

615.779.9

ANSAMYCINY

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

Ansamicyny reprezentují skupinu antibiotik, která mají ve své molekule alifatický (-ansa-) můstek spojující dva nesousedící členy aromatického systému. Do skupiny ansamycidů patří tři velké podskupiny antibiotik s aromatickým jádrem naftalenového typu: rifamyciny, streptovariciny a tolypomyciny. Patří sem ještě další podskupiny antibiotik, jejichž aromatické jádro je benzenového typu, a jen některé z nich mají antibakteriální nebo antiprotozoální účinek, většina pak patří mezi látky s protinádorovým účinkem. Přehled hlavních zástupců rodiny ansamycinů podává tabulka 1.

Pro humánní terapii jsou nejdůležitější rifamyciny, které prvně popsal v roce 1959 Sensi se spolupracovníky. Produkčním kmenem je *Nocardia mediterranei*, produkující pět rifamycinů: A, B, C, D, E. Rifamycin B byl zprvu zvolen jako hlavní článek výzkumu, protože vyka-

zoval vysokou antibakteriální aktivitu, nízkou toxicitu a dobré fyzikálně chemické vlastnosti. Sám o sobě je bakteriálně neúčinný, ale snadno se konvertuje v rifamycin S, O a SV, které působí na grampozitivní bakterie už v nanogramových množstvích. Rifamycin B byl modifikován chemickou cestou v laboratořích firmy Dow-Lepetit a byla získána řada derivátů se zajímavým účinkem a rozšířeným spektrem.

Základní charakteristiky

Nehledě na některé starší klinicky vyzkoušené deriváty **rifampicin (rifampin)** jako derivát rifamycinu SV reprezentuje největší pokrok v chemické modifikaci základních rifamycinů. Má vysokou antibakteriální aktivitu, citlivé stafylokoky inhibuje například již při nanogramových koncentracích, mykobakteria při koncentraci kolem 0,5 mg/l a řadu gramnegativních bakterií při koncentracích 1–20,

Tab. 1

Přehled přirozeně se vyskytujících ansamycinových antibiotik

Antibiotikum nebo skupina antibiotik	Spektrum účinku	Produkční kmen
Rifamyciny	Antibakteriální – širší	Nocardia mediter- ranea
Streptovariciny	Antibakteriální – slabší účinek, značná toxicita	Streptomyces spectabilis
Tolypomyciny	Antibakteriální – silný účinek, instabilita	Streptomyces tolyporus
Geldanamycin	Antiprotozoální	Streptomyces hygroscopicus
Halomicin	Antibakteriální	Micromonospora halophytica
Naftomycin	Antibakteriální	Streptomyces collinus
Maytansin	Protinádorový (leukémie)	Maytenus ovatus
Colubrinol	Protinádorový (leukémie)	Colubrina texensis

mg/l. Vynikající účinek má rifampicin na kmeny *Chlamydia trachomatis*, které inhibuje při MIC do 0,25 mg/l. Z gram pozitivních působí na stafylokoky, streptokoky, pneumokoky již v množstvích od setin do jednoho mikrogramu na mililitr, podstatně méně citlivé jsou enterokoky, které potřebují MIC v rozmezí 1,0 až 16,0 mg/l. Z gram negativních koků jsou vysoce citlivé gonokoky a meningokoky, gram negativní tyčinky z čeledi *Enterobacteriaceae* jsou méně citlivé a rifampicin na ně působí většinou bakteriostaticky. Účinek rifampicinu na *Pseudomonas aeruginosa* je slabý, v praktické terapii většinou zanedbatelný. Naproti tomu rifampicin výborně účinkuje na *Legionella pneumophila*. Dobře citlivé jsou také brucely. Rifampicin inhibuje rickettsie při MIC v rozmezí 0,008–0,1 mg/l. In vitro byl prokázán též účinek na *Naegleria fowleri*.

