

615.779.931

POLYENOVÁ ANTIBIOTIKA A JINÉ ANTIFUNGÁLNÍ PŘÍPRAVKY 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

Polyenová antibiotika představují velkou skupinu antibiotik produkovaných vesměs streptomycetami. Tato antibiotika, která vykazují specializovanou antifungální aktivitu, mají tetraenovou, pentaenovou, hexaenovou a heptaenovou strukturu. Jejich ultrafialové spektrum

je charakteristické pro celou skupinu. Jen malá část nalezla zatím klinické uplatnění vzhledem ke značné systémové toxicitě.

Saramycetin je produktem *Streptomyces saramyceticus* a má poměrně široké spektrum antifungálního účinku.

Ostatní protiplísňové preparáty patří mezi syntetická chemoterapeutika.

Tab. 1

Přehled polyenů a ostatních užívaných antifungálních přípravků

Preparáty	Způsob aplikace	Hlavní oblast použití in vivo
POLYENY		
Nystatin (fungicidin)	orální, lokální	kvasinková onemocnění
Pimaricin	lokální, orální, aerosolem	kvasinková onemocnění, některé dermatomykózy
Amfotericin B	orální, lokální, nitrožilní, intra- tekalní	systémové mykózy: kandidiáza, his- toplazmóza, kokcidiomykóza, asper- gilóza, aj.
Hamycin	orální	blastomykóza
Trichomycin	lokální, orální	trichomoniáza, mykózy zažívacího a urogen. traktu
SARAMYCETIN	subkutánní	blastomykóza, histoplazmóza
GRISEOFULVIN	orální	dermatomykózy
CHEMOTERAPEUTIKA		
Sulfonamidy	orální	parakokcidiomykóza, histoplazmó- za, aktinomykóza
Jodid draselný	orální	sporotrichóza
IMIDAZOLOVÉ DERIVÁTY		
Klotrimazol	orální	kandidóza, aspergilóza
Ekonazol	orální, i. v.	kandidóza, aspergilóza
Mikonazol	orální, i. v.	kryptokokóza, kokcidiomykóza, pa- rakokcidiomykóza
AROMATICKÉ DIAMIDINY		
5-fluorocytosin	orální, i. v. (nejčastěji v kombinaci s amfote- ricinem)	kandidóza, kryptokokóza, aspergi- lóza, chromomykóza, kladosporiáza

Základní charakteristiky polyenů

K základním charakteristikám patří:

1. Spektrum účinku zahrnuje téměř výhradně kvasinky a houby.

2. Molekula polyenů je charakterizována velkým makrolidovým kruhem, který obsahuje sérii konjugovaných dvojných vazeb (dvě až sedm), velký počet hydroxy-skupin uložených zpravidla na opačné straně molekuly vzhledem k hydrofobním dvojným vazbám a aminocukr mykosamin.

3. Podle počtu dvojných vazeb v molekule označujeme jednotlivé preparáty jako dieny, trieny (variotin), tetraeny (nystatin, pimarin), pentaeny (filipin), hexaeny (endomycin), heptaeny (amfotericin B, hamycin, trichomycin).

4. Polyeny jsou špatně rozpustné ve vodě a obvyklých organických rozpustidlech, zato dobře v polárních rozpustidlech jako pyridin, dimethylformamid, dimethylsulfoxid.

5. Po orální aplikaci se nevstřebávají vůbec nebo jen velmi málo a nepravidelně, systémová aplikace je omezená pro značnou toxicitu.

6. Hlavní způsob aplikace je topický, orální (účinek uvnitř zažívacího traktu) a ve formě aerosolu.

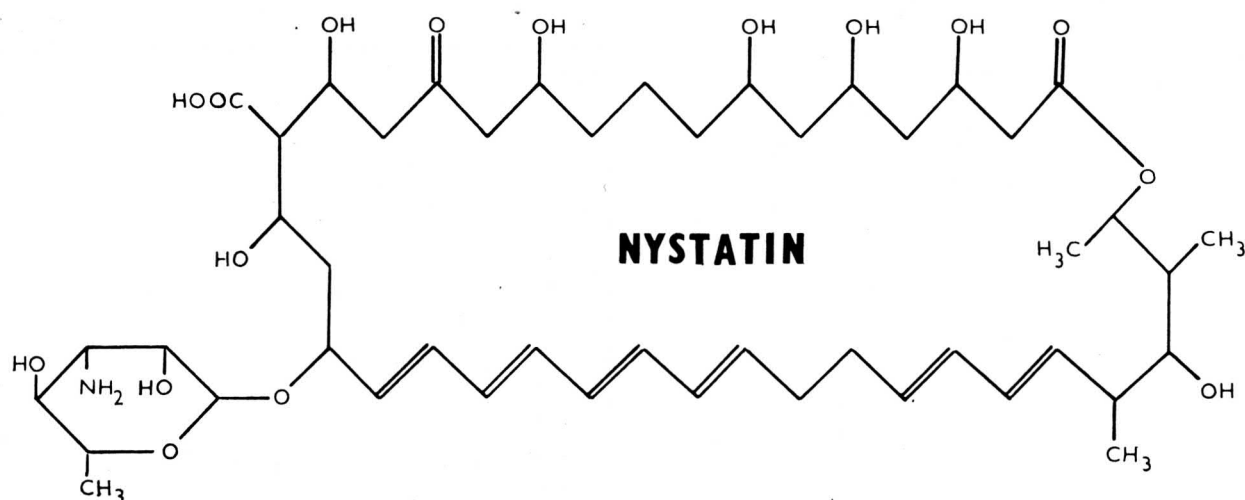
7. Mechanismus účinku spočívá v zásahu na úrovni cytoplasmatické membrány hub vazbou na sterolové substance (u bakterií buď vůbec nepřítomné, nebo obsažené v nepatrném kvantu) a změnou permeability a elektrického náboje membrány.

