

615.779.9

PEPTIDOVÁ ANTIBIOTIKA

Přehled a základní informace

Doc. MUDr. Miroslav HEJZLAR, DrSc.

Katedra mikrobiologie Lékařské fakulty hygienické Univerzity Karlovy v Praze
(přednosta: doc. MUDr. M. Hejzlar, DrSc.)

Úvod

Peptidová antibiotika zahrnují skupinu preparátů s rozdílným spektrem účinku. Jen menší část peptidových antibiotik je používána v humánní terapii. Molekula peptidových antibiotik je složena z peptidicky vázaných aminokyselin v D- i L-formě a některých dalších složek, jako například řetězců mastných kyselin apod. Peptidová antibiotika jsou často blíže příbuzná a liší se také pouhým jediným zbytkem aminokyselin.

Můžeme odvodit určitou závislost spektra antibakteriálního účinku a počtem bázeických radikálů v molekule antibiotika. Například bacitracin a gramicidiny mají zpravidla dvě bázeické skupiny a jsou účinné převážně na grampo-

zitivní bakterie, zatímco polymyxiny mají pět až šest bázeických skupin a účinkují převážně na gramnegativní bakterie.

Téměř všechna peptidová antibiotika byla získána z mikroorganismů rodu *Bacillus*. Peptidy patří mezi „stará“ antibiotika: bacitracin a gramicidiny byly izolovány v letech 1939–1945 v USA a SSSR, polymyxiny kolem roku 1947 v Anglii a USA (1, 3, 4, 5, 7).

Základní charakteristiky

1. Molekula antibiotika je v převážné většině tvořena peptidicky vázanými aminokyselinami v L- i D-formě, někdy jsou přítomny i jiné složky.

2. Strukturní uspořádání molekuly má buď

cyklický charakter (polymyxin B, bacitracin), nebo lineární (gramicidin A).

3. Spektrum účinku je u různých skupin limitováno buď převážně na gramnegativní, nebo převážně na grampozitivní bakterie; účinek sám má převážně baktericidní charakter a uplatňuje se u bakterií v kterémkoliv stadiu růstové křivky (i u klidových forem).

4. Peptidy se nevstřebávají ze střevního traktu a užívají se většinou lokálně, jen ve vybraných indikacích parenterálně.

5. Toxicita peptidů je poměrně vysoká a dominuje nefrotoxicita a neurotoxicita, méně myelodepresivní účinek.

6. Mechanismus účinku těchto antibiotik má komplexní povahu, důležitou úlohu hraje narušení funkce cytoplazmatické membrány bakterií.

7. Aditivní nebo synergický účinek často dosahujeme kombinací peptidů s některými laktamovými antibiotiky a dalšími skupinami.

Stručný popis jednotlivých antibiotik

Bacitracin je směs blízce příbuzných antibiotik označovaných jako A, B, C. Bacitracin je silně účinný na grampozitivní bakterie a řadu neisserií. Hemolytické pyogenní streptokoky skupiny A jsou zvláště citlivé, což se používá ke screeningovému testu při identifikaci A streptokoků. Rychlý a spolehlivý je však také koagulotační test (např. Streptosec Organon, Streptec aj.). Vysoká toxicita bacitracinu brání jeho systémovému použití, takže je aplikován pouze lokálně, v některých případech i při chirurgických operacích, zvláště v neurochirurgii (je přitom nutno počítat s možností vstřebávání!).

Mechanismus účinku bacitracinu je složitý. Jednak postihuje stavbu buněčné stěny bakterií ve stadiu defosforylace lipid-pyrofosfátového komplexu, jednak zasahuje do funkce cytoplazmatické membrány.

Bacitracin je aplikován nejčastěji ve formě masti nebo pudru ve směsi s neomycinem nebo polymyxinem B.

Pristinamycin (Pyostacin firmy Rhône-Poulenc) byl hodně užíván ve Francii a v omezené míře i u nás v šedesátých letech, především k léčbě stafylokokových infekcí. Jeho nedostatkem je nepravidelné vstřebávání po orálním podání a nemožnost parenterální aplikace pro značnou toxicitu. V konkurenci s rezistentními penicilíny, makrolidy a linkosamidy už v současné době neobstojí.

Virginiamycin je velmi dobré protistafylokové antibiotikum, které působí také proti řadě dalších grampozitivních bakterií. Užívá se více jako přísada do krmiv v zemědělství, ve střední Evropě není v současné době používán.

Gramicidin není v podstatě jednotné antibiotikum, ale komplex nejméně čtyř složek. Původní preparát tyrothricin, složený z několika gramicidinů a tyrocidinu, objevil již v roce 1939 Dubos a o dva roky později jej spolu s Hotch-

kisem analyzoval a oddělil jednotlivé účinné složky (Dubos 1939, Dubos a Hotchkiss 1941). Sovětští badatelé Gauze a Bražniková izolovali další gramicidin v roce 1944, který se od amerického poněkud liší a byl označen jako gramicidin S (Gauze 1944). Gramicidiny účinkují silně proti různým grampozitivním aerobním i anaerobním bakteriím. Použití tohoto preparátu je výhradně lokální a omezené také tím, že relativně často vyvolává přecitlivělost.

