

SOUHRNNÝ ČLÁNEK

Perspektivy antimikrobiální léčby v blízké a vzdálenější budoucnosti

Kolář M.¹, Jedličková A.²

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, VFN Praha

²Ústav klinické biochemie a diagnostických laboratoří, Klinická mikrobiologie a antibiotické centrum, VFN Praha

Souhrn

Podstatným problémem antimikrobiální terapie je vývoj získané rezistence původců ve všech kategoriích mikroorganismů. Odpovědí je hledání nových antimikrobiálních léků (antibiotik) v užívaných skupinách i vývoj skupin nových. Důležitou inspirací pro jejich vyhledávání je široce koncipovaný základní výzkum rostlin, především z tropických lesů, naděje vzbuzuje i výzkum humánních antimikrobiálních působků. Zrychlující se rozvoj rezistence však zkracuje využitelnost nově nasazovaných preparátů, a proto vyžaduje i hledání alternativních cest. Jako perspektivní se jeví např. výzkum využití bakteriofágů, objevují se postupy využívající extrakorporální metody eliminace k odstraňování mikrobů atd. V blízké budoucnosti (v horizontu 10–20 let) bude zřejmě ústředním problémem multirezistence gramnegativních kmenů, pro které v současnosti chybí alternativy v podobě nových či v pokročilém výzkumu se nacházejících antimikrobiálních léků; větším problémem než dnes bude zřejmě i rezistence mykotických původců. Přesto lze odhadovat, že tato blízká budoucnost bude patřit nejspíše novým skupinám antibiotik, jejichž vývoj zdaleka není uzavřen. Za jejím horizontem bude pravděpodobně i místo pro větší uplatnění některých, v současnosti ještě experimentálních metod.

Klíčová slova: antibiotika – mikrobiální rezistence

Abstract

Prospectives of antimicrobial therapy in the near and far future

At present the most important problem of antimicrobial therapy is acquired resistance in every category of micro-organisms. The solution to this problem lies in research of new antimicrobial therapeutics (antibiotics) in the groups of drugs used for a long time and research into new groups. An important inspiration for this undertaking comes from basic research of plants mainly from tropical forests and human antimicrobial agents (cathelicidines, defensins). However, this approach does not suffice due to the rapid development of resistance of the micro-organisms and therefore the shortening lifespan of new antibiotics. Other options are considered e.g. bacteriophage therapy, the use of extracorporeal elimination for the killing of the microbes and others. Many of these methods were successfully implemented in experiments. In the near future (10–20 years ahead) we expect multiresistance of gram-negative bacterial strains to be the main problem, as we do not possess new antibiotics for clinical use and/or advanced research. Fungal infections may become a greater problem than nowadays. Nevertheless, we predict that antibiotic therapy will remain the most important therapeutic method in the treatment of infectious diseases. Alternative therapeutic approaches may play a more significant role in the treatment in the more distant future.

Key words: new antibiotics – microbial resistance

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 2, s. 103–112.

1 Současné hlavní problémy antimikrobiální léčby

Ústředním problémem antimikrobiální léčby, zahrnujícím i mnohé další aspekty (kontinuálně se měnící využitelnost stávajících léků, tlak na vývoj nových léků a lékových skupin, obtížnost jejich uvádění do praxe), se stala rezistence mikrobů, mykotických původců a do jisté míry i parazitů a virů.

1. 1 Spektrum hlavních rezistentních původců a jejich základní charakteristika

Mezi problémovými kmeny mikrobů hrají v současnosti významnou roli především některé rody jak z oblasti grampozitivních, tak gramnegativních bakterií. Mezi koky je třeba jmenovat především rod *Enterococcus* prezentovaný druhy *Enterococcus faecalis*

a *Enterococcus faecium*, ze streptokoků pak *Streptococcus pneumoniae* v jeho rezistentní variantě.

Z rodu *Staphylococcus* je třeba jmenovat na prvním místě obávaný patogen MRSA – methicillin rezistentní *S. aureus* – a dále podmíněně patogenní druhy *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* a další.

Další skupinu tvoří gramnegativní tyčky různých rodů, které obvykle nesou geny kódující mechanismy pro blokování betalaktamových antibiotik, ale i geny kódující rezistence proti jiným skupinám. Tyto skupiny genů kódujících multirezistenci jsou často plazmidové povahy, a tedy přenosné mezi příbuznými i méně příbuznými kmeny.

Mezi těmito gramnegativními původci se nachází řada druhů s rozdílnou patogenitou. Vedle poměrně

častých původců těžkých infekcí, jako jsou např. bakterie z rodů *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* a *Pseudomonas* [1], u imunokompetentních pacientů nacházíme kmeny nadané – jak rodově, tak i na základě plazmidové rezistence – velkou odolností vůči antimikrobiálním lékům i dezinfekčním prostředkům, jejichž patogenní potenciál je sice výrazně nižší, nicméně představují významné ohrožení u imunokompromitovaných pacientů. Těmito původci jsou např. *Burkholderia cepacia* [2] či *Stenotrophomonas maltophilia* [3].

Mezi mykotickými původci z hlediska získané rezistence hraje vedoucí úlohu nejrozšířenější rod *Candida*. Vedle vzácněji se vyskytujících druhů primárně rezistentních k nejčastěji používaným antymykotikům (zvláště flukonazolu, ale i itraconazolu), jako jsou *Candida krusei* a *Candida glabrata*, nacházíme i u dalších selektivně vytvořenou rezistenci [4]. Dalším problémem jsou podmíněně patogenní druhy z rodů *Aspergillus* [5], primárně vybavené menší citlivostí vůči antymykotikům, a konečně málo patogenní, ale u agresivně léčených onkologických pacientů a u pacientů vyžadujících dlouhodobou imunosupresi (pacienti s transplantacemi orgánů, kostní dřeně) stále častěji nacházení původci z řádu *Mucorales*, obvykle rezistentní proti většině antymykotik [6, 7].

Až na výjimky se se všemi těmito bakteriálními a mykotickými původci setkáváme v našich podmínkách v nemocničním prostředí, především na pracovištích intenzivní a resuscitační péče, která jsou predisponována k širokému používání antimikrobiálních léků a dezinfekcí, což těmto mikroorganismům vybaveným rezistencí dává selektivní výhodu oproti citlivým kmenům.

Soustředíme-li se na rozsah rezistence vůči antimikrobiálním lékům a závažnost, kterou představuje, lze říci, že největším rozsahem v současnosti disponují kmeny enterokoků: zvláště druh *Enterococcus faecium*, který je příležitostným patogenem u imunokompromitovaných pacientů, ale především potenciálním donorem své rezistence příbuznému druhu *E. faecalis*, jehož patogenita je výrazně větší. Jsou registrovány kmeny s kompletní rezistencí vůči všem skupinám antimikrobiálních léků a zachovanou citlivostí jen vůči novým lékům, jako jsou streptograminy a oxazolidinony (linezolid), ale i proti nim se již objevují rezistence [8].

U kmenů stafylokoků nacházíme takto rozsáhlou rezistenci u druhů *S. epidermidis* a *S. haemolyticus*, které jsou podmíněnými patogeny. U patogenního druhu *S. aureus* je stále častější jeho obávaná varianta MRSA, která zakládá rezistenci vůči všem betalaktamovým antibiotikům i linkosamidům. Vzácně se objevuje i rezistence proti glykopeptidům, zatím ne současně proti vankomycinu i teikoplaninu, ale vzhledem k incidenci rezistence u druhů příbuzných lze tento vývoj předpokládat. Citlivost zůstává dobře zachována u nových antibiotik, především na linezolid [9].