8. Toxický účinek se dá charakterizovat jako neurotoxicita, nefrotoxicita, myelotoxicita aj.

Stručný popis jednotlivých preparátů

Nystatin, původním názvem fungicidin, byl objeven již v roce 1951 Hazenovou a Brownovou jako produkt *Streptomyces noursei*. Bylo to první polyenové antibiotikum. Osvědčil se v terapii a prevenci alimentárních mykóz a u kvasinkových onemocnění kůže.

Amfotericin B byl získán z půdního vzorku poblíž řeky Orinoko jako heptaen s poměrně širokým spektrem účinku a s MIC většinou pod úrovní 0,5 mg/l. Je vhodný u systémových mykóz, kde aplikujeme zpravidla 0,8–1,5 mg/kg/den a dosahujeme sérových koncentrací kolem 0,5–3,5 mg/l a ještě po dvaceti hodinách je v séru kolem 0,35–1,5 mg/l, což svědčí pro velmi dlouhý sérový poločas. Nejčastěji je používán amfotericin ve formě sodné soli deoxycholátu, zatímco zkušenosti s methylesterem



byly sice velmi dobré, ale provázeny zvýšenou ototoxicitou a neurotoxicitou. V současné době je amfotericin aplikován u systémových mykóz ohrožujících život, například u histoplasmózy, kokcidiomykózy, severoamerické blastomykózy a kryptokokové meningitidy. Vedle nitrožilního podání je možné a často nutné vpravit 0,5 mg antibiotika intratekálně. Amfotericin byl často s úspěchem použit také u kvasinkové endokarditidy a plicní aspergilózy. Při aplikaci tohoto antibiotika jsou časté toxické příznaky: zvýšená teplota, nauzea i zvracení, tromboflebitida, anémie, hypokalemie, zvýšení krevního dusíku. Při delším podávání dochází k degenerativním změnám na ledvinových tubulech, proliferativním změnám glomerulů a ukládání vápníku v intersticiu. V řadě případů byl prokázán potencující účinek kombinace amfotericinu s 5-fluorocytosinem.

Tab. 2

Účinek amfotericinu B na různé mikroorganismy in vitro

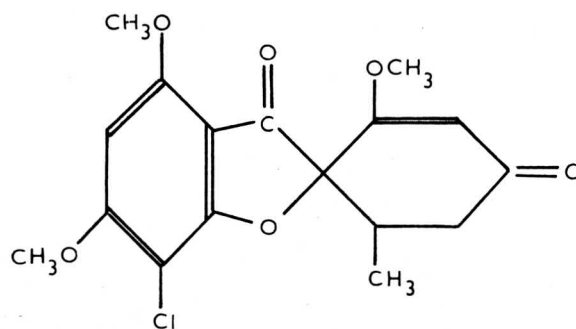
Mikroorganismus	Rozmezí účinných MIC v mg/l
<i>Candida albicans</i>	0,25— 4,0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,03— 0,5
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,05— 1,0
<i>Coccidioides immitis</i>	0,25— 0,5
<i>Sporotrichum schenckii</i>	0,05— 0,75
<i>Histoplasma capsulatum</i>	0,05— 1,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,1 — 1,0
<i>Microsporum canis</i>	5,0 —40,0

Hamycin je heptaen produkovaný *Streptomyces pimprina*, silně účinný na kvasinky. Toto indické antibiotikum mělo poněkud lepší vstřebávání ze střevního traktu, ale silnou nefrotoxicitu a relativně nízký antibakteriální účinek. U nás se nikdy nedostalo do používání.

