikovaných infekcí [46].

Dalším typicky veterinárním chinolonovým antibiotikem je marbofloxacin (**45**). Myšleným propojením prvního a osmého atomu v základní chinolonové struktuře vzniká další cyklus hydrazinové povahy. Používá se k léčbě hospodářských zvířat (telata, skot, prasata) a to zejména při léčbě onemocnění dýchacího traktu způsobených citlivým kmeny *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica* a *Mycoplasma bovis*. Rovněž je používán k léčbě syndromu MMA u prasnic [72]. U psa a kočky je doporučován k léčbě močových cest [73]. Přípravek je registrován v ČR jako veterinární léčivo pod obchodním názvem Marbocyl [72].



45



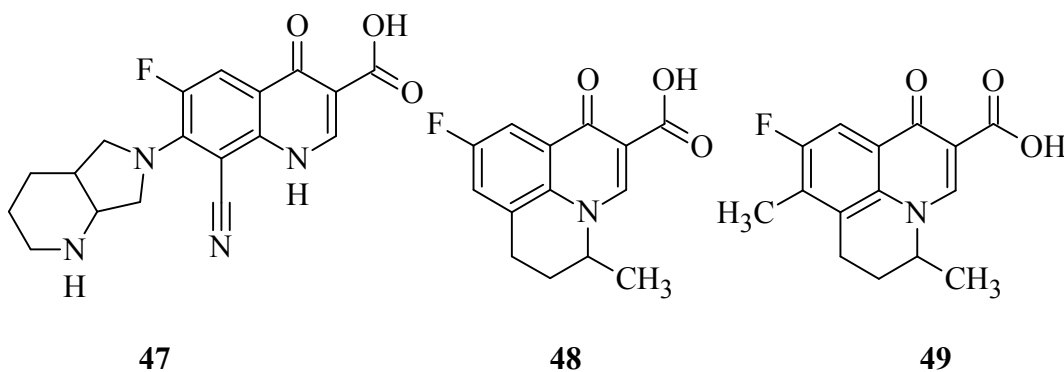
46

Dalším fluorchinolonem strukturně podobným enrofloxacinu (**43**, s. 33) je danofloxacin (**46**), registrovaný v ČR pod obchodním názvem Advocin [74]. Používá se k léčbě prasat a drůbeže, při respiračních infekcích a bakteriálních onemocněních gastrointestinálního traktu vyvolaných citlivými kmeny, což zahrnuje zejména bakterie *Pasteurella haemolytica* a *P. multocida* [75].

Málo typickou nitrilovou skupinou v poloze 8 se vyznačuje pradofloxacin (**47**). Jedná se o širokospektrální fluorchinolon určený k léčbě kožních infekcí, respiračních infekcí,

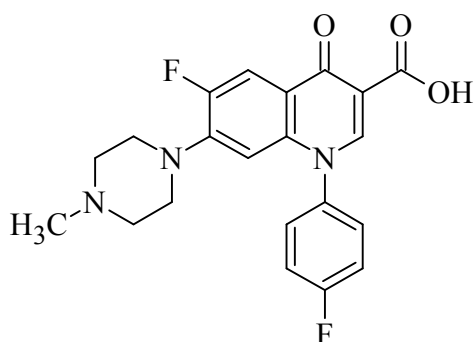
zánětů urinárního traktu a dásní. Cílovou skupinou je pes a kočka. Protože nebylo možno stanovit bezpečnou dávku, nebyl tento lék nakonec schválen [76].

Od velmi jednoduchého strukturního základu vyznačujícího se šestičlenným cyklem navíc jsou odvozena chinolonová antibiotika flumechin (**48**) a ibafloxacin (**49**). Navzájem se liší pouze přítomností methylové skupiny v poloze 8. Flumechin (**48**) byl původně určen pro humánní medicínu [77], později již výhradně pro léčbu zvířat. V ČR je registrován např. přípravek Flumexil. Používá se k léčbě infekcí gastrointestinálního a respiračního traktu, septikémií, a infekcí u novorozenců. Cílovou skupinou je skot, ovce, kozy, prasata, koně, králíci, drůbež i psi. Působí i na pseudomonády [78]. Při pokusech s vysokými dávkami u myši působil jako hepatokarcinogen [77].