Mezi kmeny gramnegativních bakterií je situace

ještě dramatičtější. I v našich podmínkách se setkáváme s velmi širokou rezistencí především u klebsiely, pseudomonád a acinetobakterů. Jsou zachyceny kmeny se zachovanou citlivostí pouze k antibiotikům ze skupiny peptidů, jejichž schopnost léčit systémové infekce je však – vzhledem k nepříznivým farmakokinetickým vlastnostem i toxicitě – nejistá [10, 11].

U kandid se výrazně rozvíjí rezistence k azolovým antymykotikům, především široce užívanému flukonazolu. Přislíbem je však dobrá citlivost nových azolů, zvláště vorikonazolu, nově zaváděného posakonazolu a echinokandinů, z nichž je pro systémové použití k dispozici caspofungin. Rovněž dostatečnou citlivost, i když ne úplně u všech kmenů, si většinou uchovává amfotericin B [12].

Jestliže dosud byla věnována pozornost mikrobům v nemocničním prostředí, je třeba připomenout, že ve světě jsou celé rozsáhlé oblasti (a stále se rozšiřují), kde rezistentní kmeny pronikly až do komunity, tedy populace mimo nemocniční prostředí, a stávají se tak původci běžných, dosud neproblematicky léčených infekcí.

Pro intenzivní péči tento fakt znamená, že u pacientů v těchto geografických oblastech, kteří přicházejí z mimonemocničního prostředí, je třeba změnit základní rozvahu pro zahájení akutní empirické terapie, která může být výrazně problematičtější než dříve. Hlavní riziko v současnosti představuje rozšiřování MRSA a dále penicilin rezistentních kmenů *Streptococcus pneumoniae*, které kódují rezistenci prakticky vůči všem betalaktamovým antibiotikům a zůstává zachována jen citlivost na chinolony 4. generace a glykopeptidy [13]. Pro ne zřídka se vyskytující pneumokokovou meningitidu je významná i rezistence těchto kmenů vůči chloramfenikolu. Tyto kmeny jsou schopné působit – jako ostatní pneumokoky – někdy extrémně závažné pneumonie, meningitidy (jak bylo uvedeno výše), primární peritonitidy a vzácně, ale téměř 100% smrtící primární sepsy.

S komunitními MRSA se můžeme setkat na americkém kontinentě, zvláště v USA a Kanadě, pronikají však i do Střední a Jižní Ameriky, objevují se i v jihovýchodní Asii a západní Evropě [14]. U nás se zatím v komunitě neobjevují. Naproti tomu rezistentní kmeny druhu *Streptococcus pneumoniae* jsou u nás registrovány asi s 6% incidencí, ale téměř bez výjimky pouze jako kmeny kolonizující. Nicméně nebezpečná onemocnění jimi vyvolaná se vyskytují i v naší těsné blízkosti – v Maďarsku a na Slovensku, dále pak typicky v jižní Evropě (Španělsko, Portugalsko, Francie, Itálie), výjimečné však nejsou ani v dalších zemích západní Evropy [15].

Vysoce rezistentní gramnegativní bakterie v komunitě se nacházejí především na severoamerickém kontinentu [16], výrazně narůstá i rezistence běžných komenzálů střevní sliznice, jako je *Escherichia coli* [17].

Komunitními kmeny nebo spíše kmeny rozšířenými jak v mimonemocničním, tak nemocničním prostředí a z hlediska antymykotické terapie problematickými původci, jsou rody mykotických původců z okru-

hu aspergilů a mukorů. Obě tyto skupiny mají primárně značně nepříznivou charakteristiku citlivosti vůči antimykotikům (viz výše). Jistým příslibem (spíše pro léčbu aspergillos) jsou nové azoly (vorikonazol a posakonazol) a echinokandiny. Význam těchto původců je dán zvyšujícím se počtem těžce imunosuprimovaných pacientů, a to jak v nemocničním prostředí, tak i mimo ně. Problematika parazita *Plasmodium falciparum* a tropické maligní malárie je reprezentována v současné době narůstající rezistencí vůči meflochinu a v některých oblastech světa (jihovýchodní Asie, tropická Afrika) i chininu [18]. Příslibem jsou však preparáty odvozené od rostliny rodu *Artemisia* [19], které po zavedení do klinické praxe (samotná rostlina je v tradiční čínské medicíně používána odedávna) zatím jeví velmi dobrou odolnost proti mechanismům rezistence a jsou k dispozici i v intravenózní formě (např. preparát Artesunate) [20].

Z virů, působících onemocnění, která si častěji mohou vyžádat léčbu na pracovištích intenzivní péče a zároveň vytvářejí rezistenci proti antivirotikům, je třeba jmenovat především původce onemocnění AIDS, retroviry HIV 1 a 2. Rozbor problematiky antivirotické rezistence a antivirové léčby HIV infekce by výrazně přesáhl určení tohoto přehledu a v řešení kritických komplikací tohoto onemocnění, vyžadujících léčbu na pracovištích intenzivní péče, má základní antivirová terapie spíše rámcový než ústřední význam.

2 Nové antimikrobiální léky a přístupy

2.1 Antimikrobiální léky

V souvislosti s narůstající rezistencí mikrobů je sice stále hlasitější volání po zkoumání jiných možností léčby infekce než léky zasahujícími do reprodukce, růstu a metabolismu mikrobů, tedy v širším slova smyslu antibiotik, ale tato léková skupina stále zůstává jednou z nejvýznamnějších zbraní, kterými moderní medicína disponuje. Léčba antibiotiky je také jedním z velmi mála postupů postihujících přímo základní etiologický faktor onemocnění. Zřejmě nelze v dohledné budoucnosti očekávat, že by jejich role byla nahrazena jinými léčebnými postupy. Ty však budou možná hrát důležitou doplňující roli.

Jaká je tedy v současnosti situace v oblasti vývoje antimikrobiálních léků?

Jsou zde:

1. nové preparáty z používaných skupin,
2. modifikace v užití známých a používaných léků,
3. objevují se (zatím spíše v základním výzkumu) zcela nové skupiny léků.

2.1.1 Nové preparáty v užívaných lékových skupinách

2.1.1.1 Betalaktamy

Mezi peniciliny se nerýsují žádné zásadně nové léky, které by znamenaly z hlediska terapie či odolnosti proti rezistenci zásadní pokrok. Výzkum se soustřeďuje na ověření nových (či dávno zapomenutých) kombinací s jinými skupinami antimikrobiálních léků

a kombinacemi s novými blokátory betalaktamáz. Slibné jsou nové typy těchto blokátorů. Azetidin 2 jeví vysokou odolnost proti betalaktamázám a hledají se pro něj vhodné látky do kombinace [21]. Dále je intenzivně zkoumána struktura tzv. spirocyklopropyl-laktamů, které vykazují velmi vysokou odolnost vůči širokospektrým betalaktamázám. Dva dosud připravené preparáty – Penam 24 a Penam 27 – byly kombinovány s piperacilinem a jeví vyšší odolnost vůči betalaktamázám než používaná kombinace piperacilinu s tazobaktamem [22].

Mezi cefalosporiny je novinkou zaváděný ceftobiprol, jako první zástupce nové třídy cefalosporinů, s účinkem i na MRSA. Na klinické zhodnocení však teprve čeká.

Další cestou ve vývoji této skupiny je ověřování dříve zřídka užívaných, či dokonce neznámých kombinací. Cefpirom s glykopeptidy může zajistit dostatečný antimikrobiální efekt i u kmenů stafylokoků a enterokoků zcela rezistentních na oba preparáty zvlášť, ale účinek kombinace, která tak může mít potenciační charakter, je nutno ověřit vždy *in vitro* testem [23]. Jako vysoce účinná, s minimálně synergickým efektem se jeví kombinace ceftazidimu s polymyxinem E (kolistinem) proti rezistentním (vůči ceftazidimu) kmenům pseudomonád [24].