Pimaricin je tetraen ze *Streptomyces natalensis* (proto někdy označovaný také jako na-

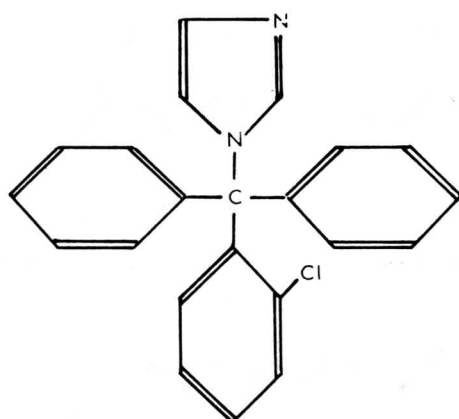
tamycin). Výborně se osvědčil u vaginální kandidózy a trichomoniázy, ve formě aerosolu u plicní aspergilózy a kandidózy. Na základě pečlivého laboratorního vyšetření je pimaricin použitelný také u některých dermatomykóz.

Griseofulvin je „staré“ antibiotikum popsané už v roce 1939 Oxfordem a Raistrickem jako produkt kmene *Penicillium griseofulvum*. Griseofulvin účinkuje především na dermatofyta. Perorálně aplikován, hromadí se především v keratinové vrstvě kůže a působí výborně u onemocnění nehtů a vlasů. Zpravidla se aplikuje v dávce $3 \times 0,5$ g denně, v mikronizované formě jsou dávky zhruba poloviční nebo i nižší. Podávání je dlouhodobé, nejkratší doba odpovídá 4 týdnům, průměrně se však podává 4 až 6 měsíců, někdy i 1–2 roky. Mezi velmi dobře citlivé patří *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. violaceum* a další. Dlouhodobá aplikace antibiotika je snášena vcelku dobře, ale někdy se objevují žaludeční nevolnost, bolesti hlavy nebo vyrážka. Narušení porfyrinového metabolismu a poškození jaterních funkcí jsou málo časté, ale nutno s nimi počítat při velmi dlouhém podávání.



GRISEOFULVIN

Klotrimazol je účinný preparát z dlouhé série zkoušených tritylimidazolových derivátů,



CLOTRIMAZOL

připravených v laboratořích firmy Bayer. Prvně byl zevrubně popsán Plempem a spol. (Otten, 1975) v roce 1969. Inhibuje všechny hlavní houby působící systémové infekce. Dobře se vstřebává ze zažívacího traktu. Z vedlejších příznaků se nejčastěji objevuje nauzea a zvracení. Preparát je nejčastěji užíván u dermatomykóz ve formě krému a u vaginální kandidózy ve formě vaginálních tablet.

Tab. 3

Antifungální účinek imidazolového derivátu klotrimazolu

Mikroorganismus	MIC v mg/l
Aspergillus spp.	0,2 — 1,0
Candida albicans	0,25 — 1,0
Coccidioides immitis	0,5 — 1,0
Cryptococcus neoformans	1,0 — 6,0
Epidermophyton spp.	0,1 — 0,8
Histoplasma capsulatum	0,5 — 1,0
Microsporum spp.	0,25 — 1,0
Madurella spp.	20,0 — 100,0
Paracoccidioides brasiliensis	0,25 — 1,0
Sporotrichum schenckii	0,1 — 1,0

Mikonazol je imidazolový derivát připravený v laboratořích firmy Janssen Pharmaceutica v Belgii. Má také široké antifungální spektrum a mimoto účinkuje dobře na gram pozitivní bakterie. Oproti klotrimazolu je podáván pouze parenterálně nebo topicky, orálně v případě potřeby účinku na afekce zažívacího traktu (efektivně se nevstřebává). Jeho toxicita je velmi nízká. Nitrožilní podání 0,5 g vede k sérovým hladinám kolem 5–8,0 mg/l. Velmi dobré zkušenosti byly získány při terapii kokcidimykózy, hluboké kandidózy, aspergilózy a kryptomykózy.

Tab. 4

Antifungální účinek imidazolového derivátu mikonazolu

Mikroorganismus	MIC v mg/l
Aspergillus flavus	0,5 — 4,0
Aspergillus fumigatus	2,0 — 8,0
Aspergillus niger	0,5 — 8,0
Blastomyces dermatitidis	0,05 — 0,5
Candida albicans	0,5 — 8,0
Cladosporium spp.	1,0 — 8,0
Coccidioides immitis	0,5 — 2,0
Cryptococcus neoformans	0,5 — 2,0
Fusarium spp.	2,0 — 33,0
Phialophora spp.	0,5 — 4,0
Mucor spp.	8,0 — 64,0
Sporotrichum schenckii	2,0 — 12,0

Ekonazol je strukturálně blízký derivát mikonazolu a málo se od něho liší svými vlastnostmi. Také spektrum jeho účinnosti odpovídá zhruba mikonazolu. Ve formě nitrátu je užíván pro lokální aplikaci, ve formě báze pro systémové podání. Většina zkušeností se opírá o výsledky léčby při topické aplikaci, hlavně u vaginální kandidózy, dermatofytových infekcí kůže, vlasů a nehtů. Řada studií přinesla dobré výsledky, ale jejich srovnatelnost s výsledky léčby jinými preparáty je obtížná.