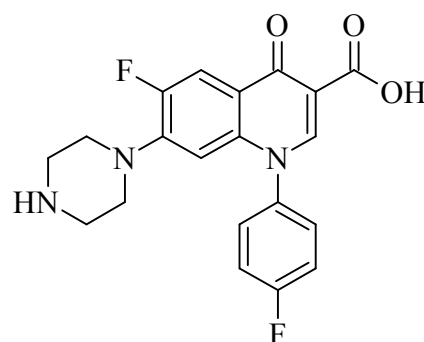


Ibafloxacin (**49**) byl vyvinut jako veterinární léčivo. Hlavní indikací jsou kožní infekce (pyodermie, hnisavé rány, abscesy), infekce horních cest dýchacích a infekce močových cest. Přípravek dobře působí na stafylokoky, jeho používání je kontraindikováno u koček a u štěňat. Lze jej použít u březích fen (nepůsobí teratogenně). U zvířat v laktaci přechází do mateřského mléka, pro takové případy však nebyla stanovena bezpečná dávka. Přípravek je registrován v ČR po názvem Ibaflin [79].

K 1-(p-fluorfenyl)-chinolonům lze zařadit veterinární antibiotika difloxacin (**50**) a sarafloxacin (**51**). Odlišují se od sebe pouze methylací dusíku na piperazinovém zbytku v poloze 7. Difloxacin (**50**) je indikován u respiračních infekcí a působí na řadu mikroorganismů včetně mykoplasmat. V ČR je registrován jako přípravek Dicural určený k aplikaci v pitné vodě. Používá se k léčbě chorob drůbeže (kuřata, krůty). Protože se vylučuje do vajec, nesmí být použit u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu [80].



50



51

Sarafloxacin (**51**) se částečně podobá difloxacinu (**50**) a je doporučován k léčbě drůbeže a lososovitých ryb [81].

2.4 Chinolony v potravinách a v životním prostředí

Chinolony patří k léčivům, která jsou ve značném množství využívána jak v humánní medicíně, tak i k veterinárním účelům u domácích a z hlediska závažnosti zejména u hospodářských zvířat. Některé z nich jsou značně lipofilní (kyselina oxolinová **13**, s. 14), některé spíše hydrofilní [44]. Podle toho vykazují též jistou perzistenci v životním prostředí [82, 83]. Jsou nalézány v odpadních vodách [82, 84, 85], v mase, v živočišných výrobcích apod. [86, 87]. Z toho důvodu vznikla potřeba stanovit zákonná opatření a limity pro emise těchto látek do životního prostředí [81, 88]. V následujících podkapitolách bude tato problematika více přiblížena.

2.4.1 Medikovaná krmiva a vznik rezistence

Fluorchinolony byly a do jisté míry stále jsou také součástí medikovaných krmiv a premixů pro jejich přípravu, i když s ohledem na riziko vzniku rezistence a nevhodného dávkování léčiva se od tohoto způsobu aplikace již upouští a nahrazuje se aplikací tablet nebo přídavkem roztoku s léčivem do pitné vody [57].

Doplněk 4 Směrnice 81/851/EEC definuje pojmy medikované krmivo a premix: Medikované krmivo je směs veterinárního léčiva s krmivem nebo krmivou uváděná na trh už

v hotové formě, takže je určena k přímému zkrmování zvířatům bez dalších úprav, a patří vzhledem ke svým léčebným, preventivním nebo jiným účinkům mezi léčiva vyjmenovaná v článku 1 (2) směrnice 65/65/EEC. Premix pro medikovaná krmiva je jakýkoliv veterinární přípravek vyráběný za tím účelem, aby se z něho dala připravovat medikovaná krmiva [89].