U karbapenemů, skupiny, která před desetiletím nabízela téměř vše řešící a vše léčící preparáty, vede znehodnocování imipenemu i meropenemu rezistencí k urychlenému vývoji nových látek. V předklinickém výzkumu (v I. fázi klinického zkoušení) jsou dvě látky nabízející minimálně stejně široké spektrum jako předešlé. Jistou neznámou bude jejich odolnost proti rezistenci, zvláště u kmenů pseudomonád. Těmito novými karbapenemy jsou biapenem [25] a doripenem [26].

Ještě vzdálenější klinickému použití je látka zatím označená jen číselným kódem: Ro 490-8463 (CS-023), která *in vitro* jeví účinek i proti MRSA.

2.1.2 Glykopeptidy

Tato skupina dosud představující základní výzbroj pro léčbu rezistentních gram pozitivních koků je rovněž stále více ohrožována nastupující rezistencí, zvláště u enterokoků. Reakcí je vývoj nových léčebných přípravků, z nichž na hranici klinického užití jsou oritavancin [44], telavancin [27] a dalbavancin, které by měly zajistit dobrý účinek i na ty kmeny enterokoků a stafylokoků vykazující rezistenci k vankomycinu a teikoplaninu.

2.1.3 Oxazolidinony

V současnosti jsou představovány především linezolidem, jako záložním preparátem pro léčbu vysoce rezistentních gram pozitivních koků (pneumokoků, stafylokoků i enterokoků). Je pravděpodobné, že tato skupina bude rozšířena o další lék eperezolid, jehož antimikrobiální spektrum by mělo být podobné linezolidu.

2.1.4 Chinolony

U chinolonů jsme po zavedení preparátů 4. generace do klinické praxe svědky jakési stagnace. Zajímavou je proto i informace rumunských vědců

o renesanci dobře známých, široce užívaných a rezistencí znehodnocovaných chinolonů III. generace: z ofloxacinu a norfloxacinu byl vytvořen komplex s kadmíem a rtuť a tento téměř alchymistický komplex jim propůjčuje při testování *in vitro* výjimečnou aktivitu proti MRSA i vysoce odolným kmenům *Pseudomonas aeruginosa* [28]. Jaká může být klinická použitelnost přípravku obsahujícího těžké kovy, není však zatím jasné.

2. 1. 1. 5 Makrolidy

V této skupině nelze jmenovat nové slibné léčebné přípravky, ale probíhá intenzivní výzkum tzv. tylosinové molekuly, která modifikovaným strukturám této skupiny propůjčuje výjimečnou odolnost především proti kmenům stafylokoků [29].

2. 1. 1. 6 Ketolidy

Blízce příbuzným makrolidů je nová, dlouho v literatuře zmiňovaná a kliniky stále očekávaná skupina ketolidů. V současnosti míří do klinické praxe první léčebný přípravek z této skupiny – telithromycin. Je určený zatím jen k perorálnímu použití, ale vývoj parenterální formy již probíhá. Měl by být lékem, který by se svým antimikrobiálním spektrem řadil po bok streptograminů a linezolidu v léčbě vysoce rezistentních gram pozitivních kmenů, nicméně zatím se zdá, že najde uplatnění spíše jen v léčbě méně závažných respiračních infekcí, kde bude především využito jeho účinku na rezistentní kmeny pneumokoků [30, 31, 32].

2. 1. 1. 7 Peptidy

Málem zapomenutá skupina velmi toxických a do orgánů a tkání téměř neprostupujících léků začíná díky své jedinečné odolnosti vůči mechanismům rezistence gramnegativních tyčků velkou renesancí. Kolistin (polymyxin E) po lokálním a inhalačním použití je nyní používán i v intravenózním podání jako *ultimum refugium* terapie polyrezistentních kmenů, především pseudomonád, klebsií a acinetobakterů [33]. Byla zmíněna jeho kombinace s ceftazidimem, která má synergický a možná potenciační účinek.

Vedle polymyxinu E se vrací do klinického použití i intravenózní forma ještě toxičtějšího polymyxinu B [34]. Užívání a uplatnění této skupiny je nyní přes rizika, které představuje jejich toxicita a nejistý klinický účinek u orgánových infekcí, někdy poslední nadějí pro pacienty napadené multirezistentními kmeny. Tato situace bude zřejmě trvat tak dlouho, dokud nebudou uvedeny nové léky, či dokud nedojde přece jen (po 50 letech používání?) k vytvoření rezistence na tuto skupinu antibiotik.

V poslední době se v této souvislosti objevilo několik prací o vzniku rezistence vůči polymyxinu E u několika kmenů rodu *Enterobacter* [35]. Zatím nelze určit, zda jsme svědky počátku konce této malé éry peptidových antibiotik, ale musíme to považovat za spíše pravděpodobné.

2. 1. 2 Nové způsoby podávání antimikrobiálních léků

Jistou novinkou (či spíše znovuobjevením dávno známého v nových souvislostech) je inhalační použi-

tí některých léků, především u pacientů s otevřenými dolními dýchacími cestami při umělé plicní ventilaci. Léky jsou podány v obvyklé denní dávce rozdělené do častějších dílčích dávek podávaných pomocí inhalátorů (nebulizátorů). Užívány jsou především peptidy (polymyxin E) jako profylaxe při kolonizaci, ale je možná i léčba lehčích infekcí (do úrovně bronchitidy) způsobených vysoce rezistentními kmeny zvláště klebsií, pseudomonád a acinetobakterů [36]. Ve stejné indikaci je možno použít tobramycin [37]. Podobně je používán pentamidin u pacientů těžce imunosuprimovaných proti mykotickému původci *Pneumocystis jirovecii* (carinii). Dalším z těchto léčebných přípravků je amfotericin B používaný proti širokému spektru mykotických původců. Výzkum v této oblasti po povzbudivých klinických výsledcích pokračuje. Je možné, že bude ověřena bezpečnost a účinnost i u řady dalších antibiotik, pravděpodobně s výjimkou betalaktamů, u nichž byla již dávno prokázána nevhodnost lokálního použití spojeného s vysokou alergizací [38]. Důležitými poznatky staršího data, které se teprve v současnosti plně uplatňují, byla zjištění o rozdílném chování bakterií vystavených účinkům různých skupin antibiotik. To vedlo ke změně v dosud jednotné taktice dávkování, jejímž hlavním smyslem dosud bylo udržení hladiny v plazmě nad hranicí minimální inhibiční koncentrace (MIC). Tyto poznatky vedly k rozdělení antibiotik na skupinu léků se závislostí účinku na dosažené špičkové koncentraci (concentration dependent), u nichž je k maximálnímu efektu důležité dosažení špičkové hladiny, která může následně poklesnout před dalším podáním i pod hodnoty MIC, a její baktericidní či bakteriostatický efekt přesto trvá, a na skupinu, kde je naopak rozhodující co nejdelší udržení dostatečné hladiny antibiotika (time dependent). Typickým představitelem první skupiny jsou aminoglykozidy, kde tento objev vedl ke změně dávkovacího schématu na podání celé denní dávky 1krát za 24 hodin místo několika dávek dílčích. Dalším efektem tohoto dávkování je i nižší frekvence toxických vedlejších účinků, které jsou vázány spíše na délku expozice vysokou (toxickou) hladinou než na její absolutní výši [39]. Představiteli druhé skupiny jsou typicky všechny betalaktamy a glykopeptidy, u nichž se objevují doporučení ke kontinuálnímu podávání (kontinuální infuzí) s pozorovaným lepším léčebným efektem, a to zvláště u kmenů, kde hodnota MIC je vyšší. Totéž platí podle posledních pozorování i pro peptidová antibiotika při intravenózním užití [40].

U dalších skupin antimikrobiálních léků takto vyjádřená souvislost mezi účinkem a dosahovanou hladinou nebyla pozorována.