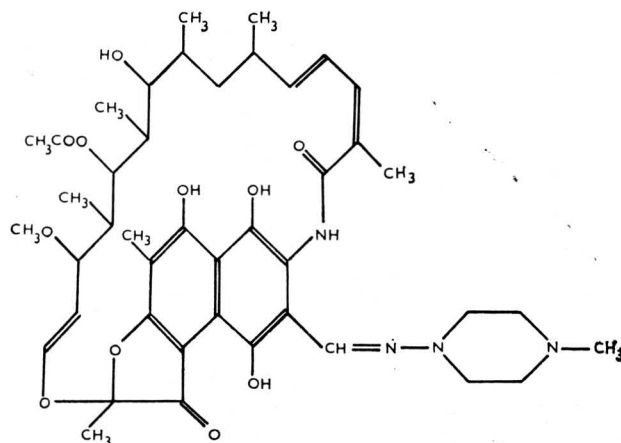
Důležitý je poznatek, že velké bakteriální populace různých bakteriálních druhů obsahují rifampicin – rezistentní mutanty, které se někdy mohou uplatnit při déle trvající terapii, případně při opakované léčbě rifampicinem v kratším časovém údobí. Je tedy reálné nebezpečí vzniku rezistence intra terapiam, případně při profylaktickém podávání, jak to bylo prokázáno například při preventivním podávání u mladých jedinců ohrožených meningokoky. Z uvedeného by měl být jednoznačně přijat tento závěr: **nepodáváme rifampicin nikdy samostatně**, ale vždy v kombinaci s dalším antibiotikem nebo chemoterapeutikem, a to přede-

vším proto, abychom zabránili uplatnění se rifampicin rezistentních variant.

Rifampicin působí in vitro synergicky v kombinaci s různými aminoglykosidy proti koliformním mikrobům, v kombinaci s polymyxinem B proti *Serratia marcescens*. U infekcí močového traktu se často osvědčila kombinace rifampicinu s trimethoprimem. Potencující účinek byl prokázán i při kombinaci s amfotericinem B proti kandidovým nebo kokcidiovým infekcím.

Rifampicin je velmi dobře absorbován po perorálním podání, prodělavá enterohepatální cyklus, vytváří terapeutické koncentrace v krevním séru a většině tělních tekutin a tkání. Syrupové formy se mnohem lépe vstřebávají ve srovnání s kapslovými. Sérový poločas je kolem tří hodin a vazba na bílkoviny odpovídá 65 až 80 procentům. Hlavní cestou eliminace je žlučový trakt. Vylučování ledvinami představuje vedlejší cestu. Byl prokázán průnik antibiotika do sputa v terapeutických koncentracích, rovněž nitrobuněčná intrace.

Rifampicin je hlavním lékem u tuberkulózy, kde je samozřejmě kombinován s dalšími antituberkulotiky. Samotný by neměl být aplikován, ale v kombinaci se osvědčil velmi dobře; například spolu s trimethoprimem účinkuje výborně v širokém spektru infekcí močového traktu. Samotný může být použit v iniciační fázi terapie legionelózy. Kompatibilní a dobře fungující může být kombinace rifampicinu s makrolidovými antibiotiky, případně linkosamidy.



RIFAMPIN
(RIFAMPICIN)

Obr. 1

Streptovariciny reprezentují velkou skupinu antibiotik. První zprávy o nich pocházejí z roku 1957. Ve srovnání s rifamyciny mají zřetelně slabší antibakteriální účinek a navíc také vyšší toxicitu. Některé streptovariciny mají inhibiční účinek na onkogenní RNK viry. Hlavním produkčním kmenem je *Streptomyces*

spectabilis, který produkuje osm antibiotik označovaných písmeny A—J.

Tolypomyciny byly izolovány z fermentační tekutiny kmene *Streptomyces tolyphorus* Shibata a spol. 1971 v laboratořích formy Take-da. Nejzajímavější je tolypomycin Y s vysokou aktivitou na grampozitivní bakterie, částečným účinkem i na gramnegativní. Pro nízkou chemickou stabilitu nebyl uveden do terapie.

Souhrn

Práce podává stručný přehled ansamycinových antibiotik, z nichž v humánní medicíně zaujímá významné místo rifampin a celá skupina rifamycinů. Ansamyciny jsou zajímavé tím, že některé mají antibakteriální účinek, ji-

né antiprotozoální, opět jiné zase protinádorový.

Literatura

1. Garrod, L. P. - Lambert, H. P. - O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. 5. ed. London, Churchill Livingstone 1981.
2. Hejzlar, M. - Hylmar, B. - Teplý, M.: Antibiotika. Praha, SNTL 1980.
3. Krčméry, V. - Vacek, V. - Modr, Z. - Výmola, F.: Rezistencia na antibiotika. Martin, Osveta 1981.
4. Kucers, A. - McK Bennett, N.: The use of Antibiotics. 3. ed. London, William Heinemann Medical Books Ltd. 1979.
5. Sammes, P.: Topics in Antibiotic Chemistry. London, John Wiley and Sons Inc. 1977.
6. Schönfeld, H.: Pharmacokinetics. Basel, Karger 1978.

Klíčová slova: Ansamyciny; Stručný přehled; Charakteristika.