Ketokonazol je novější imidazolový derivát účinný proti široké škále dermatofytů, kvasinek a plísní. Působí také u systémových mykóz. Na rozdíl od jiných imidazolů je velmi dobře vstřebatelný per os. Dávka 200 mg per os u zdravých dospělých lidí vede za 1–2 hodiny po podání k sérové koncentraci 3,0 až 4,5 µg/ml. Vyšší a pravidelnější hladiny ketokonazolu jsou dosahovány po podání s jídlem. Ketokonazol byl prokázán v terapeutických množstvích v moči, slinách, v sekretu mazových žlázek; také v likvoru — avšak s individuální variabilitou. Studiemi s izotopicky značenou látkou bylo prokázáno, že ketokonazol se vyloučí stolicí asi v 57 %, močí ve 13 %. Přitom dochází k silné metabolizaci, takže jen asi jedna až tři pětiny z celkového množství vyloučeného stolicí je v nezměněné formě. U moči je to 1/6 až 1/3. Sérový poločas je 6,5–9,5 hodin, stoupá s dávkou. Vazba na bílkoviny 92 až 98 %. Z vedlejších účinků se projevují občas nevolnost, svědění pokožky a bolesti hlavy. Může být i průjem, bolesti svalů či kloubů, nespavost. Indikační oblastí jsou kožní a slizniční mykózy způsobené kvasinkami, plísněmi, dermatofyty, mykózy nehtů, orgánové a systémové mykózy. Kontraindikace: nepodávat v těhotenství. Při poruchách jaterních funkcí je třeba týdně kontrolovat transaminázy a alkalickou fosfatázu. Dávkování u dospělých odpovídá 1krát denně 200 mg ketokonazolu per os, u dětí 1/4–1/2 tablety 1krát denně. V ČSSR je re-

gistrován Nizoral Janssen. Ketokonazol patří k nejslibnějším antifungálním preparátům se systémovou působností.

5 — fluorocytosin je v podstatě antimetabolitem pyrimidinové báze cytosinu. Účinkuje především na *Cryptococcus neoformans* a *Candida albicans*. Látka je inkorporována do DNK, z čehož rezultuje tvorba abnormálních proteinů. Je třeba zdůraznit, že vůči fluorocytosinu vzniká relativně snadno rezistence. Proto je vhodné kombinovat jej s amfotericinem B, případně s imidazolovými preparáty.

Souhrn

Je podán soudobý přehled a charakteristiky antifungálních polyenových antibiotik, z nichž u nás dominují tetraeny fungicidin a pimaricin, pro celkovou aplikaci pak heptaen amfotericin B. Griseofulvin má svou doménu ve specifické terapii některých dermatomykóz. U systémových mykóz se zčásti ještě uplatňují některé sulfonamidy a hlavně řada imidazolových chemopreparátů, z nichž vyniká především ketokonazol. Další chemoterapeutikum 5-fluorocytosin je zpravidla aplikováno v kombinaci s amfotericinem B či jiným preparátem.

Literatura

1. Černomordik, A. B.: Racionalnoje primeněnie antibiotikov. Kijev, Zdorovyje 1966.
2. Garrod, L. P. - O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. 3. vyd. Edinburgh, E. S. Livingstone Ltd. 1971.
3. Hejzlar, M. - Hylmar, B. - Teplý, M.: Antibiotika a jejich použití v potravinářství a zemědělství. 1. vyd. Praha, SNTL 1980.
4. Helwig, H.: Antibiotika-Chemotherapeutika. 2. vyd. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1976.
5. Korzybski, T. - Kowszyk-Gindifer, Z. - Kurylowicz, W.: Antibiotics. Vol. I-III. 7. vyd. Washington D. C. 1978.
6. Modr, Z. - Heřmanský, M. - Vlček, V.: Antibiotika a jejich léčivé formy. 2. vyd. Praha, SZN 1969.
7. Otten, H. - Plempel, G. - Siegenthaler, M.: Antibiotika-Fibel. 4. vyd. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1975.
8. Reiner, R.: Antibiotika und ausgewählte Chemotherapeutika. 2. vyd. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1974.
9. Schönfeld, H.: International Symposium on Vaginal Mycoses. Chemotherapy, 28, 1982, s. 1—109.
10. The 12th International Congress of Chemotherapy. Florence 1981.
11. The 12th International Congress of Chemotherapy. Vienna 1983.

Klíčová slova: Polyenová antibiotika; Přehled; Základní charakteristika.