2. 2 Nové skupiny antimikrobiálních léků

2. 2. 1 Glycylcykliny

Skupina tetracyklinů – kdysi jeden z pilířů antimikrobiální terapie – prošla velmi hlubokým znehodnocením vznikem rezistencí. Nyní se vrací v podobě příbuzných glycylcyklinů, které jsou deriváty tetracykli-

nové molekuly [41]. Na hranici klinického použití jsou látky tigecyklin a AM-cyclin s velmi dobrým účinkem na grampozitivní rezistentní koky, enterokoky, stafylokoky i pneumokoky, spektrum ale zahrnuje i některé gramnegativní kmeny a anaeroby [42]. K dispozici budou zřejmě v intravenózní formě, a tím použitelné i pro kritické stavy působené těmito původci. Je vyzkoušena synergická kombinace s aminoglykozidy [43].

2. 2. 2 Cyklické lipopeptidy

Ke klinickému použití mají pravděpodobně z nových látek nejbližší. Jak naznačuje již jejich název, jedná se o skupinu do jisté míry podobnou nejen svoji chemickou strukturou, ale i antimikrobiálním účinkem a farmakokinetickými vlastnostmi glykopeptidům. Jejich antimikrobiální účinek spočívá v blokování tvorby kyseliny teichoové a některých transportních mechanismů v membráně grampozitivních bakterií [44]. Antimikrobiální spektrum zahrnuje i rezistentní kmeny stafylokoků a enterokoků [45]. Je dokonce klinicky vyzkoušena i jejich kombinace s aminoglykozidy [46]. Z preparátů je ve stadiu pokročilého klinického zkoušení daptomycin, jehož účinnost byla prokázána u infekcí kožních a infekcí měkkých tkání [47].

2. 2. 3 Furanony

Furanony jsou zcela nová skupina látek – deriváty mukohalogenové kyseliny [48], které nevedou k zástavě růstu či metabolismu bakterií, ale zbavují je schopností invaze blokadou tzv. quorum sensing fenoménu. Bakterie ke své invazi potřebují dosáhnout jistého kvanta a denzity (koncentrace) a pak se pomocí kontaktních působků aktivuje celá kolonie. Přirozeným faktorem umožňujícím tento proces je např. N-acylhomoserine lacton (AHL). Furanony jsou svým ovlivněním tvorby příslušných bakteriálních enzymů částečně agonisty a částečně antagonisty tohoto procesu. Některé jsou zřejmě čistými antagonisty. Zatím byl jejich antimikrobiální účinek vyzkoušen na zvířecích modelech pseudomonádové pneumonie [49, 50]. Bakterie z rodu *Pseudomonas* zůstávají po jejich použití jen jako součást kolonizace a nejsou schopny invaze. Kolem účinků, dávkování a eventuální toxicity je však mnoho nejasného, a tak se zatím nejslibněji jeví jejich užití jako mikrofilmu na materiálech zaváděných do lidského organismu, kde zabraňují vzniku a následné aktivaci biofilmů bakterií [51]. Mají tak velmi významný protikolonizační účinek, který prodlužuje životnost těchto materiálů v organismu. Účinky byly zatím testovány na *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *S. aureus* [52].

Slibný se jeví i cytotoxický účinek furanonů na některé klonové nádorových buněk, který by snad mohl vést k jejich užití i jako cytostatik [53]. Zatím však nebyly s touto skupinou látek prováděny klinické zkoušky.

2. 2. 4 Pyrazolové deriváty

Jedná se o skupinu látek, které mají podobný efekt na bakterie jako skupina chinolonů – jsou blokátory DNA gyrázy a topoizomerázy IV, čímž na určitém

stupni blokují dotvoření funkční struktury bakteriální DNA [54]. To vede k zániku bakterií v časném stadiu jejich životního cyklu a tedy mohutnému baktericidnímu účinku tak, jak jej nacházíme v *in vitro* podmínkách u chinolonů. Účinek se uplatňuje u širokého spektra bakterií jak gramnegativních, tak i grampozitivních a zahrnuje i skupinu rezistentních kmenů stafylokoků a enterokoků, na něž mají chinolony jen malý nebo žádný vliv [55]. Výzkum této skupiny však zatím nepřekročil stádium laboratorních experimentů.

2. 2. 5 Antimikrobiální látky humánního původu

2. 2. 5. 1 Cystatiny

Cystatiny jsme zvyklí spojovat s oblastí laboratorního vyšetřování jako markery renální funkce, které by mohly určovat jejich funkční zdatnost přesněji než dosud standardní metoda sledující vylučování kreatininu. Jedná se však o látky, jejichž biologický význam zatím není dostatečně prozkoumán, a je proto předmětem značného zájmu. Překvapením byl antimikrobiální efekt cystapepu I *in vitro* proti kmenům grampozitivních bakterií, především stafylokoků včetně rezistentních kmenů [56]. Jedná se zatím o prvotní informace, ale vzhledem k humánnímu původu a tím i naději na možnou dobrou snášenlivost i výrazně vyšších koncentrací v lidském organismu, by se mohly cystatiny stát slibnou novou skupinou antimikrobiálních léků.

2. 2. 5. 2 Nově objevované humánní antimikrobiální peptidy

Látkami neobyčejného významu a nositeli velkých nadějí je další skupina „humánních antibiotik“: nově zkoumaných antimikrobiálních peptidů humánního původu. Ty patří do oblasti přirozené imunity a jsou prezentovány skupinou cathelicidinů a defenzinů. Mají svou úlohu především v imunitě povrchu kůže (cathelicidiny jsou produkovány v keratocytech) a slizničních površích (defenziny na kůži i sliznicích) [57]. Jejich základním účinkem je narušování bakteriálních membrán, citlivé jsou zejména stafylokoky a pseudomonády, ale zřejmě i celá řada dalších kmenů. Jejich účinek se neomezuje jen na bakterie: jsou účinné i proti kandidám a celému spektru virů – herpesvirům, adenovirům, poliomavirům, poxvirům. Vedle přímého antimikrobiálního účinku mají tyto látky i významný efekt chemotaktický na granulocyty, ale i T lymfocyty a žírné buňky – mastocyty. Mají rovněž prozánětlivé účinky – aktivují v monocytech tvorbu TNF alfa.

Existuje proti nim u některých bakterií rezistence, ale je vždy neúplná a překonatelná vyšší (místní) koncentrací. Přitom jsou bakterie jejich účinku vystaveny pravděpodobně nejméně statisíce, ale spíše miliony let (!), což je vzhledem ke vzniku rezistence u klinicky užívaných antibiotik neuvěřitelné [58].

Pravděpodobným uplatněním těchto látek jako farmak by mohlo být lokální a slizniční použití. Výzkum je ještě na samém počátku a jeho výsledky mohou být stejně tak fascinujícím úspěchem jako úplným zklamáním. Mohla by se opakovat historie výzkumu

a nadějí vkládaných do podobných humánních působků z oblasti přirozené imunity jako např. lysozymu či kallikreinu, o jejichž účinku *in vivo* není pochybnost, ale použití jako farmaka přesto nepřineslo očekávané výsledky.

2. 2. 6 Nová antimykotika

V oblasti výzkumu antimykotik, kde každý nový lék, či dokonce nová skupina ještě daleko výrazněji než u antibakteriálních léků zvyšuje naděje na léčbu kriticky nemocných pacientů, se v současné době objevují nadějně skupiny, jejichž testování však dosud nepřekročilo oblast laboratorních zkoušek.