K přípravě premixů se používá řada běžných veterinárních chinolonů, jako je danofloxacin (46, s. 34), difloxacin (50, s. 36), enrofloxacin (51, s. 36), sarafloxacin (51, s. 36) a flumechin (48, s. 35) [57]. Příkladem premixu používaného v ČR může být Flumiquil, který obsahuje flumechin (48, s. 35), s. 34) a používá se k léčbě ryb, ale i drůbeže a dobytka. Lze jej použít k přípravě vhodné aplikační formy, jako např. krmiva či ošetřené vody nebo mléka [90]. Forma medikovaného krmiva při léčbě zvířat má řadu závad. Nelze zaručit přesnou dávku, může dojít k předávkování či podání nedostatečného množství léčiva a ke kontaminaci okolí či jiných zvířat. To vše přispívá ke vzniku rezistence. Takové nevhodné zacházení s antibiotiky bylo registrováno na mnoha místech světa [91].

Přítomnost nízkých koncentrací chinolonů v trávicím traktu zvířat a dále v životním prostředí vyvolává selekční tlak na přítomné mikroorganismy a indukuje tak vznik rezistentních kmenů. Příkladem může být *Campylobacter jejuni*, u kterého bývá rezistence vůči fluorochinolonům zjišťována poměrně často [91, 92]. Rezistentní kampylobaktery se vyvíjejí především u drůbeže a prasat [92]. U lidí nakažených rezistentními kampylobaktery se většinou nalézají kmeny pocházející z kuřat a krůt. Vzrůstající rezistence kampylobakterů může již nyní pro člověka představovat riziko spojené s delším a těžším průběhem již tak poměrně nebezpečného onemocnění [91, 92].

2.4.2 Rezidua chinolonových antibiotik v potravinách

Fluorochinolony jsou zjišťovány ve formě reziduí zejména v potravinách živočišného původu. O přítomnosti těchto substancí v potravinách rostlinného původu nebyly v literatuře nalezeny žádné zmínky. Léčbou zvířat chovaných pro maso, produkci mléka a vajec pronikají fluorochinolony do tkání, lze je nalézt především v játrech a ledvinách. Koncentrace v ostatních tkáních závisí na farmakokinetice příslušného léčiva u konkrétního zvířete. Maximální přípustné hodnoty chinolonových antibiotik stanovuje Vyhláška 106/2002 Sb. [81], která je v souladu s nařízením Evropské unie [88]. Limity jsou stanoveny pro jednotlivá léčiva, druhy zvířat a příslušnou komoditu. Vyhláška stanovuje limity pro

danofloxacin (46, s. 34), difloxacin (50, s. 36), enrofloxacin (43, s. 33), flumechin (48, s. 35), marbofloxacin (45, s. 34) a sarafloxacin (51, s. 36). Medikace není možná u zvířat, jejichž mléko či vejce jsou určena pro lidskou spotřebu. Výjimku tvoří danofloxacin (46, s. 34), flumechin (48, s. 35) a marbofloxacin (45, s. 34) u nichž byly limity stanoveny i pro mléko. V našich podmínkách jsou pro použití u ryb schváleny pouze flumechin (48, s. 35) a sarafloxacin (51, s. 36) a to pro lososovité ryby. Největší množství v tkáních je povoleno u difloxacinu (50, s. 36) (v játrech), a u flumechinu (48, s. 35) (v ledvinách). Naopak nejmenší koncentrace jsou tolerovány u sarafloxacinu (51, s. 36) a marbofloxacinu (45, s. 34) [81].

Tabulka 1 – Vybrané hodnoty maximálních limitů reziduí v mase hospodářských zvířat dle vyhlášky 106/2002Sb.

Léčivo	Maximální limity reziduí [mg/kg]		
	skot svaly	prasata svaly	kur svaly
Danofloxacin	0,200	0,100	0,200
Difloxacin	0,400	0,400	0,300
Enrofloxacin	0,100	0,100	0,100
Flumechin	0,200	0,200	0,400
Marbofloxacin	0,150	0,150	-

2.4.3 Rezidua chinolonových antibiotik ve vodě

Přítomnost fluorchinolonů byla mnohými studii prokázána v odpadních vodách domácností, nemocnic a zejména farmaceutických závodů, a to jak v nečištěných odpadních vodách, tak i v těch, které prošly čističkou. K nejčastěji detektovaným chinolonům patří zejména ciprofloxacin (26, s. 26) a kyselina oxolinová (13, s. 14) [82]. Výzkumy prováděné v Evropě prokázaly přítomnost ciprofloxacinu (26, s. 26) v neošetřených nemocničních vodách až 125 μ g/l, v odpadních vodách domácností ošetřených čističkou odpadních vod maximálně 5,6 μ g/l a v neošetřených odpadních vodách farmaceutických společností až 31 000 μ g/l [82, 83].

Tato antibiotika mohou ve vodě způsobovat řadu problémů. Pro člověka se může jednat o toxické působení zejména pak o možnost vzniku alergie [87]. Hlavním zmiňovaným rizikem však zůstává možnost vzniku rezistentních kmenů řady bakterií, které se ve vodě vyskytují [83]. Jiní autoři upozorňují také na vliv chinolonů na mikroorganismy nezbytné pro ekologickou rovnováhu. Jsou to hlavně bakterie mineralizující organické látky v sedimentech moří a vodních toků. Experimentálně již koncentrace 200 μ g/l inhibovala mineralizační aktivitu [85]. Je nutno zmínit, že přítomnost antimikrobiální látky ve vodě může být komplikací některých biotechnologických postupů [87].

Ve vodním prostředí se chinolony rozkládají v závislosti na konkrétním přípravku a na okolních podmínkách. Obecně lze říci, že doba nutná k jejich rozkladu je poměrně dlouhá. Dle literatury rozklad chinolonů nejvíce urychluje přítomnost světla [82]. Z hlediska úpravy vody rozklad chinolonových léčiv značně urychlí ozonizace vody. Častými degradačními produkty chinolonů jsou deriváty isatinu a N-formylanthranilové kyseliny [93].

ZÁVĚR

Chinolin-4-ony tvoří širokou skupinu přírodních i syntetických látek, z nichž se tato práce zaměřila zejména na látky s antimikrobiálními účinky. Ty jsou významné především u syntetických preparátů, známých jako chinolonová antibiotika.

Z přírodních zdrojů byla izolována řada chinolin-4-onů s antibakteriálními, bakteriostatickými či antifungálními účinky. Izolace byly provedeny například z rostlin čeledi *Rutaceae*, z některých bakterií (rod *Pseudonocardia*, rod *Pseudomonas*) nebo z hub (rod *Dendrilla*).

Mnohem početnější skupinu tvoří syntetické deriváty chinolin-4-onu, které se díky svým mikrobicidním účinkům uplatňují převážně jako antibiotika. Praktické využití mají zejména chinolonová antibiotika III. a IV. generace, které vykazují účinnost na široké spektrum patogenních mikroorganismů. Vzhledem k rozšíření v humánní i veterinární medicíně přicházejí v úvahu i jako kontaminanty potravin, pitné vody a životního prostředí. Jejich využívání v medicíně i v zemědělství přispívá ke vzniku rezistentních kmenů bakterií (rod *Campylobacter*), což vede ke snižování účinku těchto chemoterapeutik. Proto, aby nedošlo ke znehodnocení této skupiny preparátů, je nutno dodržovat zásady jejich rozumného používání - nenakládat s nimi jako s léčivou první volby a omezit medikaci krmiv.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] MATHIOLI, P. O. Herbář neboli bylinář. Praha: Levné knihy KMa, 2005. 1268 s. ISBN 80-7309-097-X, s.590.
- [2] DEKKER, K. A.; INAGAKI, T.; GOOTZ, T. D.; HUANG, L. H.; KOJIMA, Y. KOHLBRENNER, W. E.; MATSUNAGA, Y.; McGUIRK, P. R.; NOMURA, E.; SAKAKIBARA, T., SAKEMI, S.; SUZUKI, Y.; YAMAUCHI, Y.; KOJIMA, N. J. Antibiot., 1998. roč. 51, s. 145.
- [3] NICHOLAS, G. M.; NEWTON G. L.; FAHEY, R. C.; BEWLEY, C. A. Org. Lett., 2001. roč. 3, s. 1543.
- [4] NICHOLAS, G. M.; ECKMAN, L. L.; NEWTON, G. L.; FAHEY, R. C.; RAY, S.; BEWLEY, C. A. Bioorg. Med. Chem., 2003. roč. 11, s. 601.
- [5] NICHOLAS, G. M.; ECKMAN, L. L.; RAY, S.; HUGHES, R. O.; PFEFFERKORN, J. A.; BARLUENGA, S.; NICOLAOU, K. C.; BEWLEY, C. A. Bioorg. Med. Chem., 2002. roč. 12, s. 2487.
- [6] NORTE, M.; RODRIGUEZ, M. L.; FERNANDEZ, J. J.; EGUREN, L.; ESTRADA, D. M. Tetrahedron, 1988. roč. 44, s. 4973.
- [7] CIMINO, G.; DEROSA, S.; DESTEFANO, S.; SPINELLA, A.; SODANO, G. Tetrahedron Lett., 1984. roč. 25, s. 2925.
- [8] PENG, J. N.; SHEN, X. Y.; ELSAYED, K. A.; DUNBAR, D. C.; PERRY, T. L.; WILKINS, S. P.; HAMANN, M. T.; BOBZIN, S.; HUESING, J.; CAMP, R.; PRINSEN, M.; KRUPA, D.; VIDEMAN, M. A. J. Agric. Food Chem., 2003. roč. 51, s. 2246.
- [9] MOLINSKI, T. F.; FAULKNER, J. D. Tetrahedron Lett., 1988. roč. 29, s. 2137.
- [10] ZHANG, W. L.; LIU, W. K.; CHE, C. T. Chem. Pharm. Bull., 2003. roč. 51, s. 1009.
- [11] DOEPKE; FRITSCH Pharmazie, 1969. roč. 24, s. 782.
- [12] AL-KHALIL, S.; ALKOFABI, A.; EL-EISAWI, D.; AL-SHIBIB, A. J. Nat. Prod., 1998. roč. 61, s. 262.
- [13] JAEN, J. C.; LABORDE, E.; BUCSH, R. A.; CAPRATHE, B. W.; SORENSON, R. J.; FERGUS, J.; SPIEGEL, K.; MARKS, J.; DICKERSON, M. R.; DAVIS, R. E. J. Med. Chem., 1995. roč. 38, s. 4439.

- [14] McQUAID, L. A.; SMITH, E. C. R.; LODGE, D.; PRALONG, E.; WIKEL, J. H.; CALLIGARO, D. O.; OMALLEY, P. J. J. *Med. Chem.*, 1992. roč. 35, s. 3423.
- [15] LEESON, P. D.; BAKER, R.; CARLING, R. W.; CURTIS, N. R.; MOORE, K. W.; WILLIAMS, B. J.; FOSTER, A. C.; DONALD, A. E.; KEMP, J. A.; MARSHALL, G. R. J. *Med. Chem.*, 1991. roč. 34, s. 1243.
- [16] ADAMS, M.; KUNERT, O.; HASLINGER, E.; BAUER, R. *Planta Med.*, 2004. roč. 70, s. 904.
- [17] Masarykova univerzita: ekologie a význam hub [online]. [2008-10-5]. Dostupný z URL: <<http://www.sci.muni.cz/botany/mycology/ekolhub.htm>>.
- [18] SUGIMOTO, T.; MIYASE, T.; KUROYANAGI, M.; UENO, A. *Chem. Pharm. Bull.*, 1988. roč. 36, s. 4453.
- [19] KOSTOVA, I.; IVANOVA, A.; MIKHOVA, B.; KLAIBER, I. *Monatsh. Chem.*, 1999. roč. 130, s. 703.
- [20] SARKER, S. D.; SATYAJIT, D.; ARMSTRONG, J. A.; WATERMAN, P. G. *Phytochemistry*, 1995. roč. 39, s. 801.
- [21] RHO, T. Ch.; BAE, E. A.; KIM, D. H.; OH, W. K.; KIM, B. Y.; AHN, J. S.; LEE, H. S. *Biol. Pharm. Bull.*, 1999. roč. 22, s. 1141.
- [22] TANG, Y. Q.; FENG, X. Z.; HUANG, L. *Phytochemistry*, 1996. roč. 43, s. 719.
- [23] KIM, Y. C.; KIM, N. Y.; JEONG, S. J.; SOHN, D. H.; MYIAMOTO, T.; HIGUCHI, R. *Planta Med.*, 1998. roč. 64, 490.
- [24] KAMIKADO, T.; CHANG, C. F.; MURAKOSHI, S.; SAKURAI, A.; TAMURA, S. *Agric. Biol. Chem.*, 1976. roč. 40, 605.
- [25] JIN, H. Z.; LEE, J. H.; LEE, D.; LEE, H. S.; HONG, Y. S.; KIM, Y. H.; LEE, J. J. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004. roč. 27, s. 926.
- [26] eFloras.org: *Tetradium ruticarpum* [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=242351597>.
- [27] STUART, G. A. *Chinese materia medica: vegetable kingdom*. Taipei: Southern materials center, 1987. 558 s. ISBN 0-87968-469-0.
- [28] Extralekarna: Hydroxycut Hardcore [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <<http://www.extralekarna.cz/hubnuti-a-dieta/hydroxycut-hardcore-0213.html>>.

- [29] Atlas rostlin: routa vonná [online]. [2008-19-11]. Dostupný z URL: <<http://kvetiny.atlasrostlin.cz/routa-vonna>>.
- [30] PlantNET: *Boronia algida* F.Muell. [online]. [2009-4-2]. Dostupný z URL: <<http://plantnet.rbgsyd.nsw.gov.au/cgi-bin/NSWfl.pl?page=nswfl&lvl=sp&name=Boronia~algida>>.
- [31] OLIVA, A.; MEEPAGALA, K. M.; WEDGE, D. E.; HARRIES, D.; HALE, A. L.; ALIOTTA, G.; DUKE, S. O. J. *Agric. Food Cem.*, 2003. roč. 51, s. 890.
- [32] REISCH, J.; NOVAK, I.; SZEINDREI, K.; MINKER, E. *Naturwissenschaften*, 1967. roč. 54, s. 517.
- [33] MOON, S. S.; KANG, P. M.; PARK, K. S.; KIM, C. H. *Phytochemistry*, 1996. roč. 42, s. 365.
- [34] HALE, A. L.; MEEPAGALA, K. M.; OLIVA, A.; ALIOTTA, G.; DUKE, S. O. *J. Agric. Food Chem.*, 2004. roč. 52, s. 3345.
- [35] WU, T. S.; SHI, L. S.; WANG, J.; IOU, S. C.; CHANG, H. C.; CHEN, Y. P.; KUO, Y. H.; CHANG, Y. L.; TENG, C. M. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2003. roč. 50, s. 171.
- [36] SAYED, K. E.; AL-SAID, M. S.; EL-FERALY, F. S.; ROSS, S. A. *J. Nat. Prod.*, 2000. roč. 63, s. 995.
- [37] ULUBELEN, A.; TEREM, B.; TUZLACI, E.; CHENG, K. F.; KONG, Y. C. *Phytochemistry*, 1986. roč. 25, s. 2692.
- [38] GONZALES et al. *An. Quim.*, 1974. s. 60.
- [39] GONZALES et al. *An. Quim.*, 1974. s. 281.
- [40] BLASCHKE-COBET, M.; LUCKNER, M. *Phytochemistry*, 1973. roč. 12, s. 2393.
- [41] RAZAKOVA, D. M.; BESSONOVA, I. A.; YUNUSOV, S. Y. *Chem. Nat. Compod.*, 1979. roč. 15, s. 716.
- [42] BUDZIKIEWICZ, H.; SCHALLER, U.; KORTH, H.; PULVERER, G.; *Monatsch. Chem.*, 1979. roč. 110, s. 947.
- [43] BENEŠ, J. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 2005. roč. 11, s. 4.
- [44] PŘÍBORSKÝ, J. *Chinolony*. Praha: Maxdorf, 2000. 82 s. ISBN 80-85912-16-3.

- [45] HAMPL, F.; PALEČEK, J. Farmakochemie. Praha: VŠCHT Praha, 2002. 415 s. ISBN 80-7080-495-5.
- [46] KUČERA, J. Veterinářství, 2006, roč. 56, s. 71.
- [47] Emea: Questions And Answers On The Withdrawal Of The Marketing Application For Garenoxacin Mesylate [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/garenoxacinmesylate/Garenoxacin-Q&A-on-withdrawal.pdf>>.
- [48] LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; ZEIG, A.; BIEGER, D. Color Atlas of Pharmacology. New York: Thieme, 2000. 386 s., ISBN 978-0-86577-843-4.
- [49] MIČUDA, S. Causa Subita, 2005. roč. 8, s. 383.
- [50] HAVLÍK, J. Causa Subita, 2003. roč. 6, s. 448.
- [51] BUREŠ, M. Základy vnitřního lékařství. Praha: Karolinum, 2003. 870 s. ISBN 80-246-0673-9.
- [52] DOSTÁL, V. a kol. Infektologie. Praha: Karolinum, 2004. 338 s. ISBN 80-246-0749-2.
- [53] ALGHASHAM, A. A.; NAHATA, M. C. Ann. Pharmacother., 2000. roč. 34, s. 347.
- [54] Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně: Konsensus používání antibiotik III. Chinolony [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <<http://cls.meditorial.cz/dalsi-odborne-projekty>>.
- [55] HAVLÍK, J. Causa Subita, 2002. roč. 5, s. 258.
- [56] Státní ústav pro kontrolu léčiv: Vyhledávání: ofloxacin [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <[http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[search_for\]=&data\[code\]=&data\[atc_group\]=&data\[material\]=ofloxacin&data\[radio\]=none&x=47&y=13](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=&data[code]=&data[atc_group]=&data[material]=ofloxacin&data[radio]=none&x=47&y=13)>.
- [57] HAVLÍK, J. Causa Subita, 2002. roč. 5, s. 335.
- [58] KAWAHARA, S.; TADA, A.; NAGARE, H. Kekkaku, 2001. roč. 76, s. 29.
- [59] MIKAMO, H.; SATO, Y.; HAYASAKI, Y.; KAWAZOE, K.; TAMAYA, T. Chemoterapy, 1999. roč. 45, s. 154.

- [60] Státní ústav pro kontrolu léčiv: Vyhledávání: gatifloxacin [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <[http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[search_for\]=&data\[code\]=&data\[atc_group\]=&data\[material\]=gatifloxacin&data\[radio\]=none&x=0&y=0](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=&data[code]=&data[atc_group]=&data[material]=gatifloxacin&data[radio]=none&x=0&y=0)>.
- [61] HAUSTEIN, U. F.; NENOFF, P.; HITTEL, N.; KLOVEKORN, W.; KRIEG, T.; PLEWIG, G.; PONCE POSCHL, E.; RUZICKA, T.; TANNENBERG, H.; THUMMES, R.; WOLFF, H. *Journal of Dermatological Treatment*, 1997. roč. 8, s. 87.
- [62] MATERA, M. G. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2006. roč. 19, s. 20.
- [63] Státní ústav pro kontrolu léčiv: Unidrox [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0019157>>.
- [64] ZHANG, J. Z.; CAVET, M. E.; WARD, K. W. *Current Eye Research*, 2008, roč. 33, s. 923.
- [65] Mar Vista Animal Medical Center: Enrofloxacin [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <http://marvistavet.com/html/body_enrofloxacin.html>.
- [66] VALENČAK, Z.; ŠTUKELJ, M; ŠČUKA, L. *Acta Veterinaria Brno*, 2006, roč. 75, s. 515.
- [67] Wedgewood Pharmacy: Enrofloxacin for veterinary use [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.wedgewoodpharmacy.com/monographs/enrofloxacin.asp>>.
- [68] Lékárna.cz: Baytril 50 mg/ml a. u. v. inj. 50 ml [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/baytril-50mg-ml-a-u-v-inj-50ml/>>.
- [69] Lékárna.cz: Enroxil 15 mg a. u. tbl. 30 x 15 ml [online]. [2009-5-5]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/enroxil-15mg-a-u-v-tbl-30x15mg/>>.
- [70] HAINES, G. R.; BROWN, M. P.; GRONWALL, R. R.; MERRITT, K. A.; BALTZLEY, L. K. *Can. J. Vet. Res.*, 2001. roč. 65, s. 181.
- [71] Mar Vista Animal Medical Center: Orbifloxacin [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <http://marvistavet.com/html/body_orbifloxacin.html>.
- [72] Lékárna.cz: Marbocyl 2% a. u. v. inj. 100 ml [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/marbocyl-2-a-u-v-inj-100ml/>>.

- [73] SCHREY, C. F. Terapie urgentních stavů u psa a kočky. Praha: Grada publishing, 2006. 248 s., ISBN 80-247-1393-4, s. 28.
- [74] Lékárna.cz: Advocin 180 mg/ml a. u. v. inj. 250 ml [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/advocin-180mg-ml-a-u-v-inj-250ml/>>.
- [75] Vetmedsplus: Advocin injectable solution [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <http://www.vetmedsplus.co.uk/mm5/merchant.mvc?Store_code=VOS&Screen=PROD&Product_Code=antibio4>.
- [76] Emea: Questions And Answers On The Recommendation For Refusal Of A Marketing Authorisation Application For Veraflox [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <http://www.vetmedsplus.co.uk/mm5/merchant.mvc?Store_code=VOS&Screen=PROD&Product_Code=antibio4>.
- [77] Inchem: Flumequine [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v51je03.htm>>.
- [78] Dromy: Informace antibiotika [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.dromy.ic.cz/antibiotika.html>>.
- [79] Lékárna.cz: Ibaflin 7,5% gel pro psy a. u. v. 1x30 ml gel [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/ibaflin-7-5gel-pro-psy-a-u-v-1x30ml-gel/>>.
- [80] Lékárna.cz: Dicural 100 mg/ml a. u. v. 250 ml roztok [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/dicural-100mg-ml-a-u-v-250ml-roztok/>>.
- [81] VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotnictví ze dne 12. března 2002, kterou se mění vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 273/2000 Sb., kterou se stanoví nejvyšší přípustné zbytky veterinárních léčiv a biologicky aktivních látek používaných v živočišné výrobě v potravinách a potravinových surovinách, č. 106/2002 Sb.
- [82] LAI, H. T.; CHIEN, Y. H.; LIN J. S. Aquaculture, 2008. roč. 275, s. 96.
- [83] LARSSON, D. G. J.; DE PEDRO, C.; PAXEUS, N. Journal Of Hazardous Materials, 2007. roč. 148, s. 751.
- [84] MIAO, X. M.; BISHAY, F.; CHEN, M.; METCALFE, C. D. Environ. Sci. Technol., 2004. roč. 438, s. 3533.
- [85] NASLUND, J.; HEDMAN, J. E.; AGESTRAND, C. Aquatic Toxicology, 2008. roč. 90, s. 223.

- [86] BARKER, G. A. *Aquaculture*, 1994. roč. 127, s. 83.
- [87] VAN COILLIE, E.; DE BLOCK, J.; REYBROECK, W. J. *Agric. Food. Chem.*, 2004. roč. 52, s. 4975.
- [88] COUNCIL REGULATION (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin [online]. [2009-5-18]. Dostupný z URL:
<<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990R2377:20070821:EN:PDF>>.
- [89] Směrnice 81/851/EEC, Doplněk 4 [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <www.uskvbl.cz/download.php?id_file=68>.
- [90] Lékárna.cz: Flumiquil 50% a. u. v. plv. 1kg [online]. [2009-2-2]. Dostupný z URL: <<http://www.lekarna.cz/flumiquil-50-a-u-v-plv-1kg/>>.
- [91] WEGENER, H. *The New England Journal of Medicine*, 1999. roč. 340, s. 1581.
- [92] STEINHAUSEROVÁ, I.; BOŘILOVÁ, G. *Veterinářství*, 2007. roč. 57, s. 656.
- [93] BAVODEWITTE, J.; DEMEESTERE, K.; VAN DEVYVERE, V.; DEWISPELAERE, P.; VAN LANGENHOVE, H. *Environ. Sci. Technol.*, 2008. roč. 42, s. 4889.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

- MIC minimální inhibiční koncentrace
- QT doba trvání od začátku depolarizace komor do skončení jejich depolarizace, přibližně odpovídá trvání systoly srdečního svalu, jeho délka proto závisí na srdeční frekvenci
- QTc hodnota QT přepočítaná na základní frekvenci 60 úderů za minutu

SEZNAM TABULEK

Tab. 1. <i>Vybrané hodnoty maximálních limitů reziduí v mase hospodářských zvířat dle vyhlášky 106/2002Sb.</i>	38
--	----