Polymyxiny představují skupinu bázeických peptidových antibiotik s účinkem zaměřeným prakticky výhradně na gramnegativní bakterie (mimo genus *Proteus*). Z pěti známých polymyxinů jen polymyxin B a E přešly do praktického použití, jednak pro dostatečný antibakteriální účinek, jednak pro relativně nižší toxicitu. Polymyxiny jsou složeny z aminokyselin kruhově uspořádaných a molekula antibiotika je doplněna kyselinou mastnou různého typu.

Antibakteriální spektrum zahrnuje většinu gramnegativních bacilů včetně *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterie s výjimkou proteových kmenů, *H. influenzae*, *Bordetella pertussis*, řadu vibrií a acinetobakterů. Grampozitivní bakterie, anaeroby a patogenní neisserie jsou rezistentní.

Polymyxiny je nutno podávat parenterálně, a to velmi opatrně, raději formou řízené terapie, protože jde o preparáty značně toxické. Colistin metan sulfonát (polymyxin E) je sice zřejmě méně toxický proti polymyxin B sulfátu, ale také několikanásobně méně účinný. Tyto skutečnosti je třeba brát v úvahu. U pseudomonádových infekcí se více osvědčil polymyxin B.

Polymyxiny působí synergicky s přirozeným baktericidním systémem těla, ale jsou nepříznivě ovlivňovány kalciovými a magneziovými ionty. Rezistence vůči nim vzniká nesnadno, častěji se vyskytuje fenomén tolerance.

Distribuce polymyxinů v těle je omezená, sérový poločas se pohybuje kolem tří hodin. Polymyxiny se váží na cytoplazmatickou membrá-

Tab. 1

Přehledné rozdělení peptidových antibiotik

BACITRACINY	<i>bacitracin A</i> , <i>bacitracin B</i> , <i>bacitracin C</i>
DEPSIPEPTIDY	<i>pristinamycin</i> <i>virginiamycin</i> (<i>Staphylomycin</i>) <i>ostreogrycin</i> , <i>streptogramin</i> , <i>viridogrisein</i>
GRAMICIDINY	gramicidiny A – D, <i>gramicidin S</i> , <i>gramicidin J</i> , <i>tyrocidin</i>
POLYMYXINY	polymyxiny A, C, D, <i>polymyxin B</i> <i>polymyxin E</i> (<i>colistin</i>)

nu bakteriální i hostitelské buňky. Vzhledem k tomu může docházet ke kumulaci, např. v ledvinách či játrech. Vazba polymyxinů se uskutečňuje prostřednictvím bázeických aminoskupin molekuly antibiotika. Polymyxiny se vylučují ledvinami, sulfometylderiváty rychleji.

Polymyxiny jsou potenciálně nefrotoxické a neurotoxické. V některých případech se osvědčily kombinace polymyxinu B s tetracykliny nebo penicilínovými antibiotiky (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Souhrn

Práce podává stručný přehled peptidových antibiotik a stručnou skupinovou i individuální charakteristiku. Rozdělení a popis antibiotik odpovídá poznatkům na úrovni roku 1982. Skupina peptidových antibiotik patří v humánní terapii sice k méně významným léčivům, u nichž často převažuje lokální způsob aplikace, ale jejich výrazný baktericidní účinek a relativně nesnadný vznik rezistence mají svou nezastupitelnou hodnotu. Peptidová antibiotika dělíme do čtyř podskupin: bacitraciny, dep-

sipeptidy, gramicidiny, polymyxiny. Ve všech podskupinách jsou zastoupeny lékařsky významné preparáty.

Literatura

1. Garrod, L. P. - Lambert, H. P. - O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. London, Churchill Livingstone Ltd. 1981.
2. Jawetz, E. - Melnick, J. L. - Adelberg, E. A.: Review of Medical Microbiology. 15. ed. New York, Lange Medical Publications 1982.
3. Hejzlar, M. - Hylmar, B. - Teplý, M.: Antibiotika a jejich použití v potravinářství a zemědělství. Praha, SNTL 1980.
4. Kucers, A. - McK Bennett, N.: The use of Antibiotics. 3 ed. London, William Heinemann Medical Books Ltd. 1979.
5. Otten, H. - Plempel, M. - Siegenthaler, W.: Antibiotika-Fibel. 4. Auflage. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1975.
6. Ninet, L. - Bost, P. E. - Bouanchaud, D. H. - Florent, J.: The Future of Antibiotherapy and Antibiotic Research. 1. ed. New York, Academic Press 1981.
7. Smith, H.: Antibiotics in Clinical Practice. 3. ed. Bristol, Pitman Medical 1977.

Klíčová slova: Peptidová antibiotika; Stručný přehled; Charakteristika.