Jsou to např. kationické peptidy, syntetické látky vycházející ze struktury lidských peptidů účinných proti mykotickým původcům – lactoferricinů a histatinu. Podmínkou pro jejich účinek je tzv. alfa helická struktura zajišťující účinek v oblasti membrány především kvasinkových původců z rodu *Candida* [59]. Základní látky byly připraveny synteticky v laboratorních podmínkách a jsou zatím k dispozici jen zkušenosti z *in vitro* experimentů. Z dalších antimykotik testovaných v experimentu je možno jmenovat např. yatakemycin, produkt hub rodu *Streptomyces*, který vykazuje výborné účinky proti rodu *Aspergillus* i *Candida* [60].

Zajímavou skupinou ve výzkumu jsou látky, které jeví synergii s téměř zapomenutým antimykotikem mykonazolem i flukonazolem, přičemž až řádově navyšují účinek (snižují hodnotu MIC) obou těchto látek proti kvasinkám rodu *Candida*. Jedná se o beauvericiny, produkty houby *Beauveria spec.* [61], dále látky fenolové povahy označené jako actifenol a fenatkové kyseliny (phenatic acids) A a B pocházející z hub rodu *Streptomyces* [62], actifunicon [63] pocházející z houby *Talaromyces flavus*, či citridony produkované rodem *Penicillium* [64]. Všechny tyto látky však zatím nepřekročily stadium testů *in vitro*.

2. 2. 7 Blokátory izoprenoidů

Izoprenoidy jsou látky nezbytné pro energetický metabolismus bakterií, protozoí, mykotických původců i vyšších rostlin. U živočichů se tato skupina látek neuplatňuje. Slibnými blokátory by mohly být látky fosfidomycin a ketoclozazone, které zároveň zatím jeví velmi nízkou toxicitu v živočišných organismech. Jedná se o první látky, které mají *in vitro* účinek proti širokému spektru bakterií, mykotickým původcům a jsou i velmi účinným antimalarikem. Zkoumání těchto látek, ale i celé inhibice metabolické cesty izoprenoidů, je zatím výhradně v mezích laboratorního výzkumu [65].

2. 2. 8 Základní výzkum rostlinných extraktů

Nejméně v posledním desetiletí jsme svědky neobyčejného zájmu o podrobný výzkum a identifikaci látek obsažených v rostlinách snad všech zemských podnebných pásů, samozřejmě s jednoznačnou převahou pásu teplého a tam rostlin tropického deštného pralesa. Jsou podrobně zkoumány jejich vlastnosti z hlediska širokého využití jak průmyslového, tak (a možná především) farmakologického, a není překvapením, že se mezi nimi nacházejí desítky až stov-

ky látek, které *in vitro* jeví účinky proti téměř všem kategoriím mikrobů. Jsou identifikovány dosud nikdy nepopsané antibakteriální mechanismy: jako jeden z mnoha je možno uvést např. společný účinek na buněčné jádro i membránu stafylokoků u tzv. izoflavonoidů z kořenů rostliny *Erythrina poeppigiana* rostoucí v pralesích Nové Guineje, přičemž tyto látky zároveň působí i na GABA receptory v centrálním nervovém systému, což by je mohlo předurčovat také k užití jako psychofarmaka či antiepileptika [66].

U všech těchto látek se jedná o prvotní výzkum, a tak s eventuálním vývojem až ke klinickému použití je možno počítat v řádu desítek let.

2. 3 Nové přístupy k antimikrobiální léčbě

V současnosti se setkáváme se snahami nabídnout k léčbě infekce i jiné přístupy než užití látek s antimikrobiálním efektem založeným na farmakologické manipulaci se samotným mikrobem, a tak snadno postižitelných fenoménem získané rezistence.

2. 3. 1 Bakteriofágy

Opět se objevuje koncept léčby za pomoci bakteriofágů, v původním pojetí vzniklý na počátku 20. století. Z teoretického pohledu je tento koncept téměř bezchybný – léčebný prostředek (tedy bakteriofág) je směřován specificky proti zjištěnému původci onemocnění, působí výhradně na něj a ne na další skupiny mikrobů, nevstupuje do interakcí s eukaryontickými buňkami a je tedy pro lidský organismus neškodný [67, 68].

Při pokusech o léčbu bakteriofágy docházelo k mnoha problémům – od přesné identifikace původce přes odpovídající přípravu kultury fága, vhodnou lékovou formu, až k odpovídajícímu účinku a bezpečnosti podání. Zlatou érou experimentování s fágy byla 20. a 30. léta 20. století. Od 50. let pak prudký rozvoj antibiotik a jejich vynikající účinek na většinu známých (bakteriálních) původců zájem o tuto problematiku zatlačil do pozadí. Výzkum pokračoval jedině v některých oblastech východní Evropy, především v tehdejší Sovětskému svazu a Polsku. I když těmto pracem je z dnešního hlediska jistě možno vytknout mnohé metodické nedostatky, některé výsledky byly nezpochybnitelné a je snaha na tyto zkušenosti navázat [69]. Přesto je pravděpodobné, že při jejich indikaci půjde spíše než o léky „první linie“ určené pro pacienty v kritickém stavu o využití k doplňkové léčbě při perorálním podávání „směsných“ suspenzí ovlivňujících složení mikrobů v zažívacím traktu, možná i jako podpůrný prostředek podávaný inhalační cestou (analogie inhalačně podávaných antibiotik) nebo jako profylaxe u pacientů, kteří se připravují na náročný operační výkon a je u nich zjištěna kolonizace některým z nebezpečných multirezistentních kmenů. Doba pro praktickou realizaci však ještě nedozrála [70, 71].

V experimentech jsou nyní středem zájmu především specifické bakteriofágy proti kmenům stafylokoků a pseudomonád, jedná se ale téměř výhradně o studie *in vitro* [72, 73].

2. 3. 2 „Magické střely“

Koncept magické střely (magic bullet), tedy podání vysoce toxické, ale vysoce účinné látky na nosiči, který ji dopraví až k cílové buňce, je známý v experimentální onkologii. Tímto nosičem může být monoklonální protilátka proti přesně určenému epitopu nádorové buňky [74]. V mikrobiologii je otázka správné cílové struktury (epitopu na povrchu mikroba) a neomylného dopravení toxické aktivní látky až k tomuto cíli z periferní krve problémem daleko větším. Řešení nepokročilo od několika nesmělých experimentů, z nichž ty slibnější počítají spíše s uplatněním bakteriofágů než monoklonálních protilátek [75].

2. 3. 3 Likvidace mikrobů mimo organismus pacienta

Další postupy pracují s možností užití vysoce toxických látek aplikovaných v mimotělní větvi oběhu. Desítky experimentálních i klinických prací referují o možnosti použít vysoce toxická antibiotika, jmenovitě polymyxin B, která by povlékala povrch hemoperfuzní kolony, a tak zbavovala organismus bakterií v krevním řečišti. Původní představa o likvidaci mikrobů nebyla zcela splněna, ale přesto je pravděpodobné, že je minimálně ovlivněn rozvoj a intenzita systémové zánětlivé reakce a rozvoj orgánových komplikací [76].

Rovněž ozařování krve mimo pacientův oběh ultrafialovým světlem (jsou očekávány jeho dezinfekční účinky) původně aplikované ve 30. letech 20. století a nově užitě v experimentech a v malých sestavách pacientů v 80. a 90. letech nebylo zcela neúspěšné [77].

3 Budoucnost léčby infekcí

3. 1 Období následujících 10–20 let

Budou-li zachovány současné trendy rozvoje rezistence mikrobů, je pravděpodobný výskyt grampozitivních kmenů rezistentních vůči všem v současnosti používaným antibiotikům. Odpovědí by však mohlo být zavedení některých nových léků z již používaných skupin a možná i splnění nadějí vkládaných do některých nových skupin. Pravděpodobně se jeví klinickému použití nových glykopeptidů, glycylycylinů, snad i cyklických lipopeptidů a nelze vyloučit i vývoj dalších, účinnějších ketolidů.

Stejně pravděpodobný a možná ještě rychlejší z tohoto pohledu může být vývoj v oblasti gramnegativních kmenů. Vzhledem k tomu, že na blízkém obzoru se neobjevuje žádný zásadně nový lék nebo skupina léků, může být situace v této oblasti ještě daleko dramatičtější. Zlomem může být nástup rezistence proti peptidovým antibiotikům a překonání nových blokátorů betalaktamáz (dojdou-li uplatnění v klinické praxi). Tato hrozba se však pravděpodobně stane mocným impulzem pro vývoj nových léků, jako se hrozba tzv. kompletně rezistentních grampozitivních kmenů v 80. a 90. letech stala analogicky impulzem pro vývoj látek proti těmto mikrobům. Není

vyloučen ani urychlený rozvoj koncepce alternativních přístupů – možná užití podpůrných bakteriofágů – a také možnosti ovlivnění ekologie mikrobiálního prostředí lidského organismu, které je hlavním zdrojem selekce těchto multirezistentních kmenů.

Více než pravděpodobný je také návrat k metodám boje proti infekci z dob před zavedením antibiotik, tedy především ke zpřísnění hygienických, protiepidemických opatření. Zcela jistě ve stále větší míře se bude uplatňovat režim diferencované izolace podle nebezpečnosti zjištěného agens. K těmto opatřením pak musí přistoupit další, vycházející z poznatků o nutné individualizaci péče o každého pacienta v intenzivní péči. Bariérové ošetřování a konečně prosazená zásada, že jedna sestra ve směně pečuje o jediného pacienta, mohou přinést pozoruhodné výsledky ve zlepšení epidemiologické situace.

Přes nesporně narůstající riziko systémových infekcí rezistentními mykotickými původci lze předpokládat, že současný arzenál, zahrnující nyní i nové azoly a echinokandiny, by měl tento problém u pacientů se zachovalým imunitním systémem udržet v mezích řešitelnosti. Velkým problémem však tyto systémové mykózy již jsou a ještě větším pravděpodobně budou u pacientů v těžké imunosupresi, zvláště při protinádorové a transplantační léčbě. Je možné, že i zde situace vytvoří značný tlak na vývoj nových léků. Nepřehlédnutelný je u těchto pacientů i zvyšující se počet komplikací virového původu (možná jen lépe detekovaných než dříve). I zde je možné, že alespoň v prvních nesmělých nábězích se projeví vývoj antivirotik i proti jiným původcům než ze skupiny herpetických virů a retrovirů skupiny HIV. Radikálně by v této oblasti mohla změnit situaci obávaná a očekávaná pandemie novým kmenem chřipky A, která by si jistě vynutila soustředění úsilí i kapacit k vývoji dalších účinných antivirotik a vakcín.

Řešení problému tropické malárie, včetně nejtěžších forem vyžadujících terapii na pracovištích intenzivní péče, se bude odehrávat nejspíše na několika frontách. Stále výrazněji se uplatňuje skupina antimalarik odvozených od rostlin z rodu *Artemisia*, vývoj však půjde pravděpodobně především cestou zásadního řešení a tou je prevence a široké užití vakcín, jejichž vývoj dospěl již v současnosti do značně pokročilého stadia. Otázky dalšího vývoje u infekce působené virem HIV přesahují téma tohoto článku.

3. 2 Období přesahující tuto hranici

Splní-li se odhady, že v příštích desítilétích budeme léčit infekce antibiotiky, je pravděpodobné, že mikroorganismy zachovají stejný trend ve svém chování jako dosud. Postoupí tedy nejspíše jejich rezistence. Možná, že se dočasně obnoví citlivost některých preparátů, které zůstanou několik desítek málo užívanými z důvodu současného znehodnocení rezistencí. Projdeme-li výčet v současnosti zkoumaných nových skupin antibiotik, možná se některé z nich stanou významnými či dokonce základními léky.

Přesto si dovoluji malou spekulaci: vzhledem k intenzivnímu výzkumu směřujícímu k uchování

účinnosti betalaktamových antibiotik lze předpokládat, že tato skupina se bude uplatňovat i nadále (v kombinacích nebo s novými „ochránci“). Možná budou dopracovány některé přístupy imunoterapie nebo lepší modulace systémové zánětlivé odpovědi umožní optimální uplatnění antibiotik i u dnes téměř neřešitelných stavů (např. smrtících septických šoků u pacientů v agranulocytóze). Možná právě pro pacienty v těžké imunosupresi budou již k dispozici první „magické střely“ či extrakorporální metody užívající jinak toxické postupy.

Vedle těchto předvídatelných fenoménů je nutno počítat s tím, že čím hlouběji budeme do životních dějů mikrobů a jejich ekologie zasahovat, čím rozsáhlejší a četnější bude užívání různých farmak podávaných do lidského organismu, tím spíše se setkáme s patologickými jevy, o nichž dosud nemáme ani potuchy včetně objevení zcela nových mikrobiálních původců.

Přesto lze se značnou mírou důvěry říci, že rozhodující pro léčbu infekcí zůstane co nehlubší znalost mikrobiálního světa: chování mikrobů z hlediska epidemiologie, patogenese onemocnění, chování ekosystémů bakterií při zásahu antimikrobiálním lékem a pak samozřejmě předvídatost klinika, který bude schopen využívat těchto znalostí k optimálnímu uplatnění léčebného arzenálu.

Literatura

- Sharma, R., Sharma, C., Kapoor, B. Antibacterial resistance: current problems and possible solutions. *Indian J. Med. Sci.*, 2005; 59 (3), p. 120–129.
- Meghdas, I., Loez, C., Baida, N., Dabboussi, F., Hamze, M., Husson, M. O., Izard, D. Epidemiology of infections associated to "Burkholderia cepacia complex" in the course of cystic fibrosis. *Arch. Pediatr.*, 2004, 11 (4), p. 360–366.
- Leroy, O., d'Escrivan, T., Devos, P., Dubreuil, L., Kipnis, E., Georges, H. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection*, 2005, 33 (3), p. 129–135.
- Perfect, J. R. Antifungal resistance: the clinical front. *Oncology (Huntingt)*, 2004, 18, Suppl. 13, p. 15–22.
- Steinbach, W. J., Stevens, D. A. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, Suppl 3, S157–S187.
- Sharma, R. R., Pawarm, S. J., Delmendo, A., Lad, S. D., Athale, S. D. Fatal rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an apparently normal host: case report and literature review. *J. Clin. Neurosci.*, 2001, 8 (6), p. 583–586.
- Pagano, L., Offidani, M., Fianchi, L., Nosari, A., Candoni, A., Piccardi, M., Corvatta, L., D'Antonio, D., Girmenia, C., Martino, P., Del Favero, A. GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto). Infection Program. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*, 2004, 89 (2), p. 207–214.
- Flahaut, S., Boutibonnes, P., Auffray, Y. Enterococci in human environment. *Can. J. Microbiol.*, 1997, 43 (8), p. 699–708.
- Berger-Bachi, B. Resistance mechanisms of gram-positive bacteria. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2002, 292 (1), p. 27–35.
- Livmore, D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34 (5), p. 634–640.
- Michalopoulos, A., Kasiakou, S., Rosmarakis, E., Falagas, M. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2005, 37 (2), p. 142–145.
- Fanci, R., Casini, C., Leoni, F., Ciolli, S., Bosi, A. Incidence and management of proven and probable fungal infections in patients with acute leukemia: a single center experience. *J. Chemother.*, 2004, 16 (6), p. 557–560.
- Doern, G. V., Heilmann, K. P., Huynh, H. K., Rhomberg, P. R., Coffman, S. L., Brueggemann, A. B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45 (6), p. 1721–1729.
- Melo, M. C., Silva-Carvalho, M. C., Ferreira, R. L., Coelho, L. R., Souza, R. R., Gobbi, C. N., Rozenbaum, R., Solari, C. A., Ferreira-Carvalho, B. T., Figueiredo, A. M. Detection and molecular characterization of a gentamicin-susceptible, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in Rio de Janeiro that resembles the New York/Japanese clone. *J. Hosp. Infect.*, 2004, 58 (4), p. 276–285.
- Tarasi, A. The multiresistance of *Streptococcus pneumoniae*: a global danger. *Recenti Prog. Med.*, 1995, 86 (3), p. 115–117.
- Pitout, J. D., Nordmann, P., Laupland, K. B., Poirel, L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum (beta)-lactamases (ESBLs) in the community. *J. Antimicrob. Chemother.*, Epub 2005 May 25.
- Landgren, M., Oden, H., Kuhn, I., Osterlund, A., Kahlmeter, G. Diversity among 2481 *Escherichia coli* from women with community-acquired lower urinary tract infections in 17 countries. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55 (6), p. 928–937, Epub 2005 May 10.
- Bjorkman, A., Bhattarai, A. Public health impact of drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Trop.*, 2005, 94 (3), p. 163–169.
- Saissy, J. M., Rouvin, B., Koulmann, P. Severe malaria in intensive care units in 2003 *Med. Trop. (Mars)*, 2003, 63 (3), p. 258–266.
- Krudsood, S., Wilairatana, P., Vannaphan, S., Treeprasertsuk, S., Silachamroon, U., Phomrattanapapin, W., Gourdeuk, V. R., Brittenham, G. M., Looareesuwan, S. Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular artemether and intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2003, 34 (1), p. 54–61.
- Deshmukh, A. R., Bhawal, B. M., Krishnaswamy, D., Govande, V. V., Shinkre, B. A., Jayanthi, A. Azetidin-2-ones, synthon for biologically important compounds. *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11 (14), p. 1889–1892.
- Sandanayaka, V. P., Prashad, A. S., Yang, Y., Williamson, R. T., Lin, Y. I., Mansour, T. S. Spirocyclopropyl beta-lactams as mechanism-based inhibitors of serine beta-lactamases. Synthesis by rhodium-catalyzed cyclopropanation of 6-diazopenicillanate sulfone. *J. Med. Chem.*, 2003, 46 (13), p. 2569–2571.
- Bergeret, M., Boutros, N., Raymond, J. In vitro combined bactericidal activity of ceftiofime and glycopeptides against glycopeptides and oxacillin-resistant staphylococci. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2004, 23 (3), p. 247–253.
- Sobieszczyk, M., Furuya, E., Hay, C., Pancholi, P., Della-Latta, P., Hammer, S., Kubin, C. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 54 (2), p. 566–569.
- Hiraishi, T., Miyata, A., Takata, T., Araake, M., Ogawa, H., Gotoh, N., Nishino, T. Bactericidal activity of biapenem against various efflux system mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn. J. Antibiot.*, 2002, 55 (1), p. 67–76.
- Chen, Y., Garber, E., Zhao, Q., Ge, Y., Wikler, M. A., Kani-

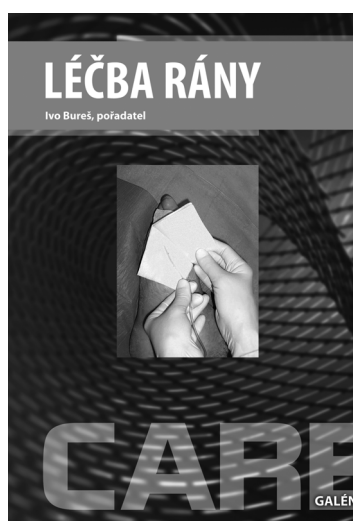
- ga, K., Saiman, L. In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49 (6), p. 2510–2511.
27. Goldstein, E. J., Citron, D. M., Merriam, C. V., Warren, Y. A., Tyrrell, K. L., Fernandez, H. T. In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48 (6), p. 2149–2152.
 28. Ulvarosi, V., Neagoe, S., Aldea, V., Nitulescu, A. Structure and antimicrobial activity of some new norfloxacin and ofloxacin divalent metal ion complexes. *Roum Arch Microbiol. Immunol.*, 2001, 60 (3), p. 267–277.
 29. Phan, L. T., Jian, T., Chen, Z., Qiu, Y. L., Wang, Z., Beach, T., Polemopoulos, A., Or, Y. S. Synthesis and antibacterial activity of a novel class of 4'-substituted 16-membered ring macrolides derived from tylosin. *J. Med. Chem.*, 2004, 47 (12), p. 2965–2968.
 30. Scheinfeld, N. Telithromycin: a brief review of a new ketolide antibiotic. *J. Drugs Dermatol.*, 2004, 3 (4), p. 409–413.
 31. Zhanel, G. G., Wierzbowski, A. K., Hisanaga, P., Hoban, D. J. The use of ketolides in treatment of upper respiratory tract infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2004, 6 (3), p. 191–199.
 32. Benes, J. Telithromycin. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*, 2004, 10 (1), p. 16–21.
 33. Michalopoulos, A., Kasiakou, S., Rosmarakis, E., Falagas, M. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2005, 37 (2), p. 142–145.
 34. Sarria, J. C., Angulo-Pernett, F., Kimbrough, R. C., McVay, C., Vidal, A. Use of intravenous polymyxin B during continuous venovenous hemodialysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2004, 23 (4), p. 340–341.
 35. Thiolas, A., Bollet, C., La Scola, B., Raoult, D., Pages J. Successive emergence of *Enterobacter aerogenes* strains resistant to imipenem and colistin in a patient. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49 (4), p. 1354–1358.
 36. Rouby, J., Poete, P., Martin de Lassale, E., Nicolas, M. H., Bodin, L., Jarlier, V., Korinek, A., Viars, P. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med.*, 1994, 20 (3), p. 187–192.
 37. Cheer, S. M., Waugh, J., Noble, S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs*, 2003, 63 (22), p. 2501–2520.
 38. Lesho, E. Role of inhaled antibacterials in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2005, 3 (3), p. 445–451.
 39. Contopoulos-Ioannidis, D. G., Giotis, N. D., Baliatsa, D. V., Ioannidis, J. P. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2004, 114 (1), p. 111–118.
 40. Craig, W. A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2003, 17 (3), p. 479–501.
 41. Bouchillon, S. K., Hoban, D. J., Johnson, B. M., Stevens, T. M., Dowzicky, M. J., Wu, D. H., Bradford, P. A. In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 51 (4), p. 291–295.
 42. Stahl, J. P. Tigecycline: a new antibiotic in ongoing clinical development. *Med. Mal. Infect.*, 2005, 35 (2), p. 62–67.
 43. Guay, D. R. Oritavancin and tigecycline: investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria. *Pharmacothera-*
 - py, 2004, 24 (1), p. 58–68.
 44. Canepari, P., Boaretti, M., del Mar Lleó, M., Satta, G. Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: mode of action of daptomycin (LY146032). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34 (6), p. 1220–1226.
 45. Micklefield, J. Daptomycin structure and mechanism of action revealed. *Chem. Biol.*, 2004, 11 (7), p. 887–888.
 46. Van der Auwera, P. Ex vivo study of serum bactericidal titers and killing rates of daptomycin (LY146032) combined or not combined with amikacin compared with those of vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, 33 (10), p. 1783–1790.
 47. Arbeit, R. D., Maki, D., Tally, F. P., Campanaro, E., Eisenstein, B. I. Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 38 (12), p. 1673–16781, Epub 2004 May 20.
 48. Lattmann, E., Dunn, S., Niamsanit, S., Sattayasai, N. Synthesis and antibacterial activities of 5-hydroxy-4-amino-2(5H)-furanones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15 (4), p. 919–21.
 49. Martinelli, D., Grossmann, G., Sequin, U., Brandl, H., Bachofen, R. Effects of natural and chemically synthesized furanones on quorum sensing in *Chromobacterium violaceum*. *BMC Microbiol.*, 2004, 4 (1), p. 25.
 50. Wu, H., Song, Z., Hentzer, M., Andersen, J. B., Molin, S., Givskov, M., Holby, N. Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 53 (6), p. 1054–1061.
 51. Baveja, J. K., Willcox, M. D., Hume, E. B., Kumar, N., Odell, R., Poole-Warren, L. A. Furanones as potential anti-bacterial coatings on biomaterials. *Biomaterials*, 2004, 25 (20), p. 5003–5012.
 52. Baveja, J., Li, G., Nordon, R. E., Hume, E. B., Kumar, N., Willcox, M., Poole-Warren, L. Biological performance of a novel synthetic furanone-based antimicrobial. *Biomaterials*, 2004, 25 (20), p. 5013–5021.
 53. Lattmann, E., Kinchington, D., Dunn, S., Singh, H., Ayuko, W., Tisdale, M. Cytotoxicity of 3,4-dihalogenated 2(5H)-furanones. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, 56 (9), p. 1163–1170.
 54. Tanitame, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Fujimoto, M., Iwai, N., Hiwama, Y., Suzuki, K., Ito, H., Terauchi, H., Kawasaki, M., Nagai, K., Wachi, M., Yamagishi, J. Synthesis and antibacterial activity of a novel series of potent DNA gyrase inhibitors. Pyrazole derivatives. *J. Med. Chem.*, 2004, 47 (14), p. 3693–3696.
 55. Tanitame, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Fujimoto, M., Suzuki, K., Ueda, T., Terauchi, H., Kawasaki, M., Nagai, K., Wachi, M., Yamagishi, J. Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12 (21), p. 5515–5524.
 56. Jasir, A., Kasprzykowski, F., Lindstrom, V., Schalen, C., Grubb, A. New antimicrobial peptide active against Gram-positive pathogens. *Indian. J. Med. Res.*, 2004, 119, Suppl, p. 74–76.
 57. Burd, R. S., Furrer, J. L., Sullivan, J., Smith, A. Murine beta-defensin-3 is an inducible peptide with limited tissue expression and broad-spectrum antimicrobial activity. *Shock*, 2002, 18 (5), p. 461–464.
 58. Izadpanah, A., Gallo, R. L. Antimicrobial peptides. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 52, 3, p. 381–392.
 59. Nikawa, H., Fukushima, H., Makihiro, S., Hamada, T., Samaranayake, L. P. Fungicidal effect of three new synthetic cationic peptides against *Candida albicans*. *Oral. Dis.*, 2004, 10 (4), p. 221–228.
 60. Iqarashi, Y., Futamata, K., Fujita, T. et al. Yatakemycin, a novel antifungal antibiotic produced by *Streptomyces* sp. TP-AO356. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2003, 56 (2), p. 107–113.

61. Fukuda, T., Arai, M., Yamaguchi, Y., Masuma, R., Tomoda, H., Omura, S. New beauvericins, potentiators of antifungal miconazole activity produced by *Beauveria* sp. FKI-1366. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2004, 57 (2), p. 110–116.
62. Fukuda, T., Matsumoto, A., Takahashi, Y. et al. Phenetic acids A and B, new potentiators of antifungal miconazole activity produced by *Streptomyces* sp. K03-0132. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2005, 58 (4), p. 252–259.
63. Arai, M., Tomoda, H., Okuda, T. et al. Funicone-related compounds, potentiators of antifungal miconazole activity, produced by *talaromyces flavus* FKI-0076. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2002, 55 (2), p. 172–180.
64. Fukuda, T., Tomoda, H., Omura, S. Citridones, new potentiators of antifungal miconazole activity, produced by *Penicillium* sp. FKI-1938. II. Structure elucidation. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2005, 58 (5), p. 315–321.
65. Rodríguez-Concepción, M. The MEP pathway: a new target for the development of herbicides, antibiotics and antimalarial drugs. *Curr. Pharm. Des.*, 2004, 10 (19), p. 2391–2400.
66. Tanaka, H., Sato, M., Oh-Uchi, T., Yamaguchi, R., Etoh, H., Shimizu, H., Sako, M., Takeuchi, H. Antibacterial properties of a new isoflavonoid from *Erythrina poeppigiana* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine*, 2004, 11 (4), p. 331–337.
67. Levin, B., Bull, J. Population and evolutionary dynamics of phage therapy. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, 2 (2), p. 166–173.
68. Thiel, K. Old dogma, new tricks. 21st Century phage therapy. *Nat. Biotechnol.*, 2004, 22 (1), p. 31–36.
69. Aslanov, B. I., Ilaev, R. Kh., Zueva, L. P. Mode of the rational use of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages in therapeutic and epidemic control practice. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 2003, (5), p. 72–76.
70. Merrill, C. R., Scholl, D., Adhya, S. L. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003, 2 (6), p. 489–497.
71. Payne, R. J., Jansen, V. A. Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003, 42 (4), p. 315–325.
72. Lavigne, R., Burkaltseva, M. V., Robben, J., Sykilinda, N., Kurochkina, L. P., Grymonprez, B., Jonckx, B., Krylov, V. N., Mesyanzhinov, V., Volckaert, G. The genome of bacteriophage phiKMV, a T7-like virus infecting *Pseudomonas aeruginosa*. *Virology*, 2003, 312 (1), p. 49–59.
73. Matsuzaki, S., Yasuda, M., Nishikawa, H., Kuroda, M., Ujihara, T., Shuin, T., Shen, Y., Jin, Z., Fujimoto, S., Nasimuzaman, M. D., Wakiguchi, H., Sugihara, S., Sugiura, T., Koda, S., Muraoka, A., Imai, S. Experimental protection of mice against lethal *Staphylococcus aureus* infection by novel bacteriophage phi MR11. *J. Infect. Dis.*, 2003, 187 (4), p. 613–624.
74. Coons, T. Monoclonal antibodies: the promise and the reality. *Radiol. Technol.*, 1995, 67 (1), p. 39–60, quiz 61–64.
75. Westwater, C., Kasman, L. M., Schofield, D. A., Werner, P. A., Dolan, J. W., Schmidt, M. G., Norris, J. S. Use of genetically engineered phage to deliver antimicrobial agents to bacteria: an alternative therapy for treatment of bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47 (4), p. 1301–1307.
76. Ikeda, T., Ikeda, K., Nagura, M., Taniuchi, H., Matsushita, M., Kiuchi, S., Kuroki, Y., Suzuki, K., Matsuno, N. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.*, 2004; 8 (4), p. 293–298.
77. Perotti, C., Torretta, L., Viarengo, G., Roveda, L., Bernuzzi, S., Carbone, S., Del Fante, C., La Torre, R., Locatelli, F., Bonetti, F., Gabba, P., Bellosta, M., Salvaneschi, L. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica*, 1999, 84 (3), p. 237–241.

Došlo 21. 1. 2006.

Přijato 4. 2. 2007.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Michal Kolář
KAR VFN
U Nemocnice 2
120 00 Praha 2



LÉČBA RÁNY

Ivo Bureš, pořadatel

Publikace obsahuje články – příspěvky lékařů a sester – zabývající se novými poznatky v oboru léčby různých typů ran (např. rány po amputaci, dekubity, syndrom diabetické nohy, infekční komplikace chronických ran ap.). Vedle teoretických příspěvků jsou v příručce zařazeny i kazuistiky z ošetrovatelské praxe.

Vydal Galén v roce 2006, ISBN 80-7262-413-X, 78 s. formát 150 x 210 mm, brož., barev., 78 str., 60 Kč.

Edice CARE – příloha periodika Florence, číslo 5, ročník II, 2006

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz