

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Nové antimikrobiálne látky

Benjamín Franko

Bakalárska práca
2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Benjamín Franko**
Osobní číslo: **C16233**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Nové antimikrobiální látky**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Zpracování literárního přehledu o nově objevených, vyvíjených či testovaných antibiotikách přírodního či syntetického původu.
2. Úvod a základní rozdělení antimikrobiálních látek do skupin dle chemické struktury a cílového místa účinku.
3. Stručná historie objevů a vývoje významných látek s antimikrobiálním účinkem.
4. Přehled významných objevů či vyvíjených preparátů u různých skupin antibiotik v posledních desetiletích.
5. Výhledy do budoucna.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Vladimír Beran, PhD.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 04. 07. 2019

.....

Benjamín Franko

POĎAKOVANIE

Rád by som poďakoval Mgr. Vladimírovi Beranovi, Ph.D., vedúcemu bakalárskej práce, za cenné rady a odborné pripomienky. V rovnakej miere si cením ochotu, čas a trpezlivosť pri písaní a vypracovaní záverečnej práce a taktiež rýchly a flexibilný prístup v osobnej a emailovej komunikácii.

ANOTÁCIE

Práca je venovaná prehľadu objavovania a vývoja nových druhov antibiotík. Obsahuje informácie o pokrokoch vo vývoji liečiv s účinkom najmä voči gram-pozitívnym, ale taktiež aj gram-negatívnym bakteriálnym pôvodcom. Súčasťou textu je stručný popis a rozdelenie tradičných antibiotík a rýchly pohľad do histórie liečby infekčných ťažkostí.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Nové antibiotiká, 21. storočie, gram-pozitívne baktérie, gram-negatívne baktérie, rezistencia.

TITLE

New antimicrobial agents

ANNOTATION

The work is devoted to an overview of exploring and development of new types of antibiotics. It contains information on advances in the development of drugs with a particular effect on gram-positive and also gram-negative bacterial agents. The text includes a brief description and classification of traditional antibiotics and a quick insight into the history of treatment of infectious diseases.

KEYWORDS

New antibiotics, 21st century, gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, resistance.

OBSAH

ZOZNAM SKRATIEK.....	09
ÚVOD.....	10
1. História, prvý objav, prvé antibiotiká.....	11
1.1 Starovek, stredovek.....	11
1.2 Devätnáste storočie a využitie farbív.....	11
1.3 Antagonistické pôsobenie mikroorganizmov.....	12
1.4 Prvá izolácia.....	13
1.5 Alexander Fleming.....	13
1.6 Antibiotika v Československu.....	14
2. Antimikrobiálne látky všeobecne.....	15
2.1 Penicilíny.....	16
2.2 Cefalosporíny.....	17
2.3 Makrolidy.....	17
2.4 Linkozamidy.....	18
2.5 Tetracyklíny.....	19
2.6 Aminoglykozidy.....	21
2.7 Chinolóny.....	22
2.8 Sulfonamidy.....	23
2.9 Glykopeptidové antibiotiká.....	23
3. Nové druhy antibiotík.....	24
3.1 Úvodné slovo.....	24
3.2 Systém výskumu.....	25
3.3 Rezistencia.....	26
4. Zástupcovia nových druhov ATB voči gram-pozitívnym baktériam.....	28
4.1 Linezolid.....	28
4.1.1 Mechanizmus účinku.....	28
4.1.2 Účinok voči konkrétnym zástupcom.....	29
4.1.3 Farmakokinetické vlastnosti.....	29
4.1.4 Nežiadúce účinky.....	30
4.1.5 Rezistencia.....	30
4.2 Tedizolid.....	31
4.2.1 Štruktúra.....	31
4.2.2 Mechanizmus účinku.....	32
4.2.3 Účinok voči konkrétnym zástupcom.....	32

4.2.4 Farmakokinetické vlastnosti.....	32
4.3 Prulifloxacín.....	33
4.3.1 Štruktúra.....	33
4.3.2 Mechanizmus účinku	33
4.3.3 Farmakokinetické vlastnosti.....	34
4.4 Cefalosporíny.....	35
4.4.1 Ceftobiprol	35
4.4.2 Cefaroline fosamil.....	35
4.4.2.1 Štruktúra a mechanizmus účinku	36
4.4.2.2 Účinnok a rezistencia	36
4.4.2.3 Farmakokinetické vlastnosti.....	37
4.5 Lipoglykopeptidy.....	37
4.5.1 Dalbavancín	38
4.5.1.1 Štruktúra.....	38
4.5.1.2 Mechanizmus účinku	38
4.5.1.3 Účinnok voči konkrétnym zástupcom.....	39
4.5.1.4 Farmakokinetické vlastnosti.....	39
4.6 Daptomycín.....	39
4.6.1 Štruktúra.....	40
4.6.2 Mechanizmus účinku	40
4.6.3 Účinnok voči konkrétnym zástupcom.....	40
4.6.4 Farmakokinetické vlastnosti.....	41
4.6.5 Rezistencia	41
5. Nové antibiotiká účinné voči gram-negatívnym baktériám	42
5.1 Doripenem.....	42
5.1.1 Mechanizmus účinku	42
5.1.2 Účinnok u špecifických zástupcov.....	42
5.1.3 Farmakokinetické vlastnosti.....	43
5.1.4 Nežiadúce účinky	43
5.2 Tigecyklín	43
5.2.1 Štruktúra.....	43
5.2.2 Mechanizmus účinku	44
5.2.3 Účinnok voči konkrétnym zástupcom.....	44
5.2.4 Farmakokinetické vlastnosti.....	45
5.3 Plazomicín.....	45
5.4 Teixobaktín a kultivácia na umelých médiách.....	46

6. ZÁVER.....	47
POUŽITÁ LITERATÚRA	49

ZOZNAM SKRATIEK

ALT - alaninaminotransferáza

AST - aspartátaminotransferáza

ATB - antibiotikum

ESBL - extended spectrum beta-lactamases (rozšírené spektrum beta-laktamáz produkujúce baktérie)

GISA - glykopeptide intermediate *Staphylococcus aureus*

HIV - human immunodeficiency virus

MIC - minimálna inhibičná koncentrácia

MRSA - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

PBP - penicillin binding protein

RND - resistance nodulation cell division

VISA - vancomycin - intermediate *Staphylococcus aureus*

ÚVOD

Baktérie, víry a mnohé iné patogénne mikroorganizmy trápia ľudskú populáciu už dlhé tisícročia. Kdežto v počiatkoch ľudskej civilizácie bola smrť takpovediac bežnou a prítomnou zložkou každého dňa, nebola ani túžba po odhaľovaní príčin zlyhania organizmu hlavnou prioritou. Až postupom času a s vývojom mozgovej kapacity a vznikom prvých sídel prechádzala pozornosť aj k skúmaniu otázok „prečo?“ a „čo s tým?“. No cesta k získaniu odpovedí bola dlhá a k získaniu účinného spôsobu liečby ešte dlhšia, a najmä stále neukončená.

Zameraním tejto práce je hneď v úvode priblížiť túto trnistú cestu začínajúcu už v staroveku pri jednoduchých empirických a nevedeckých metódach až po objav antibiotík, ich prvej izolácii a neskoršiemu masovému využívaniu. Taktiež práve masové využívanie sa spája najmä s tradičnými druhmi antibiotík, ktorým je v práci venovaných pár strán s jednoduchým rozdelením, charakteristikou a klasifikáciou.

Hlavnou témou a otázkou práce je však súčasnosť spojená s pokrokom a vývojom nových druhov liečiv. Cieľom je priblížiť posun v ich vývoji, základný opis rozdelenia a vlastností, prípadne nežiaducich účinkov alebo práve výhod a zlepšení oproti starej sorte liečiv. Spomenutý je taktiež vplyv na dve základné skupiny baktérii, gram-negatívne a gram-pozitívne a vynechaná nezostáva ani rezistencia ako hlavný podnet pre súčasný výskum a hľadanie nových spôsobov liečiv.

1. História, prvý objav, prvé antibiotiká

1.1 Starovek, stredovek

Už od čias staroveku a stredoveku si ľudia uvedomovali potrebu boja a liečby voči chorobám a infekčným prejavom. V danom období bol proces liečby viac-menej nevedeckej povahy (prikladanie plesnivého chlebu) a založený na empirii skôr než na kauzalite, pozorovaní a tradovaní postupov, i keď často neúčinných. Príkladom môžu byť pokusy starovekých civilizácií Egyptanov, Grékov alebo Číňanov využívajúcich produkty ako napríklad plesnivý chlieb, sójové mlieko či rastlinné výrobky (zelenina obsahujúca sírne zlúčeniny) pri liečbe infekcii alebo hnisavých rán. Významnejšiu zmenu prinieslo devätnáste storočie – došlo k poznaniu, že pôvodcom ochorení bývajú mikroorganizmy. To viedlo k záujmu o využitie exaktnejších postupov založených na poznaní chemických a fyziologických procesov v patogenéze. Jedným z prvých princípov, ktorý sa začal uplatňovať, bol toxický vplyv farbív pôsobiacich na určité patogény (Wikipedie (cz), 2019; Wikipedia (en), 2019).

1.2 Devätnáste storočie a využitie farbív

Vplyvným zástancom využitia farbív bol Paul Ehrlich, ktorý si uvedomil schopnosť farbiva mieriť toxický účinok len na infekčný agens. V začiatkoch výskumu využíval farbivá ako metylénová modrá? a trypanovú červeň pri pokuse o liečbu chorôb ako malária alebo trypanozomiázy. I keď pri týchto farbivách nedosiahol priaznivý výsledok, úspech jeho metodiky priniesli až experimenty s arsfenaminom (zlúčenina 606) ako prostriedkom pri hubení *Treponema pallidum*, teda pôvodcu syfilisu. Úspech Ehrlichovho výskumu sa pretavil aj do komerčnej sféry pod názvom Salvarsan, respektíve neskôr Neo-Salvarsan, úspešných a obľúbených liečiv proti syfilisu na začiatku dvadsiateho storočia (Beneš, 2012).

Okrem syfilisu boli značne rozšírené choroby aj so stafylokokovými a streptokokovými pôvodcami. Tie boli v tridsiatych rokoch dvadsiateho storočia predmetom záujmu významného nemeckého chemického koncernu IG Farben, ku ktorému sa hlásil aj Gerhard Domagk. Predmetom jeho výskumu bola zlúčenina 730, teda prontosil rubrum. Pre Gerharda Domagka nebolo ľahké presadiť a uspieť so svojim výskumom, a tak prvý klinický pokus vykonal na svojej dcére, kde sa jeho práca ukázala ako úspešná. Liek sa v nasledujúcich rokoch úspešne rozšíril (paradoxne viac v zámorí) aj vďaka faktu, že základom bola sulfonamidová molekula, čiže stavebná jednotka dobre známa už pár rokov skôr, a následne bol ocenený Nobelovou cenou.

Rozvoj sulfonamidových liečiv, odvodených najmä práve od Prontosilu, sa ukázal ako podstatná zložka boja voči chorobám ako napríklad tuberkulóza poprípade črevných zápalov, no uplatnenie si našli aj mimo antimikrobiálnu liečbu, a to ako diuretické alebo antidiabetické preparáty (Beneš, 2012).

1.3 Antagonistické pôsobenie mikroorganizmov

Druhá polovica devätnásteho storočia priniesla okrem poznatku o mikroorganizmoch ako zdroju chorôb a nákaz aj ďalší – o vzájomnom antagonistickom pôsobení rôznych druhov mikroorganizmov. Jedná sa najmä o zhubný vzťah medzi plesňami a baktériami. Síce uplatnenie liečby pomocou plesní je míľnikom datovaným pre prvú polku minulého storočia, no ich liečebný potenciál bol skúmaný aj v čase pred samotným Alexandrom Flemingom. Jednalo sa prevažne o výskum plesní rodu *Penicillium*, a to vedcami, respektíve lekármi, ako Joseph Lister, Sir John Scott Burdon-Sanderson alebo William Roberts (Beneš, 2012). Za zmienku stojí aj samotný Louis Pasteur skúmajúci vzťah pôvodcu antraxu a plesni. Tieto významné mená mikrobiálnej vedy pozorovali a sledovali vplyvy a antagonistické pôsobenie medzi testovanými mikroorganizmami, vykonávali pokusy s úspešnou inhibíciou bakteriálneho agens, no z veľkej miery sa jednalo prevažne o vedeckú prácu s viac teoretickým, než praktickým, čiže liečebným uplatnením. Výnimkou a opakom bol neznámy francúzsky lekárske študent, Ernest Duchesne, ktorého záujmom nebola teoretická podstata a fungovanie daného antagonizmu, ale praktický výsledok, ktorý overoval na pokusných morčatách infikovaných *Escherichia coli* poprípade *Salmonella* a liečených plesňami *Penicillium* (napr. *P. glaucum*). Z dnešného pohľadu by sa dalo hovoriť o úspechoch podobných Flemingovým, no v danej dobe a s neznámym menom autora nezbudili záujem.

Pred tým, než si spomenieme jeden z najznámejších vedeckých objavov dvadsiateho storočia, a to prácu Alexandra Fleminga, je dobré si pripomenúť minoritnejší, no o to zaujímavejší antagonistickej vzťah medzi baktériami navzájom. Skúmaný antagonistickej mechanizmus je zaujímavý najmä pre lokálny vedecký charakter, keďže za značnou časťou výskumu stáli českí lekári a vedci, menovite napríklad Jaroslav Hlava, Jaroslav Bukovský alebo Ivan Honl. Štúdium a výskum sa týkal napríklad vzájomného pôsobenia pôvodcov týfu a záškrtu a v danom období (pred druhou svetovou vojnou) mal uplatnenie aj pri liečbe chronických vredov prípadne zápalov mandlí, s liečivami na základe extraktu z *Pseudomonas aeruginosa* (profesor Honl). Výsledok českého výskumu sa považuje za podstatný a jeden z prvotných klinických využití

v liečbe bakteriálnych infekcií, no stále sa nejednalo o pravé antibiotiká, ale „len“ o zmes bakteriálnych metabolitov s antibakteriálnym účinkom (Beneš, 2012).

1.4 Prvá izolácia

I keď Alexander Fleming je najzvučnejším menom v antibiotickej liečbe, prvenstvo môžeme pripísať talianskemu mikrobiológovi Bartolomeovi Gosiovi. Ten v roku 1893 izoloval kultúru z kukurice (pomenoval ju *Penicillium glaucum*) a dnes vieme, že sa jednalo o *Penicillium brevicompactum*. Experimentálne zistil, že má schopnosť inhibovať rast *Bacillus anthracis*. Hlavným problémom bola publikácia v taliančine, ktorá tak nevzbudila ohlas. Pričom ako paradoxné môžeme považovať, že rovnakú látku izolovali o dvadsať rokov neskôr britskí vedci Alsberg a Black, no nezamerali sa na jej antimikrobiálne účinky. Samotná látka nebola uznaná taktiež z dôvodov nepriaznivých účinkov, no jej esterový derivát sa využíval ako liek pri transplantáciach (Wikipedia, 2018).

1.5 Alexander Fleming

Britský lekár Sir Alexander Fleming je v dnešnej dobe považovaný za otca penicilínu a za synonymum antibakteriálnej liečby. Za začiatok príbehu môžeme považovať Flemingovu prácu v roku 1928 s kultiváciou baktérie *Staphylococcus aureus* na Petriho miskách, kde našiel, ako nám všeobecne známy a populárny príbeh hovorí, po návrate z dovolenky kolónie plesne. V kultúrach baktérie si mohol všimnúť okrúhle dvorce a priehľadné, autolyzované oblasti, čo vyhodnotil ako inhibičný vplyv plesne na rast kolónie baktérii. Následne usúdil, že plesne pôsobia inhibične vďaka látkam, ktoré tvoria. Danú látku nazval penicilín. V následnom výskume sa snažil pleseň kultivovať a inhibične pôsobiacu látku izolovať, keďže si uvedomoval značný liečebný potenciál. No zároveň sa ukázala obtiažnosť výskumu, keďže samotná látka penicilín bola značne nestabilná a v pomerne krátkej dobe podliehala rozkladu. Až o niekoľko rokov neskôr sa podarilo Normanovi Heatleymu a Edwardovi Abrahamovi izolovať penicilín pomocou éteru a metódy lyofilizácie, čo viedlo k umožneniu využitia vo väčšom množstve. Prelom nastal 12.2.1941, keď bolo liečivo podané prvému pacientovi. Predchádzalo tomu niekoľkomesačné zhromažďovanie potrebného množstva, keďže ani novo vyvinutá metóda (lyofilizácia) nedokázala poskytnúť okamžite dostatočne veľké množstvo látky. Ako premostenie k predchádzajúcim odstavcom môžeme spomenúť, že daný pacient bol pred podaním penicilínu neúspešne liečený práve sulfonamidmi. Vďaka nedostatočnému množstvu liečebnej látky pacient po pár dňoch zomrel, no i tak sa jednalo o pozitívny dôkaz úspechu

penicilínu ako netoxickej látky a otvorení novej cesty v liečbe infekčných ochorení. V nasledujúcich rokoch sa podarilo odstrániť aj problematiku produkcie malého množstva účinnej látky, keď v USA použili (opäť skôr šťastnou náhodou) pleseň z kukuričného výluhu (vyšší obsah aromatických zlúčenín) a tým nastal do konca druhej svetovej vojny značný priemyselný a komerčný rozvoj penicilínu ako liečiva. V závere tak môžeme povedať, že najdôležitejší prínos Alexandra Fleminga bol v uvedení si podstatnosti látky produkovanej plesňou a jej charakteristikou (rozdiely v účinnosti látok jednotlivých rodov) než samotnou prítomnosťou plesne (Beneš, 2012).

1.6 Antibiotika v Československu

Výroba antibiotík na území Československa sa začala v roku 1944 v Roztokách u Prahy (továreň Benjamin Fragner). Jednalo sa o penicilín označený ako BF Mykoin 510. Taktiež sa zvažovala výroba streptomycínu, keďže výrobný postup bol podobný. V slovenských pomeroch bol podstatný podnik Biotika v Slovenskej Ľupči, ktorý sa zaradil do prevádzky v roku 1958. Hlavným vyrábaným antibiotikom bol opäť penicilín. Podnik sa postupom času stal najväčším producentom antibiotík v Československu, kde prichádzali zaškolení pracovníci z Roztok u Prahy (ČT24, 2012; Senček, 2015).

2. Antimikrobiálne látky všeobecne

Antimikrobiálne látky sú širokou skupinou látok pôsobiacich inhibične na rast patogénnych organizmov často mikroskopického charakteru, a to baktérii, prípadne vírusov, húb alebo prvokov. Jedná sa tak o podstatnú škálu látok uplatňujúcich sa v liečebnom procese a zo širšieho hľadiska k nim môžeme radiť aj látky preventívneho charakteru ako antiseptiká a dezinficiencia. Z hľadiska delenia antibiotík je jedným z najdôležitejších princípov spôsob účinku. Antibiotiká môžu tak fungovať bakteriostaticky, teda inhibujú rast mikroorganizmov, prípadne baktericídne, s fatálnym účinkom na život mikroorganizmu. Samotná hranica medzi bakteriostatickým a baktericídnym účinkom môže byť v určitých prípadoch značne nejasná, keďže aj bakteriostatické antibiotiká pri vysokých koncentráciách môžu spôsobiť smrť cieľového organizmu, zatiaľ čo existujú mikroorganizmy rezistentné a nepodliehajúce vplyvu ani vysokých dávok baktericídnych činiteľov, napríklad enterokoky na penicilín G.

Jeden zo spôsobov delenia antibiotík je vzťahnutý na ich pôvod, respektíve proces získania účinnej látky. Poznáme tak antibiotiká prírodného pôvodu, syntetizovaných samotným mikroorganizmom (najčastejšie plesňou alebo baktériou) alebo syntetizovaných umelo, v zložitom farmaceutickom procese. Po minulé roky sa zvykol používať názov antibiotiká práve len pre látky prírodného typu, zatiaľ čo syntetické výrobky boli označované ako chemoterapeutiká. V dnešnej dobe sa z daného rozdelenia ustupuje a nepovažuje sa za chybné používať názov antibiotiká pre látky prírodného ani umelého pôvodu.

Z jednoduchšieho hľadiska môžeme deliť antibiotiká podľa mikroorganizmu, voči ktorému je mierený ich bakteriostatický alebo baktericídny účinok. Z tohto hľadiska tak poznáme látky ako antistafylokokové, antistreptokokové a mnohé ďalšie, no podotknúť môžeme prítomnosť antituberkulotík ako samostatnej skupiny účinnej voči mykobaktériam (prevažne *Mycobacterium tuberculosis*). Okrem daných látok existujú aj antivirotiká, antimykotiká či antiparazitiká.

Z komplexnejšieho hľadiska sú antibiotiká delené na základe ich chemickej stavby, ktorá podmieňuje mechanizmus pôsobenia v cieľovom mieste účinku. (WikiSkripta, 2018; Wikipedie, 2019).

2.1 Penicilíny

Ako prvé si môžeme uviesť značne širokú skupinu antibiotických látok, a to beta-laktámové antibiotiká. Faktorom ich pôsobenia je zároveň ich charakteristickou stavebnou zložkou, menovite beta-laktámový kruh. Pre správnu funkčnosť je nutná celistvosť kruhu, teda nenarušenie beta-laktámovej štruktúry. V rámci skupiny beta-laktámových antibiotík radíme látky ako penicilíny, karbapenémy, cefalosporíny, a monobaktámy. Samotná prítomnosť najmä penicilínových antibiotík značí o podstatnosti danej skupiny a jej širokej využiteľnosti v rámci liečebného procesu.

Keďže už penicilíny sú širokou skupinou látok, delíme ich do viacerých podskupín ako základné penicilíny, respektíve penicilíny s úzkym spektrom, následne aj protistafylokokové, protipseudomonádové penicilíny a konečne aj aminopenicilíny, nazývané tiež širokospektrálne. Typovo medzi najznámejšie patria napríklad benzylpenicilin, oxacilín alebo ampicilín. Základným stavebným kameňom je kyselina 6-aminopenicilánová a charakteristická je prítomnosť štvorčlenného beta-laktámového kruhu. Základom účinnosti je zástava tvorby peptidoglykanových reťazcov v bunkovej stene baktérii, čo vedie k ich lýze a smrti. Penicilíny sú tak baktericídne antibiotiká a častokrát sa využívajú ako lieky prvej voľby a fungujú aj v spolupráci s inými typmi antibiotík. Okrajovo si môžeme spomenúť aj ich netoxický charakter, kde najčastejším vedľajším príznakom býva alergická reakcia. Prítomná môže byť aj hemolytická anémia, no jedná sa o zriedkavý doprovodný znak. Využívajú sa tak v liečbe proti stafylokokom, streptokokom, no taktiež *Escherichia coli* (jedna z prvých baktérii, na ktorej bolo antibiotikum testované), *Proteus spp.* alebo *Pseudomonas aeruginosa*. Avšak ani penicilíny sa nedajú považovať za všeliek a najmä vzhľadom na prehnané používanie aj v neadekvátnych prípadoch dochádza k tvorbe rezistencie baktérií voči penicilínu. Za hlavný prvok rezistencie sa považuje bakteriálna tvorba beta-laktamáz, enzýmov, ktoré inhibujú aktivitu antibiotika. Enzým je tvorený približne 80 až 90 % zástupcov *Staphylococcus aureus*. U streptokokov dochádza k poruche cieľového PBP (penicillin binding protein) miesta pre antibiotikum alebo, pre gram-negatívne baktérie je typická znížená priepustnosť bunkovej steny (Lederberg, 1957; Urbášková a Marešová, 2005; Mokrý a kol., 2013).

2.2 Cefalosporíny

Ďalšou významnou skupinou beta-laktámových antibiotík sú cefalosporíny. Ako z názvu vyplýva, základným stavebným prvkom je kyselina 7-aminocefalosporánová, respektíve jej beta-laktámové jadro. Charakteristickým znakom je rovnako ako pri penicilínoch nízka toxicita a výhodou je možnosť aplikácie pacientom rôznej vekovej kategórie. Široké uplatnenie cefalosporínov vyplýva aj z širokej škály látok, ktoré medzi nich patria. Konkrétne môžeme hovoriť o viac než štyridsať liečiv cefalosporínového charakteru delených do piatich generácií na základe farmakodynamických vlastností ako účinnosť látky, schopnosť odolávať beta-laktamázam alebo schopnosť penetrácie a vstupu cez bunkovú membránu. To na druhú stranu vedie aj k negatívam v podobe nadužívania a stúpajúcej rezistencii a zvýšenej miere alergickej reakcie. Mechanizmus účinku je podobný ako pri penicilínoch a dochádza k zastaveniu tvorby bunkovej steny baktérie (baktericídna úloha spočíva vo väzba na PBP). Účinok cefalosporínov môže byť baktericídny, no taktiež bakteriostatický, v závislosti na prítomnosti autolyzínov. V rámci použitia sú účinne prevažne voči gram pozitívnym kokom, gram negatívnym tyčkáam, no účinok uplatňujú taktiež aj proti kmeňom *Proteus*, *Klebsiella* alebo *Pseudomonas*, v závislosti od generácie cefalosporínu. Menovite uplatňujeme liečivá ako cefalotín, cefotaxím alebo cefepím (Mokrý a kol, 2013).

2.3 Makrolidy

Makrolidy patria rovnako ako beta-laktámové antibiotiká medzi obsiahlu a značne rozšírenú skupinu liečiv, ktoré sa používajú pri antimikrobiálnej liečbe už od roku 1952. Na rozdiel od beta-laktámových antibiotík pôsobia prevažne bakteriostaticky a toxicita sa môže prejavovať až pri vyšších koncentráciách. Základnou štruktúrnou zložkou je makrocyclický laktón so štrnásť až šesťnásť členným kruhom. Niektoré zo starších liečiv majú nižšiu stabilitu v kyslom prostredí žalúdka (vdďaka väzbe sacharidov spôsobujúcich bázický charakter) a uplatňujú sa v podobe solí (Kučerová, 2010; Mokrý a kol., 2013).

Účinok makrolidov spočíva vo väzbe na 50S ribozomálnu jednotku a vedie k blokácii proteosyntézy iniciačného komplexu amino-acylovej translókácie. Naopak, zmeny na ribozomálnom receptore skrz metyláciu adenínového zvyšku vedú k zvýšenej rezistencii voči jednotlivým typom makrolidov, čo je ako dôsledok nadmerného využívania makrolidov v liečbe, respektíve podávania nízkych dávok (napríklad pri lokálnych zápaloch; Mokrý a kol., 2013).

Medzi podstatné vlastnosti patrí výrazný postantibiotický efekt spôsobený dobrou kumuláciou v tkanivách a naopak pomalé vylučovanie, čo vedie k antibiotickému účinku pretrvávajúceho aj po konci podávania antibiotika. Ďalšou charakteristickou črtou makrolidových antibiotík je účinok aj v rámci bunky vďaka jednoduchej penetrácii skrz bunkovú membránu, teda schopnosť pôsobiť aj na intracelulárne patogény. Medzi typické črty patrí aj ľahké prenikanie tkanivami, najmä mäkkými, hromadenie v tkanivách aj vo fagocytoch, priechodnosť cez placentu alebo krátky biologický polčas, čo vedie k nutnosti častejšieho podávania. Podstatným faktorom v rámci rozšírenia makrolidov v liečbe je, že patria medzi najmenej alergizujúce antibiotiká s nízkou toxicitou, spočívajúcou v absencii účinku na ľudské ribozómy.

Makrolidy sa uplatňujú najmä pri gram-pozitívnych baktériách, čiže širokej skupine stafylokokov a streptokokov, čo je výhodné pre pacientov alergických na penicilín. Rovnako tak sú úspešné pri liečbe infekcií s pôvodcami ako *Helicobacter pylori*, *Legionella*, *Bordetella* ale aj *Chlamydia trachomatis*. Makrolidové liečivá sú tak úspešným prostriedkom pri boji s ľahšími infekciami, prípadne infekciami sekundárneho charakteru a pri imunodeficitných pacientoch (napríklad HIV pozitívnych). Aj napriek značnej obľube (v roku 2008 sa spotrebovalo na území Slovenska cez 1 200 000 balení) sa využívajú mnohokrát až ako antibiotiká druhej voľby, po betalaktámoch, ak nie je možné ich nasadenie (napríklad pri respiračných infekciách; Kučerová, 2010; Mokry a kol., 2013).

Aj napriek nízkemu alergickému účinku majú makrolidy určité negatíva, napríklad prítomnosť tráviacich ťažkostí prípadne cholestatická pankreatitída, no najmä v novších generáciách liečiv sa nejedná o časté javy. Z tohto hľadiska sú makrolidy delené na tri generácie a typickými zástupcami sú erytromycín (I. generácia), ktorý je aj najstarším predstaviteľom, azitromycín (II. generácia) alebo telitromycín (III. generácia; Kučerová, 2010; Mokry a kol., 2013).

2.4 Linkozamidy

Jedná sa o antibiotiká v určitých ohľadoch podobné makrolidom, no ich stavebnou jednotkou sú aminokyseliny späté s aminosacharidmi. Vyskytujú sa v prírodnej podobe, no taktiež ako polosyntetické prípravky. Vlastnosťami ide o antibiotiká vhodné v boji proti gram-pozitívnym baktériám, avšak ešte špecifickejšie využitie sa uplatňuje pri anaeróbných mikroorganizmoch. Taktiež sa ich využitie indikuje pri zápaloch brušnej dutiny alebo gynekologických ťažkostiach. Pomerne zaujímavým a špecifickým je využitie pri ochorení malárie. Zároveň však treba dodať, že sa jedná o antibiotiká výhradne bakteriostatické a častokrát využívané ako alternatíva pri

alergicky reagujúcich pacientoch. Rovnako ako makrolidy majú aj linkozamidy dobrú lipofilitu a tým pádom jednoduché prenikanie do buniek (Mokrý a kol., 2013).

Mechanizmus účinku je založený na interakcii a inhibícii 50S podjednotky ribozómov. Pri pojme rezistencie je zaujímavým javom skrížená rezistencia s inými typmi antibiotík, a to konkrétne práve s makrolidmi a taktiež hovoríme o variabilnej, respektíve geograficky danej rezistencii typickej v rámci určitej skupiny mikroorganizmov (typicky stafylokoky). Ako ťažkosti spojené s užívaním sa môže vyskytnúť pseudomembránózna kolitída, teda útlm prirodzenej črevnej bioflóry s následným zväčšením populácií baktérií ako klostrídií, ktorých enzymatická výbava spôsobuje nekrotické črevné ťažkosti (Mokrý a kol., 2013).

Antibiotiká sú v rámci transportu dobre viazateľné s plazmatickým albumínom, no táto vlastnosť zároveň nelimituje dobrú vstrebateľnosť a priestupnosť tkanivami. Podstatná a efektívna je biotransformácia v pečeni a následné vylučovanie žľou prostredníctvom stolice. Daný proces zároveň podlieha krátkemu polčasu rozpadu (cca tri hodiny). Dobré vlastnosti boli pozorované aj v rámci potenciálneho znečistenia životného prostredia antibiotikom, ktoré sa dá redukovať tvorbou komplexov s horčíkom (konkrétne jeho oxidmi). V praxi sa jedná o hodnotný poznatok, keďže linkozamidy patria medzi najčastejšie znečisťujúce antibiotiká (Chen a kol., 2010; Mokrý a kol., 2013).

2.5 Tetracyklíny

Tetracyklíny sú antibiotiká, ktorých stavebným prvkom je jadro zvané aj tetracyklus, na ktoré sa viažu ďalšie podporné látky (napríklad radikály) a ovplyvňujú tak ich vlastnosti. Zároveň však môžu viazať katióny kovov ako vápnik, železo prípadne hliník a tvoria nerozpustné soli, cheláty, čo má nepriaznivý vplyv. Zároveň to však môže pozitívne ovplyvňovať účinok na baktérie zvláštnych druhov a pôvodcov chorôb ako mykoplazmózy (Mokrý a kol., 2013).

Taktiež ako pri makrolidoch sú aj tetracyklíny delené do troch generácií. Pre prvú je typický prírodný pôvod a zástupcovia ako tetracyklín alebo chlortetracyklín, no vo väčšine prípadov už nie sú využívané a v našich lokálnych podmienkach ani registrované. Výnimkou je jedine klasický tetracyklín, zároveň ako aj najznámejší zástupca skupiny tetracyklínov. Zväčša sa jedná o produkty *Streptomyces aureofaciens* či *S. rimosus*. Druhá a tretia generácia sú tetracyklíny pripravované zväčša semisynteticky s vhodnejšími vlastnosťami a využitím. Ako zástupcov môžeme zmieniť doxycyklín (II. generácia) alebo tigeicyklín (III. generácia),

prípadne najnovšiu polosyntetickú skupinu – glycylyklíny (Chopra a Roberts, 2001; Mokry a kol., 2013).

Aj tetracyklíny, podobne ako už zmienené makrolidy, fungujú na báze blokácie proteosyntézy, konkrétne 30S podjednotky ribozómov a vo výsledku tak blokujú pripojenie aminoacyl-tRNA. Je vhodné zmieniť aj systém prieniku antibiotika do bunky, kde sa pri prokaryotických (jednobunkových) organizmoch uplatňuje aktívny transport, zatiaľ čo pri väčších organizmoch (založených na eukaryotických bunkách) sa uplatňuje pasívna difúzia a tým sú pre nich menej toxické. So spôsobom transportu súvisí aj potenciálna rezistencia, ktorá sa prejaví ak dôjde k poruche práve transportného mechanizmu. Ako výsledok bude nemožnosť využitia dostatočného množstva antibiotika v bunke, čo vyvolá danú rezistenciu. Tento jav je však pomerne raritný pri mykoplazmatách a prípadne chlamýdiách. Zároveň je ešte potrebné dodať, že využitie tetracyklínov pri anaeróbných baktériách je neúčinné, čo je skôr výsada už zmienených linkozamidov. Taktiež o neúčinnosti liečby hovoríme v prípade gram-negatívnych mikroorganizmov.

Vstrebávanie tetracyklínov v tráviacom trakte je pomerne špecifické, keďže najlepšou a odporúčanou voľbou je, aby tak dochádzalo bez prítomnosti potravy. Tá môže obsahovať kationy kovov typu železo, vápnik alebo hliník, čo môže spôsobovať už zmienený jav tvorby chelátov. Ako paralelu s makrolidmi vidíme ľahkú vstrebateľnosť do tkanív, prienik cez placentu alebo metabolizáciu prebiehajúcu z väčšej časti v pečeni.

Účinok tetracyklínov je využívaný najmä pri baktériách zvláštneho typu ako mykoplazmata alebo chlamýdie, prípadne aj pri liečbe lýmskej boreliózy. Pomerne špecifickým prípadom využitia je liečba kvapavky, bežne potláčané penicilínom (Mokry a kol., 2013).

Prvou rezistentnou baktériou voči tetracyklínom bola *Shigella dysenteriae* a v poslednej dobe rastie rezistencia najmä medzi oportúnnymi alebo komenzálnymi baktériami. Rezistencia je daná blokáciou prítoku tetracyklínov (proces závislý na energii), prípadne tvorbou proteínov chrániacich ribozómy baktérií pred antibiotikom (Chopra a Roberts, 2001; Mokry a kol., 2013).

Záverom si ako zaujímavú, no o to v praxi podstatnejšiu informáciu môžeme zmieniť vekovú obmedzenosť aplikácie liečby. Napríklad pri cefalosporínoch nie je vek v užívaní faktorom, ktorý by sa zohľadňoval, tak pri tetracyklínoch sa z liečby vynechávajú osoby mladšie než osem rokov. Dôvodom je reakcia tetracyklínov s vápenatými iónmi, ktorá sa uplatňuje ako negatívny faktor vzhľadom k ich ukladaniu v rastových štrbinách, čo vedie k spomaleniu alebo zástave rastu. Taktiež môže v určitých prípadoch dochádzať k poškodeniu pečeneového tkaniva pri

metabolizácii liečiva alebo spomalenie proteosyntézy pri vysokých koncentráciách (Mokrý a kol., 2013).

2.6 Aminoglykozidy

Aminoglykozidy je baktericídna širokospektrálna skupina látok, ktorých chemickú podstatu tvorí spojenie aminoglykozidových a aminocyklitolových štruktúr, avšak existujú výnimky tvorené len jadrom aminoglykozidovej alebo aminocyklitolovej povahy, napríklad spektinomycín. Na rozdiel od predchádzajúcich typov antibiotík sa pri aminoglykozidoch upustilo od delenia do generácií a pri rozlíšení rôznych typov aminoglykozidov sa uplatňuje chemická podobnosť. Vzhľadom k pôvodu látky ich rozlišujeme na prirodzené (tvorené napr. *Streptomyces spp.*) a polosyntetické (napr. netilmicín). Menovite si môžeme spomenúť gentamicín, ako jeden z najznámejších a najpoužívanejších aminoglykozidov a za zmienku stojí aj streptomycín, známe antituberkulotikum, no v dnešnej dobe do značnej miery vytlačené novšími preparátmi. Využívanie iných druhov antibiotík, napríklad cefalosporínov, súvisí najmä s pomerne vysokou toxicitou aminoglykozidov (podstatnejšia je doba expozície než prekročenie dávky) a ich parenterálnym užívaním, čo ich lokalizovalo skôr do nemocničného prostredia. Na druhú stranu, po znížení popularity v osemdesiatych rokoch a nahradení skôr cefalosporínmi či fluorochinolónmi sa opäť dostali do povedomia vďaka synergii s inými antibiotickými zástupcami a zníženiu šance na rezistenciu (Mokrý a kol., 2013; Krause a kol., 2016; Švihovec a kol., 2018).

Aminoglykozidy majú baktericídny účinok, ktorý je daný inhibíciou proteosyntézy vďaka pôsobeniu na 30S podjednotku ribozómov. Tomu však predchádza vniknutie antibiotika cez stenu bunky, ktorý je umožnený tvorbou štrbín a doprevádzaný výtokom bunkového obsahu (tzv. uptake). Jedná sa tak o proces deformačný, na rozdiel od tetracyklínov, ktoré prenikajú stenou bez narušenia. Taktiež ide o energeticky náročný proces a účinok aminoglykozidov je možný len u aeróbných baktérií, keďže dokážu poskytnúť väčšie množstvo energie než anaeróbne (Mokrý a kol., 2013).

Použitie spočíva najmä v liečbe chorôb s pôvodcami ako sú *Pseudomonas*, *Serratia* či *Klebsiella*, teda gram-negatívnych mikroorganizmov. Taktiež bol pozorovaný priaznivý účinok aj proti zástupcom *E. coli* (vo viac než 90% prípadoch), no horšie výsledky boli pozorované pri *K. pneumoniae* tvoriacej karbapenemázu (približne 50% úspešných prípadov). Výhodou je opäť možná synergia s ďalšími antibiotikami (napríklad beta-laktámami). Často používaným

zástupcom je gentamicín, najmä pri infekciách, ktoré odolali účinku menej toxických antibiotík. Jedná sa o antibiotikum s krátkym biologickým polčasom a v organizme nedochádza k jeho metabolizácii, opúšťa tak organizmus nezmenený (Mokrý a kol., 2013; Krause a kol., 2016).

Nevýhodou použitia aminoglykozidov je ich toxicita, prevažne ide o ototoxicitu alebo nefrotoxicitu, čiže zásah do vestibulárneho aparátu prípadne renálnych tubulov. Ototoxicita môže mať v konečnom dôsledku za následok až irrevézibilnú stratu sluchu a zástupcom s najväčšou mierou komplikácii je neomycín (Mokrý a kol., 2013).

2.7 Chinolóny

Chinolóny sú látky nebakteriálneho pôvodu – jedná sa o synteticky pripravované preparáty z derivátu kyseliny 4-chinolon-3-karboxylovej, prípadne ich fluórom obohatené deriváty. Účinok chinolónov je založený na interakcii s bakteriálnou DNA, konkrétne s enzynom DNA gyráza (topoizomeráza II), čo vedie k inhibícii a zmenám v uložení DNA s následkom v podobe prasknutia bunky a jej smrti. Účinok chinolónov je tak baktericídny.

Vzhľadom k farmakokinetickým vlastnostiam je potrebné zmieniť, že chinolóny sú antibiotika dobre absorbovateľné (perorálne) a s podobne krátkym biologickým polčasom ako aminoglykozidy. Taktiež sú to látky schopné prenikať placentou, tkanivami a rovnako tak aj centrálnou nervovou sústavou. Zmienené vlastnosti sú typické najmä pre fluórované deriváty, zatiaľ čo nefluórované sa uplatňujú skôr v urogenitálnom trakte. Metabolizácia prebieha netradične z väčšej časti v obličkách než pečeni, potrebná aplikačná dávka tak zodpovedá aj výkonnosti a stavu obličiek.

Z hľadiska klasifikácie delíme chinolóny opäť podľa generácií (častokrát podľa šírky spektra účinku), konkrétnejšie poznáme štyri generácie, kde pri druhej, tretej a štvrtej generácii sa jedná prevažne o fluorochinolóny. V rámci prvej generácie sa jedná o preparáty zväčša už prekonané a väčšie zastúpenie majú liečivá druhej skupiny, ako napríklad ciprofloxacín alebo ofloxacín. Zástupcovia tretej a štvrtej generácie sú účinné voči mikroorganizmom typu *Streptococcus pneumoniae*, nazývame ich aj respiračnými fluorochinolónmi. Okrem liečby respiračných ťažkostí sú chinolóny už dlhé roky vhodným liečivom pri močových infekciách (Mokrý a kol., 2013).

2.8 Sulfonamidy

Sulfonamidy sú antibiotiká s cyklickou štruktúrou obsahujúcou sulfanilovú a amidovú skupinu. Práve umiestnenie sulfanilovej skupiny zohráva dôležitú úlohu vo vlastnostiach liečiva. Fungovanie účinku sulfonamidov je založené na inhibícii dihydropteroát syntetázy. Daný enzým je zodpovedný za premenu kyseliny paraaminobenzoovej na kyselinu dihydrolistovú, a keďže sulfonamidy sú zložením podobné práve kyseline paraaminobenzoovej, hovoríme o kompetitívnej inhibícii. Ak k danému princípu prirátame fakt, že baktérie tvoria kyselinu listovú vlastnou syntézou a nie príjmom z prostredia, vidíme spôsob fungovania sulfonamidov a vo výsledku ich bakteriostatický vplyv. Proces je výhodný aj z hľadiska priepustnosti kyseliny listovej membránou eukaryotickej bunky, čo znamená nízku toxicitu sulfonamidových liečiv. V rámci pôsobenia v organizme sa jedná o látky dobre priechodné placentou aj tkanivami, výnimkou nie je ani centrálna nervová sústava.

Z historického pohľadu sú sulfonamidy najstaršími syntetickými liečivami a využívali sa ešte pred nástupom penicilínov. Tak ako boli kedysi obľúbenými liečebnými prostriedkami, postupom času a s vývojom novších druhov antibiotík sa od ich používania postupne upúšťalo. Jedným z dôvodov bol aj vznik rezistencie a pôvodne širokospektrálne liečivo s účinkom na gram-plus aj gram-mínus mikroorganizmy sa dnes využíva v menšom počte prípadov a typicky pri infekciách močových ciest alebo kožných popáleninách. Dôvodom rezistencie je zmena cieľovej štruktúry liečiva – dihydrofolát syntetázy, ktorá ma voči nemu nižšiu afinitu.

Najvýznamnejším zástupcom a v Českej republike jediným využívaným je sulfamethoxazol. Podáva sa v komplexe zvanom kotrimoxazol a účinok je špecificky zameraný na sekvenčnú blokádu kyseliny listovej. Nevýhodou sú nežiadúce účinky spôsobené sulfonamidovou časťou, medzi ktoré patrí leukopénia, trombocytopénia alebo fototoxicita (Slíva a Votava, 2011; Mokry a kol., 2013).

2.9 Glykopeptidové antibiotiká

Jedná sa o baktericídne pôsobiace antibiotiká využívané najmä voči gram-pozitívnym baktériám. Účinok bol taktiež zaznamenaný aj u rezistentných MRSA kmeňov. Účinok je založený na blokácii tvorby bunkovej steny, no vplyv má taktiež na syntézu RNA. Spektrum pôsobnosti je pomerne úzke a zahŕňa zástupcov stafylokokov, streptokokov alebo klostrídií. Najvýznamnejším zástupcom je vankomycín, ktorý podávaný zväčša parenterálne (avšak v prípade liečby klostrídií perorálne) a vylučovanie zabezpečujú obličky, preto je dôležité zohľadniť vhodnú dávku pri pacientoch s renálnymi ťažkosťami (Mokry a kol., 2013).

3. Nové druhy antibiotík

3.1 Úvodné slovo

V súčasnej dobe môžeme požívať výhod farmaceutickej liečby, mať na výber užívať pri ochoreniach viacero druhov alebo typov antibiotík a úspešne tak bojovať s chorobami a budovať kolektívnu imunitu. Kdežto? v dobe pred penicilínom boli mnohé bežné infekcie smrteľnými, v dnešných dňoch sa potykáme skôr s problémami civilizačných chorôb, genetických porúch alebo etiológiou vychádzajúcou zo zlého životného štýlu. Mnoho pôvodcov chorôb a infekčných agens bolo eliminovaných, alebo v prípade varioly eradikovaných, prípadne máme prostriedky k úspešnej liečbe. Dobrým príkladom sú aj pokroky v liečbe HIV pozitívnych pacientov, kde sa v posledných mesiacoch a rokoch hovorí o liečivách schopných chorobu utlmiť, prípadne pri pozitívnych odhadoch aj eliminovať. A i keď ide o vírusový infekčný činiteľ nesúvisiaci s tematikou vývoja nových antibakteriálnych prípravkov, trend pokroku je značne viditeľný. Avšak prostriedky, ktoré sú schopné skvalitňovať a predlžovať život miliónom ľudí, sú aj vďaka našej nezodpovednosti rovnako efektívnou zbraňou. Populárnosť antibiotík je výrazná a prináša tak aj problém nadmerného alebo nevhodného užívania aj v prípadoch, keď daná liečba nemusí byť nutná. A spomenutie nadmerného zneužívania je len krok k pojmu, ktorý je v súčasnosti jedným z najväčších strašiakov, no zároveň aj motorom motivácie pri vývoji a výskume nových antibiotík – a to bakteriálnej rezistencie. Baktérie typu methicilin-rezistentného *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* tvoriace širokospektrálne beta-laktamázy, prípadne multirezistentné *Pseudomonas aeruginosa* sú v niektorých prípadoch nad sily bežne využívaných antibiotík (beta-laktamázy inhibujúce penicilíny) a vyvolávajú obavy pre budúcnosť znamenajúcu návrat pred dobu Alexandra Fleminga. Pozitívom môže byť neutíchajúci vývoj nových liečiv voči gram-pozitívnych baktériám, ktorý od roku 2000 priniesol už tridsať nových antibiotík. V prípade gram-negatívnych baktérii je výskum náročnejší, ale o to potrebnější z dôvodu vysokej rezistencie mnohých zástupcov tejto skupiny baktérii. Rovnako tak je problémom finančná stránka, keďže samotný proces vývoja je zdĺhavý a vyžaduje mnoho praktických zručností, teoretických znalostí a veľké množstvo opakovaných pokusov pre zaistenie účinku, a najmä bezpečnosti prípravku. To sa stáva pre veľké farmaceutické firmy odradzujúcim prvkom a v súčasnosti sa mu venuje len päť významných firiem. Výskum sa tak dostáva do rúk menších výskumných alebo akademických stredísk, resp. je v centre pozornosti pár vybraných, ekonomicky najsilnejších farmaceutických firiem. Pre zaujímavosť môžeme uviesť, že náklady častokrát činia až miliardu dolárov a jedná sa taktiež aj o časovo náročný proces, kde od prvej výskumnej

činnosti po uvedenie liečiva na trh môže ubehnúť celá dekáda (Hampl a kol., 2007; Coates a kol., 2011; Součková a Ruzsíková, 2016).

3.2 Systém výskumu

Na počiatku výskumu býva myšlienková organizácia a plánovanie. Hodnotí sa a vyberá vhodná oblasť záujmu a cieľu, voči ktorému má mať antibiotikum účinok, resp. v ktorej oblasti sa pociťuje najväčší liečebný deficit, samozrejme aj s pragmatickým ohľadom na náročnosť a cenu výskumu. Následne je zvolený „target identification“, na základe mechanizmu účinku, voči ktorému by malo liečivo vyvíjať aktivitu a inhibovať ho (receptor, enzým...). V ďalšom kroku sa vyberajú zo „zoznamu“ (tzv. chemická knižnica) potenciálne vhodných látok tie, ktoré poskytujú najväčšiu mieru zhody a najsilnejší potenciál účinku – tzv. hity. Po zohľadnení širšieho zoznamu možných látok dochádza ku konkrétnejšej selekcii (hit-to-lead), kde preskúvanie prebieha už na štruktúrach dostatočne blízkym tým skutočným. V ďalšom štádiu dochádza k *in vitro* (od molekúl až po celé organizmy), prípadne už *in vivo* výskumu, ktorý hodnotí správanie, vlastnosti a farmakokinetiku danej látky. Pri úspešnom výskumu môže látka (drug candidate) prejsť k preklinickému preskúvaniu, ktoré hodnotí a vykazuje ďalšie vlastnosti, spôsoby chovania a nepriaznivé účinky a až v závere prichádza na rad štádium klinického hodnotenia (Hampl a kol., 2007).

Výskum nových druhov antibiotík prebieha z chemického hľadiska v troch úrovniach – vývoj nových skupín, modifikácia už existujúcich tried alebo kombinácia oboch prístupov. Ako z posledných rokov vyplýva, vyvinúť úplne novú kategóriu liečiv je najťažším procesom. Za posledných vyše päťdesiat rokov bolo vyvinutých cez tridsať nových liečiv, no len dve nové skupiny – lipopeptidy a oxazolidinó?ny. Netreba však zabúdať, že dané skupiny majú účinok zameraný voči gram-pozitívnym baktériám, čo len utvrdzuje smutný obraz súčasnej situácie. Odhaduje sa, že vyvinúť ďalšie originálne molekuly môže trvať prinajmenšom päťdesiat rokov. Pre porovnanie – viac než dvadsať klasických zástupcov antibiotík sa objavilo v liečebnom procese už medzi rokmi 1930 – 1962. Treba však poznamenať, že vývojové „okno“ bolo zapríčinené aj sústredeníím sa na modifikáciu už existujúcich liečiv.

Výroba analógov je tak druhým, a zároveň najpopulárnejším, zaužívaným spôsobom tvorby antibiotických látok. Výhodou vyrábať nové antibiotikum na základe známej látky je podobnosť chemických a farmakokinetických vlastností, možných rizík a nežiaducich účinkov a taktiež menšia finančná náročnosť. Nevýhodou je obmedzený počet nových zástupcov

odvodených z materskej molekuly a táto cesta sa považuje skôr len za dočasné riešenie, pokiaľ nedôjde k vyvinutiu úplne novej triedy. Najhojnejšie používanou skupinou k tvorbe analógov sú cefalosporíny a penicilíny, ktoré sa modifikujú najmä v prospech účinku voči rezistentným druhom stafylokokov. K úpravám boli využité aj makrolidy za vzniku ketolidov, tetracyklíny vedúce k novým glycylycyklínom, chinolony a od nich odvodené fluorochinolony či des F(6) chinolony alebo glykopeptidy stojace za lipoglykopeptidmi (Kolář, 2007; Coates a kol., 2011).

Posledným spôsobom vývoja je kombinácia predchádzajúcich metód a jediným zástupcom sú tu streptogramíny. Základom antibiotika sú dve odlišné molekuly – dalfopristin (streptogramín A) a quinupristin (streptogramín B). Výsledkom je baktericídne antibiotikum inhibujúce proteosyntézu a s nízkou mierou výskytu rezistencie u rôznych druhov kokov (Khosla a kol., 1999; PharmWiki, 2016).

3.3 Rezistencia

Rezistencia je značným problémom súčasnej farmakologickej liečby, no z biologického hľadiska sa v prvom rade jedná o prirodzený mechanizmus. Mikroorganizmus má daný obranný systém voči chemickým látkam a antibiotikám – hovoríme o prirodzenej (primárnej) rezistencii. Tá môže byť typická pre daný mikroorganizmus a je daná jeho vlastnosťami, napríklad chýbajúcou bunkovou stenou alebo výskytom mikroorganizmu v prostredí, kde bola prirodzená prítomnosť antibioticky pôsobiacej látky. V prípade, ak sa baktéria stane odolná voči antibiotiku, na ktoré bola pôvodne citlivá, hovoríme o rezistencii získanej (sekundárnej), ktorá bola vytvorená v priebehu života baktérie spontánnymi mutáciami (vplyvom selekčného tlaku) kódujúcimi konkrétnu odolnosť. Taktiež môže dôjsť aj k extrachromozomálnemu prenosu rezistencie prostredníctvom prenesených plazmidov. Poznáme viacero mechanizmov stojacimi za odolnosťou voči antibiotikám, napríklad už zmienená zmena štruktúrneho miesta pre väzbu liečiva – najčastejšie sa jedná o PBP proteíny (problém pre beta-laktámové antibiotika) alebo ribozomálne proteíny (ovplyvňujúce vzťah k aminoglykozidom). Ak však nedochádza k problémom v naviazaní antibiotika na väzobnú štruktúru, rezistencia sa môže prejaviť aj pri vstupe liečiva do bunky – zmenou prenášača, narušením syntézy ATP nutnej pre transport alebo efluxom – aktívnym odčerpávaním antibiotika z bunky. Štruktúrne hovoríme o transportných proteínoch sprostredkujúcich extrúziu antibiotík späť do vonkajšieho prostredia a sú prítomné u gram-pozitívnych aj gram-negatívnych baktérií (typický RND - resistance nodulation cell division - mechanizmus) a občasne aj u eukaryotických organizmov. Spôsobom rezistencie je aj zmena metabolizmu v podobe tvorby náhradných, rezistentných

enzýmov alebo produkcia enzýmov rozkladajúcich antibiotika (napr. ESBL - extended spectrum beta-lactamases; Webber a Piddock, 2003; Dalecká, 2012; Göböová a Kuželová, 2013; Sun a kol., 2014; Ministerstvo pôdohospodárstva a rozvoja vidieka SR, 2016).

V nasledujúcich častiach textu budú podrobnejšie spomenuté konkrétne typy antibiotík, ich vlastnosti, prvky vývoja, spôsob účinku alebo cieľ zamerania a rozdelené s ohľadom na antibiotickú triedu, v ktorej sa nachádzajú - teda podobným systémom ako boli triedené už známe a v úvode popísané liečivá.

4. Zástupcovia nových druhov ATB voči gram-pozitívnym baktériam

4.1 Linezolid

Linezolid patrí do triedy oxazolidinónov a je tak jedným z prvých antibiotík novej triedy a jedným z najdôležitejších liečiv s účinkom na gram-pozitívne baktérie. Dôležité je spomenúť, že sa jedná o syntetické antibiotikum a účinok je založený na inhibícii proteosyntézy. Má uplatnenie voči baktériám z tried ako *Staphylococci*, *Enterococci*, *Streptococci*, prípadne aj *Mycobacterium tuberculosis*, *Rhodococcus spp.* alebo *Corynebacterium*. Účinok je pozorovaný aj pri anaeróbných členoch *Clostridium perfringens* alebo *Fusobacterium nucleatum* a v malej miere je antibiotikum úspešné aj pri gram-negatívnych baktériách, napríklad *Haemophilus influenzae*. Obľúbeným sa stáva aj v nemocničnom prostredí pri liečbe nozokomiálnych infekcií. Ako je vidieť z veľkého okruhu baktérii, voči ktorým má linezolid účinok, hovoríme o širokospektrálnom antibiotiku s dobrou povestou, ktorá spočíva aj v tolerancii ľudským organizmom s malým množstvom nežiadúcich účinkov. Linezolid bol zaregistrovaný už v roku 2000 a do Českej republiky sa dostal o dva roky neskôr. Poznať ho môžeme pod názvom Zyvox (Eliopoulos a kol., 2004).

4.1.1 Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku linezolidu má podstatu v inhibícii proteosyntézy, presnejšie v neumožnení vytvorenia iniciačného komplexu. Iniciačný komplex by pozostával z 30S ribozomálnej podjednotky, mRNA, iniciačných faktorov IF2 a IF3 a taktiež zainkorporovania fMet-tRNA. Z informácií by sa dalo usudzovať, že linezolid účinkuje priamo v mieste centra peptidyltransferázy, no podľa aktivity v *Halobacterium halobium* môžeme potvrdiť vplyv len v blízkej oblasti transferázy. Ďalšími formami účinku je narušenie preiniciačnej fázy zabránením interakcie fMet-tRNA s ribozomálnou podjednotkou, tentokrát v podjednotke o veľkosti 50S. Ako ďalšia alternatíva sa núka inhibícia 70S podjednotky bez začlenenia tRNA.

Okrem inhibície proteosyntézy má linezolid vzťah aj voči bakteriálnym faktorom virulencie, najmä ak ide o baktérie *Staphylococcus aureus* alebo *Streptococcus pyogenes*. Linezolid dokáže inhibovať enzýmy alfa-hemolyzín, streptolyzín O, prípadne DNAázu (Jones a kol., 2007).

4.1.2 Účinok voči konkrétnym zástupcom

Streptokoky

Úspešnosť linezolidu bola v prípade streptokokov preverená na kmeňoch rezistentných voči penicilínu, ceftriaxonu, klindamycínu, chloramfenikolu alebo tetracyklínu. Zvyčajne sa jednalo o *Streptococcus pneumoniae*, no testy boli vykonané aj v prípade stodesiatich kmeňov beta-hemolytických streptokokov a nechýbal ani *Streptococcus pyogenes*. Zvyčajná hodnota MIC bola 1 mg/l (pri niektorých kmeňoch 0,5; 1,6 alebo 2 mg/l; Jones a kol., 2007).

Klostrídium

Clostridium difficile je baktéria vyvolávajúca ochorenia spojené s hnačkami a žalúdočnými ťažkosťami. V súčasnosti sú pri liečbe bežne používané antibiotiká typu metronidazol a vankomycín, no ich spotreba je nadmerná a zároveň aj finančne nákladná. Z týchto dôvodov je použitie linezolidu novou a úspešnou možnosťou, a to pri použití dávok v objeme pod 4 µl/ml (Peláez a kol., 2002).

Gram-negatívne baktérie

I keď účinok linezolidu sa pohybuje prevažne vo sfére gram-pozitívnych baktérii, nie je neefektívny ani pri zástupcoch gram-negatívnych. Testy boli vykonané na *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia spp.* a *Mycoplasma spp.* Hodnoty MIC boli oproti gram-pozitívnym baktériám značne vyššie, a to 8 mg/l alebo aj viac (16 mg/l v prípade *Neisseria*). Pri bežne známych a značne rozšírených baktériách ako *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae* nebol linezolid účinný (Bouza a Muñoz, 2001).

4.1.3 Farmakokinetické vlastnosti

Z hľadiska použitia je linezolid antibiotikum podávané najjednoduchším spôsobom, v podobe tabliet. Účinná dávka bola stanovená na 600 mg a je jednotná pri všetkých formách použitia. Medzi ďalšie možnosti následne patrí intravenózna alebo perorálna aplikácia. Štúdie využívali k stanoveniu dávky a periodicity použitia nekompartmentárnu farmakokinetiku a došli k záveru, že liečivo vykazuje lineárne farmakokinetické vlastnosti. Smrteľná koncentrácia MIC pre patogény pretrváva v krvi po dobu dvanástich hodín, čo je aj interval dávkovania.

Z hľadiska absorpcie je linezolid veľmi účinné liečivo a práve stopercentná vstrebateľnosť ho činí veľmi efektívnym a ľahko použiteľným antibiotikom. Následne sa šíri krvou naviazaním

na plazmatické proteíny a počas rozpadu trvá podľa okolností a stavu organizmu 3,5 až 7 h a 24 min. Mierny vplyv na vstrebateľnosť a kinetiku vykazuje príjem masťného jedla spolu s liečivom, kedy dochádza k oneskoreniu úrovne maximálnej koncentrácie. Následný priebeh už nie je ovplyvnený a linezolid sa metabolizuje na dva produkty – kyselinu aminoetoxyoctovú a hydroxyetylglycín. Následne sú vylučované renálnou, ale aj neobličkovou cestou (Bouza a Muñoz, 2001).

Výhodou antibiotika je podobná plazmatická koncentrácia, či už ide o pacientov dospelého alebo staršieho veku a výrazný vplyv na hodnoty nemá ani mierne poškodenie pečene, prípadne obličiek. Zmeny nastávajú až v prípade ťažkého renálneho zlyhania vyžadujúceho dialýzu. Zmena dávkovania je nutná aj u detí, pri ktorých vykazuje linezolid vyšší clearance a je vhodné podávať väčšiu dávku (Dryden, 2011).

4.1.4 Nežiadúce účinky

Linezolid je organizmom vo všeobecnosti dobre znášaný, no nedajú sa vylúčiť príležitostne ťažkosti ako bolesť hlavy, hnačka alebo vracanie, v menej častých prípadoch dermatitída, vyrážky, kovová pachuť v ústach či zvýšený krvný tlak. S ohľadom na krvný obraz môžu pacienti zaznamenať zvýšenie leukocytov, najmä neutrofilov a eosinofilov. Taktiež by sa nemal zanedbať pokles hemoglobínu a krvných doštičiek, ktorých zníženie nastáva v priemere u 2,4 percenta pacientov. Následkom tak môže byť trombocytopenické krvácanie, no jedná sa o reverzibilný problém. Zmena počtu krvných elementov je znateľná až pri dlhodobjšom užívaní lieku (nad dva týždne). Z chemického hľadiska linezolid podporuje nárast množstva enzýmov AST (aspartátaminotransferáza), ALT (alaninaminotransferáza), alkalickéj fosfatázy či kreatinkinázy a na druhú stranu zníženie celkového proteínu, albumínu a sodných a vápenatých iónov (Bouza a Muñoz, 2001).

4.1.5 Rezistencia

Linezolid je v otázke vzniku možnej rezistencie vhodným liečivom vďaka viacerým charakteristikám. Primárnym faktorom podnecujúcim náročnosť vzniku bakteriálnej rezistencie je jeho pôvod – jedná sa o výhradne syntetické antibiotikum. To znižuje šancu na uplatnenie mechanizmov prirodzene sa vyskytujúcich pri antibiotikách tvorených samotnými mikroorganizmami. Zároveň je podstatným prvkom linezolidu, respektíve celej skupiny oxazolidinónov, inhibícia bakteriálnej proteosyntézy na úrovni ribozómov, kde existujúce

systemy rezistencie k ribozomálnym prvkom neumožňujú krížovú rezistenciu k linezolidu. Výhodou linezolidu je taktiež väzba na rRNA, konkrétne k V-doméne úseku 23S rRNA na 50S ribozomálnej podjednotke. Zmienaná doména je kódovaná rDNA génmi vo viacerých kópiách (pre *Enterococcus faecalis* štyri kópie, *Enterococcus faecium* 5-6 kópii), čím robí proces tvorby rezistencie veľmi náročným (Eliopoulos a kol., 2004).

Prípady rezistencie boli študované na *Staphylococcus aureus*, kde vznikla v jednom prípade na 8×10^{11} mikroorganizmov. Podkladom bola spontánna mutácia guanínu za uracyl vo V-doméne 23S rRNA a v laboratórnych podmienkach ju mohol vyvolať selektívny antimikrobiálny tlak (Eliopoulos a kol., 2004).

4.2 Tedizolid

Tedizolid patrí taktiež do skupiny oxazolidinónov a je tak po linezolide druhým dostupným antibiotikom z tejto skupiny liečiv. Podobnosť je patrná v oblasti účinku – tedizolid sa úspešne používa proti gram-pozitívnym baktériám, akým je už párkrát zmieneny metilín-rezistentný *Staphylococcus aureus*. Typické využitie spočíva taktiež pri akútnych infekciách kože a indikácia liečby tedizolidom je preferovaná najmä kvôli vysokej účinnosti pri nižšej podanej dávke. Základným kameňom fungovania tedizolidu je opäť inhibícia proteosyntézy, no v rámci porovnania je príhodné spomenúť nižšiu šancu výskytu rezistencie. V konečnom výsledku tak ide o liečivo podobné, no v mnohých ohľadoch dokonalejšie než linezolid, čo zodpovedá štrnástim rokom posunu vo výskume (antibiotikum bolo schválené pomerne nedávno, v roku 2014 pod názvom Sivextro; Burdette a Trotman, 2015; Součková a Ruzsíková, 2016).

4.2.1 Štruktúra

Tedizolid má v základnom stave fosfátovú podobu cyklického charakteru a k zmene z proformy na aktívnu formu dochádza metabolizáciou pomocou endogénnych fosfatáz. Typickým prvkom je prítomnosť D-kruhu (cyklický päťčlenný kruh so štyrmi atómami dusíku), ktorým sa odlišuje od linezolidu, a taktiež náhrada hydroxymetylovej skupiny za acetamid. Prítomnosť zmien v štruktúre napomáha byť tedizolidu účinnejším voči niektorým patogénom (vďaka účinnejšej inhibícii proteosyntézy), mať menšiu mieru výskytu rezistencie než u predchodcu a taktiež sa antibiotikum stáva viac rozpustným vo vode, čo napomáha účinnosti (Burdette a Trotman, 2015).

4.2.2 Mechanizmus účinku

Primárny spôsob účinku je podobný ako u linezolidu – antibiotikum má schopnosť inhibovať proteosyntézu. Z bližšieho pohľadu k nej dochádza pri naviazaní na 50S podjednotku ribozómu, presnejšie v oblasti 23S rRNA. Proces ďalej vedie k zablokovaniu tvorby 70S iniciačného komplexu, čím nemôže dôjsť k proteosyntéze. Linezolid svoju inhibičnú schopnosť pretavuje v bakteriostatický účinok (*in vitro*), no v niektorých výskumoch bolo zaznamenané aj baktericídne chovanie (*in vivo*; Burdette a Trotman, 2015).

4.2.3 Účinok voči konkrétnym zástupcom

Pôsobenie tedizolidu na stafylokoky je silnejší než u linezolidu, čo potvrdzujú čísla inhibičnej koncentrácie. MIC₅₀ bola u tedizolidu v hodnotách 0,25–0,5 µg/ml, zatiaľ čo u staršieho liečiva 1–2 µg/ml. Lepšia účinnosť sa týka kmeňov meticilín-rezistentných aj nerezistentných a taktiež koaguláza negatívnych. Postantibiotický vplyv bol u oboch liečiv podobný. Pri streptokokoch je situácia podobná a antibiotikum vykazuje voči beta-hemolytickým kmeňom MIC na úrovni 0,12–0,25 µg/ml. Tedizolid sa preukázal ako vhodné antibiotikum aj pri liečbe chorôb s pôvodcami typu *Moraxella*, *Haemophilus*, *Listeria* alebo *Legionella pneumophila* (Hall a Michaels, 2015).

4.2.4 Farmakokinetické vlastnosti

Cesta tedizolidu začína perorálnym alebo intravenóznym podaním a miera vstrebateľnosti dosahuje hodnoty vyššie než deväťdesiat percent. Rýchlosť nástupu liečiva je vysoká a maximálna koncentrácia je dosiahnutá už po hodine, ak hovoríme o vnútrožilnom podaní. Pre pripomenutie, čas linezolidu mohol dosiahnuť aj úroveň siedmich hodín, čo opäť potvrdzuje výhodnosť novšieho oxazolidinónu. Vo sfére porovnávania je ešte zaujímavejším faktorom potrebné množstvo účinnej dávky – 200 mg oproti 600 mg linezolidu. Biologický polčas nastáva po dvanástich hodinách a stála koncentrácia je udržiavaná približne tri dni. Vplyv jedla na linezolid nie je výrazný, ak berieme do úvahy schopnosť využitia organizmom, no maximálna koncentrácia a čas k jej dosiahnutiu môže byť znížený. Spracovanie liečiva prebieha v pečeni procesom sulfatácie a záver cesty nastáva vylúčením stolicou, prípadne v pätine množstva močom, čím sa stáva nie veľmi vhodnou voľbou pri liečbe močových ciest (Burdette a Trotman, 2015).

4.3 Prulifloxacín

Širokou skupinou liečiv sú flurochinolony, v rámci ktorej bolo za posledné dve desaťročia vyvinutých konkrétne sedem nových zástupcov: pazufloxacin, balofloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, antofloxacin, besifloxacin a prulifloxacin. Práve posledný menovaný prulifloxacin je pre miestne podmienky najpodstatnejší, keďže je z nových flurochinolonových liečiv jediným schváleným na území Českej republiky (Součková a Ruzsíková, 2016).

Prulifloxacin je lipofilné liečivo, z chemického a metabolického hľadiska sa jedná o proliečivo ulifloxacínu. Proces metabolizácie a počas rozpadu sú dostatočne dlhé, aby stačilo antibiotikum podávať raz denne. Účinnosť a výhodnosť antibiotika podčiarkujú aj jeho širokospektrálne schopnosti účinku a v rámci *in vitro* podania ide o najúčinnější flurochinolon. Antibiotikum sa podáva len perorálnou cestou a antimikrobiálne spektrum zahŕňa gram-negatívnych aj gram-pozitívnych zástupcov. Typické použitie sa vzťahuje aj na nozokomiálne ochorenia a akútne infekcie, najmä dolných močových ciest a chronickej bronchitídy. V komerčnej sfére je prulifloxacin predávaný pod značkou Unidrox (Keam a Perry, 2012).

4.3.1 Štruktúra

Liečivo existuje vo forme takzvaných farmaceutických kryštálov, a to vo forme samostatných molekúl alebo v komplexe s molekulami iného typu, napríklad hydráty, solváty alebo soli. Prevažne solváty sú podstatné pre farmaceutický vývoj, keďže môžu zvýšiť účinnosť a farmakokinetiku materskej molekuly.

V základnom ponímaní je prulifloxacin tvorený chinolonovou kostrou obsahujúcou štvorčlenný kruh s atómom síry a oxo-dioxolenylmetylovou skupinou, ktorá napomáha zlepšiť orálne vstrebávanie (Nanjwade a kol., 2013).

4.3.2 Mechanizmus účinku

Prulifloxacin bráni v priebehu procesov súvisiacich s DNA – replikácii, transkripcii a reparačným systémom. Dôvodom je inhibícia DNA gyrázy. Výsledkom sú baktericídne vlastnosti prejavujúce sa voči gram-pozitívnym, ale aj gram-negatívnym baktériám. V gram-negatívnej oblasti autori sledovali účinok najmä voči zástupcom ako *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Haemophilus spp.* či *Pseudomonas aeruginosa* a jednalo sa prevažne o španielske a talianske izoláty. Účinnosť ulifloxacínu bola výraznejšia než u iných flurochinolonov, v reči čísel činí inhibičná koncentrácia pre *Klebsiella spp.* 2 mg/l oproti 8 mg/l

u ciprofloxacínu. Aktivita pri gram-pozitívnych baktériách sa prejavuje u zástupcov ako *Staphylococcus aureus* (vysoko citlivý – MIC 0,5 mg/l), *Streptococcus spp.* či *Enterococcus spp.*, kde sa opäť ukázala citlivosť vyššia než u ciprofloxacínu, no na druhú stranu bola menšia ako pri moxifloxacíne. V prípade *Streptococcus pneumoniae* bola MIC v medziach 2-4 mg/l, kdežto pri moxifloxacíne 0,12 mg/l. Podstatný účinok ulifloxacínu sa prejavuje aj u špeciálnych rezistentných kmeňov ako *Staphylococcus aureus* rezistentný na oxacilín alebo metilín a najmä fluorochinolon rezistentný kmeň. Taktiež je antibiotikum vhodné pri liečbe nozokomiálnych infekcií (Keam a Perry, 2012).

4.3.3 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti hodnotíme u aktívnej formy liečiva, keďže metabolizácia a premena prulifloxacínu je rýchla (po vstrebaní z tráviaceho traktu pomocou hydrolýzy esterázami) a v plazme detekujeme len ulifloxacín. Maximálna plazmatická koncentrácia činí 1,6 µg/ml a je dosiahnutá už po jednej hodine, podobne ako pri tedizolide. Odporúčaná podávaná dávka je 600 mg, čo sa zhoduje s linezolidom. Šírenie krvou je zo 46 percent sprostredkované väzobnými proteínmi a liečivo je schopné ľahko prenikať tkanivami, čo je vhodné najmä pri pacientoch s karcinómom pľúc a dobrú infiltráciu vykazuje aj pri fagocytovaných bunkách. Výnimku tvorí mozgové tkanivo, kde po podaní nebol zaznamenaný výskyt (konkrétne v mozgovomiechovom moku).

V nezmenenej podobe sa ulifloxacín vylučuje obličkami (renálna koncentrácia 3 µg/ml) a proces nie je závislý od dávky. Počas rozpadu liečiva je desať až dvanásť hodín, sedem percent dávky sa vylučuje ako neaktívny metabolit a osemnásť percent ako ulifloxacín v rovnovážnom stave.

V rámci interakcie s látkami je vhodné zmieniť antacidá s iónmi hliníku, vápniku alebo horčíku, ktoré znižujú absorpciu liečiva. Antibiotikum zároveň zvyšuje hodnotu teofylínu (o približne 15 percent), čo je alkaloid podobný kofeínu indikovaný pri dýchacích ťažkostiach.

Dávkovanie sa odporúča zmeniť pri pacientoch s poškodením obličiek, kde dochádza (podobne ako pri pacientoch vyššieho veku) k zvýšeniu času potrebného pre dosiahnutie maximálnej koncentrácie. Jej hodnoty sa však už výrazne nemenia (Keam a Perry, 2012; Priory Medical Journals, 2010).

4.4 Cefalosporíny

Cefalosporíny zaznamenali za posledné obdobie značný vývoj a pribudli nové liečivá ako ceftobiprol, ceftaroline fosamil, Zerbaxa alebo Avycaz. Liečivá využívajú princíp nového typu molekuly – ceftolozan (v kombinácii so známym inhibítorom – tazobaktam), alebo nový druh beta-laktamázového inhibítora – avibaktam (klasická molekula ceftazidim plus avibaktam). Jedná sa o pomerne nové liečivá a nie je tak prekvapujúcim faktom, že niektoré sú ešte vo fáze klinických štúdií a neprešli oficiálnym schválením, prípadne sú registrované len v niektorých krajinách (Součková a Ruzsíková, 2016).

4.4.1 Ceftobiprol

Príkladom nového cefalosporínu schváleného len v niektorých krajinách je aj ceftobiprol, ktorý je registrovaný v dvanástich štátoch Európy, no v USA je stále prebiehajúce klinické hodnotenie.

Ceftobiprol je zároveň prvým z novej triedy cefalosporínov a jedná sa o širokospektrálne antibiotikum účinkujúce na gram-pozitívne aj gram-negatívne baktérie, s vhodnosťou liečby kožných a pľúcnych infekcií. Taktiež je účinný v boji s rezistentnými MRSA kmeňmi stafylokoka a uplatnenie nachádza aj v nemocničnom prostredí s rizikom nozokomiálnych nákaz. Ceftobiprol vychádza z proliečiva ceftobiprol medocaril metabolizáciou plazmatickými esterázami a mechanizmus účinku je daný inhibíciou tvorby bunkovej steny baktérie. Mikrobičidným schopnostiam ceftobiprolu napomáha možnosť väzby na PBP (penicillin binding protein), čím tvorí inhibičný komplex acyl-enzýmu. MIC má hodnotu 2 mg/l (pre MRSA) a bežná podávaná dávka je 500 mg, s užitím každých osem hodín (Laudano, 2011; Součková a Ruzsíková, 2016).

4.4.2 Ceftaroline fosamil

Ceftaroline fosamil je antibiotikum so širokospektrálnym účinkom zameraným najmä voči gram-pozitívnym baktériám, no taktiež je vhodným liečivom aj pri ľahších chorobách s gram-negatívnymi pôvodcami. Medzi typické použitie sa radí nasadenie pri akútnych kožných infekciách alebo pľúcnych komplikáciách. Antibiotikum sa označuje ako cefalosporín piatej generácie, čo na jednu stranu značí posun vo vývoji (keďže existujú štyri klasické triedy cefalosporínov), no z druhého pohľadu sa nejedná o úplne presne tvrdenie, keďže naznačuje prevahu v účinku ceftarolinu voči gram-negatívnym zástupcom, no liečivo ponúka rozšírené

možnosti práve pri použití u gram-pozitívnych baktérií. Z chemického hľadiska je ceftaroline fosamil prekursorom účinného ceftarolinu a v komerčnej oblasti je známy pod názvom Zinforo. Antibiotikum bolo registrované v roku 2010 (Laudano, 2011; Součková a Ruzsíková, 2016).

4.4.2.1 Štruktúra a mechanizmus účinku

Štruktúra ceftarolinu vznikla úpravou cefozopranu, ktorý je cefalosporínom štvrtej generácie. Ceftarolin fosamil sa mení v plazme na aktívne liečivo aj vplyvom rýchleho rozpustenia vďaka prítomnosti fosfonovej skupiny (prítomná len v proštruktúre). Štruktúra je tvorená štvorčlenným beta-laktámovým systémom obsahujúcim oximovú skupinu a tiazolový kruh (naviazaný na cefalosporínové jadro), ktoré zodpovedajú za aktivitu namierenú voči meticilín-rezistentným kmeňom stafylokoka. Oximová skupina má taktiež vzťah k beta-laktamázovej rezistencii. Lepšia účinnosť ceftarolinu voči MRSA kmeňom oproti iným beta-laktamázovým antibiotikám a cefalosporínom spočíva aj vo vyššej afinite k PBP – proteínu viažucemu penicilín. Väzba na PBP vedie k inhibícii tvorby bunkovej steny mikroorganizmu a je základom baktericídneho účinku ceftarolinu. Prítomnosť tiazolového kruhu je potrebná pre penetráciu gram-negatívnych pôsobiteľov a zvyšuje väzbovosť pre transpeptidázový enzým. Prítomná je tiež 5,8 väzba (s atómom dusíku), ktorá naopak inhibuje transpeptidázovú aktivitu. V štruktúre sa nachádza aj pyrimidínový kruh s pozitívnym a karboxylová skupina s negatívnym charakterom (Laudano, 2011).

4.4.2.2 Účinnosť a rezistencia

Ceftarolin preukázal širokospektrálny účinok naprieč škálou gram-pozitívnych aj gram-negatívnych baktérií a taktiež má opodstatnené využitie voči patogénom rezistentným ku klasickým antibiotikám. Ceftarolin tak môže byť nasadený pri liečbe chorôb s pôvodcami ako sú stafylokoky, listérie a taktiež streptokoky, čo je podstatný činiteľ pri kožných infekciách, keďže práve *Streptococcus pyogenes* je jednou z príčin. MIC liečiva sa pohybovala v hodnotách nižších než 0,5 mg/l (*S. pyogenes*) a tiež tak bola nižšia než u ceftriaxonu, čo podtrhuje účinnosť ceftarolinu. Účinok je zaujímavý aj z pohľadu rezistencie vďaka schopnosti antibiotika poradiť si s glykopeptid-intermediálnym, meticilín-rezistentným či vankomycín-rezistentným stafylokokom. Inhibičná koncentrácia bola < 1 mg/l pre MRSA alebo < 2 mg/l u VRSA (Laudano, 2011).

Z kategórie gram-negatívnych patogénov sa ceftarolin uplatňuje prevažne u enterobaktérií typu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (aj u ESBL), *Serratia marcescens* alebo *Haemophilus influenzae* (či už beta-laktamáza pozitívnych, negatívnych alebo na ampicilín rezistentných kmeňov). Pri účinku voči gram-negatívnym zástupcom je pozitívnou vlastnosťou ceftarolinu synergický účinok s inými antibiotikami, konkrétne aminoglykozidmi. Ako vhodná kombinácia sa ukázala spolupráca ceftarolinu s amikacínom, najmä proti ESBL *Pseudomonas aeruginosa*, alebo v dvojici s meropenemom voči *Escherichia coli*.

Ako jedna z neodmysliteľných výhod nových druhov antibiotík je nízka schopnosť baktérií si vyvinúť rezistenciu pre podávané liečivo. Ceftarolin nie je výnimkou a dosiaľ jediným kmeňom bol *Enterococcus faecalis*, ktorý si vyvíjal rezistenciu počas sériovej pasáže (Laudano, 2011).

4.4.2.3 Farmakokinetické vlastnosti

Ceftarolin fosamil sa podáva intravenózne a prvým krokom je metabolická premena na aktívnu formu liečiva – ceftarolin. Možným spôsobom podania je aj intramuskulárna cesta, no nie je veľmi využívaná. Veľkosť dávky činí 600 mg pri užívaní každých dvanásť hodín, respektíve je možné podávať aj 300/800 mg (pri inej frekvencii užitia). Priaznivou vlastnosťou je nízka väzba k proteínom (približne dvadsať percent podaného liečiva). Maximálna plazmatická koncentrácia pri prvej dávke je 19 mg/l a počas rozpadu 1,5 až 2,5 hodiny (Biek, 2010).

4.5 Lipoglykopeptidy

Lipoglykopeptidové, respektíve glykopeptidové antibiotiká tvoria významnú a dobre známu skupinu prípravkov využívaných už niekoľko desaťročí. Zameranie glykopeptidov je voči gram-pozitívnym baktériám a i keď je spektrum účinku pomerne úzke, jeho význam je o to podstatnejší, keďže sú úspešné pri liečbe rezistentných MRSA kmeňov. Opodstatnenie baktericídneho účinku je dané inhibíciou tvorby bakteriálnej steny, ktorá spočíva v prerušení tvorby peptidoglykanového reťazca. Hlavnú odlišnosť medzi tradičnými glykopeptidmi a novými lipoglykopeptidovými antibiotikami môžeme vidieť v ich pôvode – zatiaľ čo medzi starých zástupcov patria látky prírodné, antibiotika vyvíjané v posledných rokoch sú semisyntetické deriváty. Patria medzi ne liečivá dalbavancin, oritavancin alebo telavancin, ktoré sú známe aj ako druhá generácia glykopeptidov. Využívané sú najmä pri kožných infekciách a inhibičný účinok je zdokonalený blokádou terminálneho D-alaninu na základnom

peptide. Výhodou je taktiež dlhší polčas rozpadu (Mokrý a kol., 2013; Součková a Ruzsíková, 2016).

4.5.1 Dalbavancín

Dalbavancin je antibiotikum využívané pri liečbe infekcií vyvolaných gram-pozitívnymi pôvodcami a jedná sa účinkom a zameraním o alternatívu k linezolidu a taktiež pôvodným liečivám typu vankomycín a teikoplanín, u ktorých sa objavuje rezistencia. Dalbavancin štruktúrne vychádza práve z teikoplaninu, no ponúka vyššiu účinnosť (hlavne u stafylokokov) a väčšiu bezpečnosť. Charakteristickou vlastnosťou je výrazné predĺženie biologického polčasu, čo umožňuje podávať antibiotikum len raz týždenne. Antibiotikum je podávané intravenózne a bolo registrované v roku 2014 pod názvom Xydalba (Malabarba a Goldstein, 2005; Chen a kol., 2007; DrugBank, 2008).

4.5.1.1 Štruktúra

Prirodzene tvorené glykopeptidy sú lineárne peptidy, ktorej základom a hlavným antimikrobiálnym prvkom je D-alanyl-D-alanín. Glykopeptidy triedime na základe aminokyselín, konkrétne podľa ich aromatického alebo alifatického charakteru. Diferenciáciu ovplyvňujú aj sacharidy svojou polohou a štruktúrou alebo prítomnosť a počet atómov chlóru či hydroxylových skupín. Dalbavancin vychádza zo štruktúry teikoplaninu, ktorá bola izolovaná z kmeňa *Nonomuraea spp.* Modifikácia štruktúry je založená na absencii acylglukozamínu a naopak prítomnosti kyseliny acylaminoglukuronovej (namiesto acylglukozamínu) a metylamínovej skupiny. Rozdiel môžeme vidieť aj v dĺžke lipofilného reťazca a v polohe atómov chlóru (Malabarba a Goldstein, 2005).

4.5.1.2 Mechanizmus účinku

Dalbavancin má baktericídny účinok založený na inhibícii tvorby bunkovej steny. Tento proces je zastavený tvorbou komplexu s koncovými D-alanyl-D-alanín štruktúrami prítomnými na peptidoglykanových reťazcoch. Špecifickou výhodou dalbavancinu je taktiež schopnosť využiť lipofilný reťazec a ukotviť ho v bakteriálnej membráne, čo zvyšuje jeho afinitu a mikrobicídny účinok (Chen a kol., 2007).

4.5.1.3 Účinok voči konkrétnym zástupcom

Dalbavancin je vhodným liečivom voči baktériám s vyvinutou rezistenciou na staršie typy antibiotík (ako už zmienený vankomycín). Typickými zástupcami sú rezistentné kmene stafylokoka, počínajúc metilín rezistentným a končiac pri kmeňoch GISA či VRSA. Práve pri zástupcoch MRSA je dobre viditeľný rozdiel v účinnosti nového druhu antibiotika, dalbavancinu, v porovnaní s vankomycínom. Inhibičná koncentrácia u prvého menovaného činila výrazne nižšiu hodnotu – len 0,06 mg/l, pričom MIC vankomycínu bola 1 mg/l. Taktiež je účinnejší aj u streptokokov (MIC pre *S. pneumoniae*: 0,03 mg/l) alebo enterokokov (pre kmene Van-B a Van-C, väčšinou neaktívny u Van-A; Malabarba a Goldstein, 2005).

4.5.1.4 Farmakokinetické vlastnosti

Dalbavancin sa podáva intravenózne v dávke 1000 mg pre prvý týždeň, následne o sedem dni neskôr je užité polovičné množstvo. Najvýraznejším prvkom farmakokinetiky antibiotika je značný biologický polčas, ktorý dosahuje až 200 hodín (zvyčajne v rozmedzí 170 – 210 hod). Šírenie liečiva je sprostredkované pomocou proteínov, nezávisle na koncentrácii, s väzbovosťou až 93 percent. Vylučovanie prebieha obličkami v rámci moču (40 percent liečiva) a žlčou pomocou stolice (50 percent). Dobrou vlastnosťou antibiotika je aj relatívna telesná nenáročnosť, keďže farmakokinetiku neovplyvňuje vek, pohlavie ani sérový albumín a taktiež ani u pacientov s poškodením pečene, kedy nebola pozorovaná zvýšená koncentrácia liečiva. Podobný status platí aj u ľahkého poškodenia obličiek a pravdepodobne aj u ťažších insuficiencií, no tie sú ešte predmetom štúdií (Malabarba a Goldstein, 2005; Chen a kol., 2007).

4.6 Daptomycín

Daptomycin je antibiotikum prírodného pôvodu patriace do skupiny liečiv s novou originálnou -lipopeptidovou molekulou a účinkom voči gram-pozitívnym baktériám a rovnako tak voči odolným kmeňom MRSA. Daptomycin má baktericídny účinok daný naviazaním na cytoplazmatickú membránu a je účinným prostriedkom pri liečbe infekcií aj vďaka dlhému postantibiotickému účinku, čo umožňuje dávkovanie len jedenkrát denne. Liečivo bolo objavené už v osemdesiatych rokoch, no oficiálna registrácia po mnohých testovacích štúdiách prebehla až v roku 2003, respektíve roku 2006 v Českej republike, a komerčne je známy pod menom Cubicin (DrugBank, 2005; Marešová a Urbášková, 2011).

4.6.1 Štruktúra

Daptomycin je na vápniku závislé antibiotikum, ktorého základom je lipopeptidová štruktúra, konkrétne ide o tridekapeptid (trinásť členný) obsahujúci viacero skupín a substituentov. Zmienit' môžeme neproteínové aminokyseliny obsahujúce N-terminálny reťazec kyseliny dekanoylovej alebo laktónové jadro, čo je spoločným znakom aj iných lipopeptidových antibiotík. Daptomycin je prirodzene produkovaný plesňami *Streptomyces roseosporus* a výskumy naznačujú široký potenciál pre objav ďalších zástupcov lipopeptidových liečiv (Micklefield, 2004).

4.6.2 Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku je založený väzbou na cytoplazmatickú membránu, no zároveň liečivo nepreniká do cytoplazmy bunky. Proces zabezpečuje inaktiváciu membrány a jej funkčnosti, zároveň dochádza aj k jej depolarizácii a úniku iónov draslíka. Taktiež dochádza k zástave syntézy proteínov, nukleových kyselín a aj kyseliny lipoteichoovej, no smrť bunky spočíva práve v efluxe draslíka. Pri zmienke iónov nesmieme vynechať ani vápnik, ktorý je pre funkčnosť antibiotika nevyhnutný, konkrétne zabezpečuje jeho väzbu na membránu. Charakteristikou daptomycinu je rýchlosť účinku, kde dochádza k usmrteniu baktérii (aj odolných MRSA zástupcov) už v čase menšom než hodina. Veľkou výhodou je taktiež malý nežiadúci efekt (protizápalový), keďže antibiotikum nespôsobuje lýzu bunky a tým pádom nedochádza k úniku toxínov do organizmu (Steenbergen a kol., 2005; Marešová a Urbášková, 2011).

4.6.3 Účinnosť voči konkrétnym zástupcom

Daptomycin je účinný voči širokému spektru gram-pozitívnych baktérii, ako sú stafylokoky, streptokoky, klostrídie či bacily a listérie. Vplyv antibiotika zaznamenávame aj pri anaeróbných mikroorganizmoch alebo baktériách tvoriacich spóry. Najpodstatnejší vplyv liečiva sa uplatňuje pri multirezistentných kmeňoch, konkrétne vyjadrené číselnou hodnotou je MIC pre MRSA mikroorganizmy 1 mg/l. Naproti tomu MIC vankomycínu pre vankomycín-rezistentné kmene činí až 8 mg/l. Hodnota inhibičnej koncentrácie daptomycinu pre bežne citlivé kmene býva pod 1 mg/l (Marešová a Urbášková, 2011).

4.6.4 Farmakokinetické vlastnosti

Medzi charakteristické vlastnosti farmakokinetiky daptomycínu patria premenné ako závislosť účinku od koncentrácie, dlhý biologický polčas a taktiež postantibiotický účinok či linearita farmakokinetiky bez akumulácie liečiva. Dlhý biologický polčas znamená konkrétne osem hodín a antibiotikum je nutné podávať len raz denne pri dávke 4 mg/kg. Keďže vylučovanie daptomycínu obstarávajú obličky, pri pacientoch s ťažšou formou dysfunkcie je nutné upraviť dávkovania na dvojdennú frekvenciu. Klodom liečiva je aj neprítomnosť liekových interakcií, keďže na metabolizácii sa nepodieľajú pečňové enzýmy (Steenbergen a kol., 2005).

4.6.5 Rezistencia

Daptomycin je pomerne účinné liečivo a zároveň medzi jeho prednosti patrí aj nízka miera tvorby rezistencie baktérii voči nemu a nie sú zaznamenávané výrazné prípady zlyhania antibiotika. Problémom môžu byť bodové mutácie, ktorých výskyt vedie k výmene aminokyselín v proteínoch cytoplazmatickej membrány. Tento jav následne znemožňuje väzbu daptomycínu na membránu, čím eliminuje mechanizmus jeho účinku. Dôsledkom nemusí byť len vytvorenie úplnej rezistencie, ale taktiež zvýšenie potrebnej inhibičnej koncentrácie antibiotika (Marešová a Urbášková, 2010).

5. Nové antibiotiká účinné voči gram-negatívnym baktériám

5.1 Doripenem

Doripenem patrí do skupiny karbapenemov a dopĺňa škálu liečiv účinných proti gram-negatívnym patogénom ako meropenem, biapenem alebo ertapenem. Z daných liečiv patrí medzi najnovšie a pre oficiálne užívanie bol registrovaný v roku 2005 pod názvom Doribax. I keď je zameranie antibiotika podstatné najmä kvôli liečbe infekcií spôsobených gram-negatívnymi pôvodcami, jeho schopnosti taktiež pokrývajú skupinu gram-pozitívnych alebo anaeróbnych pôsobiteľov. Antibiotikum sa podáva parenterálne a má nevýrazné nežiadúce účinky (DrugBank, 2008; Paterson a DePestel, 2009; Keam, 2012).

5.1.1 Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku doripenemu je založený, podobne ako aj u iných karbapenemov, na reakcii s bunkovou stenou baktérie. Po preniknutí do bunkovej steny deaktivuje penicilín viažuce proteíny (najmä skupiny Ia, Ib a II). Zmeny v jej štruktúre prebiehajú už do dvoch hodín a inhibičný proces je zakončený bunkovou smrťou. Výhodou doripenemu oproti imipenemu je aj stabilita voči hydrolýze beta-laktamázami či rekombinantnou dehydropeptidázou (Keam, 2012).

5.1.2 Účinnok u špecifických zástupcov

Doripenem je využívaný pri liečbe komplikovaných infekcií prevažne močových ciest alebo v intraabdominálnej oblasti a taktiež pri pneumónii. Z hľadiska konkrétnych infekčných zástupcov ponúka možnosť liečby pri gram-pozitívnych baktériách, typicky stafylokoky alebo streptokoky, no charakteristický význam vidíme pri gram-negatívnych pôvodcoch. Antibiotikum bolo testované a porovnávané s ďalšími zástupcami zo skupiny karbapenemov (ertapenem, imipenem a meropenem) voči bežným baktériám ako *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* alebo *Pseudomonas aeruginosa*. Záverom sa dá povedať, že doripenem sa uplatnil s najlepšou účinnosťou najmä pri zástupcoch *E. coli* (MIC doripenemu menej než 0,016 mg/l proti 0,25 mg/l u imipenemu) a *K. pneumoniae* (MIC 0,03 mg/l u doripenemu proti 0,25 mg/l u imipenemu). Ertapenem vykazoval podobné hodnoty. Rozdiely sa dajú pozorovať pri *Acinetobacter spp.*, kde najlepšiu účinnosť vykazoval imipenem a meropenem s MIC 8 mg/l, na rozdiel od 16 mg/l u doripenemu (Jones a kol., 2005; Paterson a DePestel, 2009).

5.1.3 Farmakokinetické vlastnosti

Doripenem je parenterálne podávané antibiotikum s lineárnou farmakokinetikou. Zvyčajne je užitá 500 mg dávka prostredníctvom infúzie (hodinové podanie). Biologický polčas liečiva je hodina, no doba sa môže predĺžiť vzhľadom k závislosti na funkčnosti obličiek. Rovnako tak je pri pacientoch s renálnym poškodením odporúčaná zmena dávkovania. Liečivo sa viaže na plazmatické proteíny len približne z ôsmich percent a maximálna plazmatická koncentrácia dosahuje hodnotu 23 µg/ml (Paterson a DePestel, 2009).

5.1.4 Nežiaduce účinky

V rámci štúdií a užívania neboli zaznamenané výrazné nežiaduce účinky a doripenem aj v tomto ohľade splňa vysoké kritéria pre novo vyvinuté liečiva. Medzi nepriaznivé javy spojené s užívaním doripenemu môže patriť bolesť hlavy, nevoľnosť, hnačka a vyrážka. Za zmienku stojí aj porovnanie s imipenemom, kde bol zaznamenaný trojnásobne menší počet záchvatov pri liečbe pneumónie pacientov s ventilátorom (3 z 262, resp. 10 z 263 pacientov), no taktiež sa nepreukázal priamy súvis komplikácií s liečivami (Paterson a DePestel, 2009).

5.2 Tigecyklín

Tigecyklín je antibiotikum z triedy tetracyklínov, konkrétne prvý zástupca z novej skupiny glycylycyklínov. Skupina je podobná minocyklíckým látkam a oproti klasickým tetracyklínom pridáva vlastnosti znižujúce možnosť vzniku rezistencie, ako napríklad aktivita aj v prítomnosti efluxných púmp alebo ochranných mechanizmov ribozómov. Tigecyklín je podávaný parenterálne a využíva sa pri liečbe infekcií spôsobených gram-pozitívnymi i gram-negatívnymi zástupcami a taktiež odolnými rezistentnými kmeňmi alebo mykobaktériami. Registrovaný bol v roku 2005 pod názvom Tygacil (DrugBank, 2005; Pankey, 2005; Stein a Craig, 2006).

5.2.1 Štruktúra

Tigecyklín má, ako zástupca skupiny tetracyklínových antibiotík, prítomnú štvorkruhovú cyklícku uhlíkovú kostru. Skelet zároveň obsahuje substitúciu N-alkyl-glycylylamidovej skupiny v rámci D-kruhu, ktorá je typická pre novú skupinu glycylycyklínových liečiv. Tá je prostredníkom pre oddialenie, prípadne až zabránenie rezistencie a vďaka nej bol tigecyklín

odvodený od minocyklínu. Sumárny chemický vzorec antibiotika je $C_{29}H_{39}N_5O_8$ (Pankey, 2005; Doan a kol., 2006).

5.2.2 Mechanizmus účinku

Tigecyklín pôsobí väzbou na 30S podjednotku ribozómu a blokuje transport aminoacyl-tRNA na väzobné miesto ribozómu. Vo výsledku tak tigecyklín inhibuje proteosyntézu tým, že znemožní zainkorporovanie aminokyselinových zvyškov do peptidových reťazcov. V oblasti ribozómov dochádza taktiež k vzniku rezistencie u klasických tetracyklínov, a to vplyvom tvorby proteínov, ktoré zvyšujú disociáciu liečiva z väzobného miesta. Zvýšená afinita k väzobnému miestu v prípade tigecyklínu je daná prítomnosťou bočného reťazca (obsahujúceho NH zložky a atóm kyslíku) na deviatom atóme uhlíku (oproti minocyklínu). Skupina má vplyv aj na zníženie efluxu liečiva, ktorý je taktiež príčinou rezistencie (Doan a kol., 2006).

5.2.3 Účinok voči konkrétnym zástupcom

Tigecyklín je vhodným prostriedkom liečby pri infekciách s gram-pozitívnymi, gram-negatívnymi či anaeróbnymi pôvodcami. Podstatnosť antibiotika sa v rámci gram-pozitívnej skupiny mikroorganizmov prejavuje najmä v schopnosti účinku voči zástupcom rezistentným na staršie druhy antibiotík. Tigecyklín je tak využívaný pri liečbe oxacilín-rezistentných *S. aureus* alebo koaguláza-negatívnych stafylokokov, taktiež sa uplatňuje aj voči vankomycín-rezistentným enterokokom či beta-hemolytickým streptokokom. Aktivita tigecyklínu je značná aj v porovnaní s účinnými antibiotikami ako linezolid alebo dalfopristín. Tvrdenie je podložené aj niektorými štúdiami, ktoré uvádzajú tigecyklín ako najúčinnjšie antibiotikum voči vankomycín-rezistentným enterokokom s MIC o hodnote 0,25-0,5 mg/l (Pankey, 2005).

Keďže je tigecyklín antibiotikom vyvíjaným najmä pre potreby liečby gram-negatívnych infekcií, je podstatné zmieniť jeho účinok aj v tejto oblasti. Antibiotikum má široké uplatnenie pri skupine *Enterobacteriaceae*, a to či už disponujú alebo nedisponujú enzýmy ESBL (beta-laktamázy širokého spektra). Hodnota inhibičnej koncentrácie bola pre väčšinu kmeňov menej než 4 mg/l, konkrétne môžeme zmieniť MIC pre *E. coli* (0,25-1 mg/l) alebo pre *Klebsiella pneumoniae* (pre ESBL aj non-ESBL MIC₉₀ 1-2 mg/l). Jednou z výnimiek inak dobrých výsledkov účinnosti je *Proteus mirabilis*, kde bola znížená aktivita aj ako dôsledok efluxnej pumpy a antibiotikum vykázalo horší výsledok ako staršie tetracyklíny. Naopak zástupcovia

Acinetobacter spp. boli citlivý na imipenem len z dvadsiatich percent, zatiaľ čo tigecyklín si poradil v deväťdesiatich percentách prípadov (Pankey, 2005).

5.2.4 Farmakokinetické vlastnosti

Tigecyklín je antibiotikum podávané intravenózne o dávke 100 mg jednorazovo (najmä pri elektívnych chirurgických zákrokoch), alebo každých dvanásť hodín o polovičnom množstve (prvotná dávka činí taktiež 100 mg). Antibiotikum sa šíri plazmou vo väzbe na plazmatické proteíny (71 až 89 percent liečiva) a disponuje dobrým prienikom do tkanív (prevažne mäkkých – žľez, pľúca). Hodnota maximálnej koncentrácie dosahuje 1,45 mg/ml (pre dávku podávanú tridsať minútovou infúziou) a biologický polčas je približne 27 hodín, čo je výrazne viac než pri doripeneme. Zároveň nebol zaznamenaný výrazný vplyv pohlavia, rasy, stravy alebo poškodenia obličiek na farmakokinetické vlastnosti antibiotika, no faktor stravy môže zlepšiť toleranciu pre liečivo a taktiež je vhodná opatrnosť pri renálnej dysfunkcii, kedy dochádza k zvýšeniu maximálnej koncentrácie v plazme. Tigecyklín sa metabolizuje v pečeni (glukuronidácia) a je vylučovaný primárne žľazou a výkalmi (z necelých dvoch tretín) a len približne 22 percent sa odvádza močom (Pankey, 2005; Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2013).

5.3 Plazomicín

Plazomicín patrí medzi aminoglykozidové antibiotiká a je odvodený od sisomicínu. Liečivo je momentálne v tretej fáze klinického testovania, no zatiaľ neboli preukázané žiadne závažné nežiaduce vplyvy ako nefrotoxicita alebo ototoxicita. Plazomicín sa tak radí medzi semisyntetické antibiotiká novej generácie a očakáva sa prínos v liečbe nemocničných nákaz, lokálnych katérových zápalov alebo zložitých močových infekcií.

Plazomicín má baktericídny účinok voči gram-pozitívnym aj gram-negatívnym baktériám, kde pre väčšinu zástupcov skupiny *Enterobacteriaceae* bola vykázaná hodnota MIC menšia než 1 µg/ml. Výnimkou bol, podobne ako pri tigecyklíne, *Proteus mirabilis* alebo *Pseudomonas aeruginosa* s MIC 16 µg/ml. Antibiotikum bolo účinné aj pri ESBL kmeňoch alebo metecilín-rezistentných zástupcoch (Galani, 2014; Piddock, 2015).

5.4 Teixobaktín a kultivácia na umelých médiách

Teixobaktín je antibiotikum nového druhu získané jednou z najnovších metód s veľkým potenciálom pre budúcnosť – iChip. Metóda je založená na kultivácii baktérií v umelom prostredí, no s použitím prirodzenej pôdy. S použitím bežných metód využívajúcich umelé média je možné kultivovať len 1% baktérii. S použitím tejto metódy sa otvára rozsiahli potenciál získať antibiotické látky aj z mikroorganizmov, pri ktorých to doteraz nebolo možné. Odhaduje sa, že je ešte približne 60% kmeňov, ktoré je možné kultivovať a získať tak liečebné látky.

Ku kultivácii sa využíva iChip – izolačný čip, ktorý pozostáva z plochých polyoxymetylénových dosiek s priechodnými otvormi. Centrálna časť sa následne ponorí do bunkovej suspenzie a priechodné otvory zabezpečia, že sa v nich zachytí určitý počet buniek (počet môže byť rôzny, prípadne aj jedna bunka na jeden otvor). Bunky sa tým oddelia a membrány aplikované pri otvoroch zabránia ich migrácii. Vrchná a spodná doska vytvárajú tlak pre ďalšie oddelenie buniek, popričom bunky inkubujeme za pomoci pôvodného prostredia – bunky tak majú potrebné živiny a rastové faktory. Bunky sú následne premyté a môžeme ich mikroskopicky pozorovať.

Výsledkom je teixobaktín – antibiotikum prírodného pôvodu, ktoré má gram-pozitívny účinok, no v rámci použitej techniky sa očakáva prínos v izolácii antibiotík s aktivitou aj voči gram-negatívnym baktériám. Hlavný potenciál antibiotika sa vidí v liečbe invazívnych infekcií a meticilín-rezistentných kmeňov baktérií. Pri testovaní nebol zaznamenaný žiaden rezistentný zástupca *S. aureus*, čo dáva do budúcnosti optimistický pohľad a malú šancu na vytvorenie rezistencie. Mechanizmus účinku funguje na základe inhibície tvorby peptidoglykanu pomocou väzby na lipid II a lipid III (Nichols a kol., 2010; Piddock, 2015; Součková a Ruzsíková, 2016; Wikipedia, 2018).

6. ZÁVER

Cieľom záverečnej práce bolo najprv oboznámiť sa s látkami účinnými voči bakteriálnym organizmom z všeobecného hľadiska, po stránke štruktúry a najmä účinku. Taktiež mala práca ponúknuť krátky pohľad skrz ich minulosť, ktorá je z hľadiska histórie ľudstva značne krátka a datuje sa len do konca devätnásteho storočia. O to bolo zaujímavejšie sledovať snahu o boj proti baktériám a infekciám, ktorá siaha nie stovky, ale tisícročia pred súčasnosť. V štúdiu tohto prieseku dejín som mohol vidieť prechod od jednoduchosti založenej na empirii a systéme „pokus-omyl“ v časoch staroveku až po poznanie samotnej príčiny mnohých chorôb a pochopením bakteriálnej infekčnosti. Tento poznatok považujem za najpodstatnejší k ďalšiemu posunu vo vývoji liečiv, a i keď samotný Alexander Fleming bol skôr šťastlivec a nemal až taký význam na tejto ceste, ako sa mu tradovaním priraduje. No práve on bol tým medzistupňom, ktorý potvrdil správnosť druhej hlavnej myšlienky - mikrobiálneho antagonizmu - ako nenahraditeľným prvkom k cieľu, ktorým boli a sú práve antibiotiká.

Alexander Fleming a penicilín tak odštartovali moderný antibiotický boj založený na faktoch, systematickém prístupe a konkrétnych pôvodcoch, než na náhode a výsledkoch získaných nejasným spôsobom. Špecifická štruktúra rôznych skupín antibiotík má presah k ich vlastnostiam a účinku voči vybranému nehodiacemu sa pôvodcovi. Poznáme tak liečivá s typickými zložkami štruktúry, ako je beta-laktámový kruh pre penicilíny a cefalosporíny, alebo laktónový kruh u makrolidov. Z pohľadu účinku boli antibakteriálne látky vyvíjané s účelom blokácie a deštrukcie nukleových kyselín a proteínov, zastavenie ich delenia alebo tvorby bunkovej steny.

Rôzne kmene baktérií si pre čo najvyšší účinok útlmu žiadajú konkrétny spôsob inhibície a rovnako tak má rozhodujúcu úlohu ich stavba, konkrétne bunková stena a tým ich delenie na gram-pozitívnych a gram-negatívnych zástupcov. To považujem za tretí podstatný bod týkajúci sa práve hlavnej témy práce, a to vývoja nových druhov antibiotík. Je pozorovateľný značný rozdiel v obťažnosti vývoja liečiv proti gram-pozitívnych baktériám, kde môžeme čítať desiatky zástupcov, čo je rozsiahlejšia škála než v prípade gram-negatívnych. Dobrým príkladom je linezolid, jedno z prvých antibiotík novej triedy, zaregistrovaný už v roku 2000. Aj napriek jeho širokospektrálnym účinkom a schopnosti potlačiť nozokomiálne infekcie sa účinnosť radikálne znižuje v oblasti gram-negatívnych baktérií. Spolu so štruktúrne podobným tedizolidom, liečivom taktiež zo skupiny oxazolidinónov, sa stali pevnými piliermi v boji s rezistentnými baktériami. Na pomery súčasného výskumu zaznamenali značný posun

fluorochinolóny a cefalosporíny, kde v prípade prvej zmienenej skupiny bolo vyvinutých sedem zástupcov – za zmienku stojí hlavne prulifloxacín. Na rozdiel od oxazolidinónov alebo daptomycínu, kde sa jednalo o úplne novú látku, šlo o modifikáciu pôvodnej molekuly. V tomto bode je dôležité si uvedomiť základné prvky výskumu nových liečiv – a to vytvorením novej molekuly alebo úpravou pôvodnej, prípadne kombináciou oboch spôsobov. Nie je ťažké si domyslieť, že práve prvý menovaný systém vývoja je technicky a finančne náročnejší, čo dáva náskok v počte liečiv napríklad práve u fluorochinolónov.

U gram-negatívnej skupiny baktérií tak zaznamenávame pokrok značne pomalší a latentnejší, než u gram-pozitívnych kmeňov. Príčinou je najmä zložitosť stavby membrány a bunkovej steny a rýchlejšia schopnosť adaptácie na nové antimikrobiálne látky. Jedným z liečiv je doripenem, ktorý vykazuje účinok práve inhibíciou steny bunky. Prísľubom do budúcnosti môže byť taktiež kultivácia na umelých pôdach metódou iChip, ktorá skrýva široký potenciál.

Jednou z hlavných tém súčasnej mikrobiológie je rezistencia patogénov na liečivá a nutnosť prichádzať s novými látkami a spôsobmi obrany. Práve otázka rezistencie je najpodstatnejšou zložkou a motiváciou pre výskum nových liečiv a stáva sa tým kľúčovým faktorom, ktorý stojí za súčasným strachom z antimikrobiálnej budúcnosti. Síce každým dňom prebieha boj o získanie kontroly nad nepriazňou rezistencie a vývoj, i keď pomaly, tak napreduje. No považujem za najpodstatnejšie si uvedomiť nie len výhody, ale aj zodpovednosť, ktorú nám antibiotiká priniesli a snažiť sa k nej prikrčiť dospelým prístupom. Ak si osvojíme heslo, že nie je nutné na každý kašeľ predpísať penicilín, máme o to väčšiu šancu tento boj vyhrať a nevrátiť sa do čias pred Alexandrom Flemingom.

POUŽITÁ LITERATÚRA

- Antibiotic. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. St. Petersburg (Florida): Wikipedia Foundation, 30. 05. 2004, last modified on 30.06.2019 [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotic>
- Antibiotikum. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. St. Petersburg (Florida): Wikipedia Foundation, 14. 06. 2006, last modified on 19.01.2019 [cit. 2019-06-24]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Antibiotikum#T%C5%99%C3%ADd%C4%9Bn%C3%AD_antibiotik
- Bartolomeo Gosio. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. St. Petersburg (Florida): Wikipedia Foundation, 23. 07. 2015, last modified on 25.04.2018 [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Bartolomeo_Gosio
- BENEŠ, J. Počátky antibiotické éry a některé důsledky pro dnešní dobu. In *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* [online]. 2012 [cit. 2019-06-07]. Dostupný z WWW: https://www.medica-langer.cz/aktualne/sir_alexander_fleming_a_objev_penicilinu.pdf. ISSN 1211-264X.
- BENEŠ, J. Počátky antibiotické éry a některé důsledky pro dnešní dobu. In: *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* [online]. 2012 [cit. 2019-06-07]. Dostupný z WWW: https://www.medica-langer.cz/aktualne/historie_antibiotik.pdf. ISSN 1211-264X.
- BIEK, D., I.A. CRITCHLEY, T.A. RICCOBENE and D.A. THYE. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* [online]. 2010, 65(4) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1460-2091. Dostupné z: https://academic.oup.com/jac/article/65/suppl_4/iv9/769630#13482015
- BOUZA, E. and P. MUÑOZ. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Inflow: Clinical Microbiology and Infection.* [online]. 2001, 7(4) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1198-743X. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X1530118X>

- BURDETTE, S.D. and R. TROTMAN. Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. *Inflow: Clinical Infectious Diseases*. [online]. 2015, 61(8) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1537-6591. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article/61/8/1315/376694>

- COATES, A.R., G. HALLS and Y. HU. Novel classes of antibiotics or more of the same?. *Inflow: Br J Pharmacol*. [online]. 2011, 163(1) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1476-5381. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085877>

- ČT24. *Penicilin zachraňuje životy už 70 let* [online]. 14.03.2012 [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: <https://ct24.ceskatelevize.cz/archiv/1185088-penicilin-zachranuje-zivoty-uz-70-let>

- DALECKÁ, M. *Mechanismus rezistence mikroorganismů na antibiotika*. Pardubice, 2012. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta Chemicko-technologická, Katedra biologických a biochemických věd. Dostupný z: <https://dk.upce.cz/handle/10195/47485?show=full>

- DOAN, T., H.B. FUNG, D. MEHTA and P.F. RISK. Tigecycline: A glycycline antimicrobial agent. *Inflow: Clinical Therapeutics*. [online]. 2006, 28(8) [cit. 2019-05-25]. ISSN 0149-2918. Dostupné z: <https://www.deepdyve.com/lp/elsevier/tigecycline-a-glycycline-antimicrobial-agent-00nTDTN3t4?key=elsevier>

- DrugBank. *Daptomycin* [online]. 13.06.2005. 26.06.2019 [cit. 2019-05-28]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00080>

- DrugBank. *Tigecycline* [online]. 13.06.2005. 26.06.2019 [cit. 2019-05-28]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00560>

- DrugBank. *Dalbavacin* [online]. 19.03.2008. 04.06.2019 [cit. 2019-05-28]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06219>.

- DrugBank. *Doripenem* [online]. 19.03.2008. 04.06.2019 [cit. 2019-05-28]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06211>

- DRYDEN, M. S. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [online]. 2011, 66(4) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1460-2091. Dostupné z: https://academic.oup.com/jac/article/66/suppl_4/iv7/729737

- ELIOPOULOS, G.M., V.G. MEKA and H.S. GOLD. Antimicrobial Resistance to Linezolid. *Inflow: Clinical Infectious Diseases*. [online]. 2004, 39(7) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1537-6591. Dostupný z: <https://academic.oup.com/cid/article/39/7/1010/491772>

- GALANI, I. Plazomicin. Aminoglycoside antibiotic. *Inflow: Drugs of the Future*. [online]. 2014, 39(1) [cit. 2019-05-25]. ISSN 2013-0368. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/260083527_Plazomicin_Aminoglycoside_antibiotic

- GÖBÖOVÁ, M. a M. KUŽELOVÁ. Bakteriálna rezistencia z pohľadu klinického farmaceuta. In *Prakt. lekárn.* [online]. 2013 [cit. 2019-05-28]. Dostupný z WWW: <http://www.solen.sk/pdf/b00df91ba5c025fdb4486c000797a97.pdf>. ISSN 1339-4185.

- HALL, R.G. and H.N. MICHAELS. Profile of tedizolid phosphate and its potential in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Inflow: Infection and Drug Resistance*. [online]. 2015, 8 [cit. 2019-05-23]. ISSN 1178-6973. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/profile-of-tedizolid-phosphate-and-its-potential-in-the-treatment-of-a-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>

- HAMPL, F., S. RÁDL a J. PALEČEK. *Farmakochemie*. 2., rozš. vyd. Praha: Vydavatelství VŠCHT Praha, 2007, 37-38 s. ISBN 978-80-7080-639-5.

- CHEN, A.Y., M.J. ZERVOS and J.A. VAZQUEZ. Dalbavancin: a novel antimicrobial. *Inflow: Int J Clin Pract.* [online]. 2007, 61(5) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1742-1241. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1890846/>

- CHEN, W., Y. DING, C.T. JOHNSTON, B.J. TEPPEN, S.A. BOYD and H. LI. Reaction of Lincosamide Antibiotics with Manganese Oxide in Aqueous Solution. *Inflow: Environmental Science & Technology* [online]. 2010, 44(12) [cit. 2019-05-27]. ISSN 1520-5851. Dostupný z: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es1000598>

- CHOPRA, I. and M. ROBERTS. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Inflow: Microbiol Mol Biol Rev.* [online]. 2001, 65(2) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1098-5557. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99026/?report=classic>

- Isolation chip. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. St. Petersburg (Florida): Wikipedia Foundation, 02. 10. 2015, last modified on 30.05.2018 [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Isolation_chip

- JONES, R.N., H.S. SADER and T.R. FRITSCH. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various β -lactamase resistance mechanisms. *Inflow: Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* [online]. 2005, 52(1) [cit. 2019-05-23]. ISSN 0732-8893. Dostupné z: <https://www.deepdyve.com/lp/elsevier/comparative-activity-of-doripenem-and-three-other-carbapenems-tested-0SkC10Sm1U?key=elsevier>

- JONES, R.N., M.G. STILWELL, P.A. HOGAN and D.J. SHEEHAN. Activity of linezolid against 3,251 strains of uncommonly isolated gram-positive organisms: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Inflow: Antimicrob Agents Chemother.* [online]. 2007, 51(4) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1098-6596. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1855453/>

- KEAM, S. J. Doripenem. *Inflow: Drugs.* [online]. 2008, 68(14) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1179-1950. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200868140-00007>

- KEAM, S. and C. PERRY. Prulifloxacin. *Inflow: Drugs.* [online]. 2012, 64(19) [cit. 2019-05-23]. ISSN: 1179-1950. Dostupné z: <https://www.deepdyve.com/lp/springer-journal/prulifloxacin-Ffi0PAR1gD?viewMode=multi>

- KHOSLA, R., D.D. VERMA, A. KAPUR, R.V. ARUNA and N. KHANNA.
Streptogramins: a new class of antibiotics. *Inflow: Indian J Med Sci.* [online]. 1999, 53(3) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1998-3654. Dostupný z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10798011>

- KOLÁŘ, M. Vývoj bakteriální rezistence a nová antimikrobní léčiva. In *Klin Interní Med.* [online]. 2007 [cit. 2019-06-05]. Dostupný z WWW:
<https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2007/05/03.pdf>. ISSN 1803-5256.

- KRAUSE, K.M., A.W. SERIO, T.R. TIMOTHY and L.E. CONNOLLY.
Aminoglycosides: An Overview. *Inflow: Cold Spring Harb Perspect Med.* [online]. 2016, 6(6) [cit. 2019-05-22]. ISSN 2157-1422. Dostupný z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888811>

- KUČEROVÁ, D. Makrolidové ATB v léčbě respiračních infekcí. *Inflow: Via pract.* [online]. 2010, 7(2) [cit. 2019-06-25]. ISSN 1339-424X. Dostupný z:
http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=4382&magazine_id=1

- LAUDANO, J. B. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* [online]. 2011, 66(3) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1460-2091. Dostupné z:
https://academic.oup.com/jac/article/66/suppl_3/iii11/669100

- LEDERBERG, J. Mechanism of action of penicillin. *Inflow: J Bacteriol* [online]. 1957, 73(1), [cit. 2019-06-06]. ISSN 1098-5530. Dostupný z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC289761>.

- MALABARBA, A. and B.P. GOLDSTEIN. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* [online]. 2005, 55(2) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1460-2091. Dostupné z:
https://academic.oup.com/jac/article/55/suppl_2/ii15/2473417

- MAREŠOVÁ, V. a P. URBÁŠKOVÁ. Phenoxyethylpenicillin (penicilin V). *Inflow: Remedia* [online]. 2005, 15(3) [cit. 2019-05-27]. ISSN 2336-3541. Dostupný z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Phenoxyethylpenicillinum-penicilin-V/6-I-ax.magarticle.aspx>

- MAREŠOVÁ, V. a P. URBÁŠKOVÁ. Daptomycin – nové antibiotikum pro léčbu závažných infekcí způsobených některými grampozitivními bakteriemi. In *Klin Farmakol Farm* [online]. 2010 [cit. 2019-05-28]. Dostupný z WWW: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/04/06.pdf>. ISSN 1803-5353.

- MAREŠOVÁ, V. a P. URBÁŠKOVÁ. Daptomycin. *Inflow: Remedia* [online]. 2011, 21(1) [cit. 2019-05-28]. ISSN 2336-3541. Dostupný z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Daptomycin/6-I-11I.magarticle.aspx>

- MICKLEFIELD, J. Daptomycin Structure and Mechanism of Action Revealed. *Inflow: Chemistry & Biology*. [online]. 2004, 11(7) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1074-5521. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074552104001942>

- Ministerstvo pôdohospodárstva a rozvoja vidieka SR. *Stav mikrobiálnej rezistencie v Slovenskej republike* [online]. 01.03.2013 [cit. 2019-06-25]. Dostupné z: <http://www.mpsr.sk/index.php?navID=114&id=9982&start>

- MOKRÝ, J. a kol. *Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie: Antimikrobiálne látky I. – farmakológia. Vysokoškolské skriptá*. [online]. 1. vyd. Martin, 2013 [cit. 2019-06-25]. Dostupný z WWW: <https://portal.jfmed.uniba.sk/download.php?fid=424> ISBN 978-80-89544-48-6.

- NICHOLS, D., N. CAHOON, E.M. TRAKHTENBERG, L. PHAM, A. MEHTA, A. BELANGER, T. KANIGAN, K. LEWIS and S.S. EPSTEIN. Use of Ichip for High-Throughput In Situ Cultivation of “Uncultivable” Microbial Species. In *APPL. ENVIRON. MICROBIOL.* [online]. 2010 [cit. 2019-06-05]. Dostupný z WWW: <https://aem.asm.org/content/aem/76/8/2445.full.pdf>. ISSN 1098-5336.

- PANKEY, G. A. Tigecycline. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [online]. 2005, 56(3) [cit. 2019-05-25]. ISSN 1460-2091. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article/56/3/470/690966#12131526>

- PATERSON, D.L. and D.D. DEPESTEL. Doripenem. *Inflow: Clinical Infectious Diseases*. [online]. 2009, 49(2) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1537-6591. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article/49/2/291/406997#6019979>

- PELÁEZ, T., R. ALONSO, C. PÉREZ, L. ALCALÁ, O. CUEVAS and E. BOUZA. In vitro activity of linezolid against *Clostridium difficile*. *Inflow: Antimicrob Agents Chemother*. [online]. 2002, 46(5) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1098-6596. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127182/>

- PIDDOCK, J.V. L. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology?. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [online]. 2015, 70(10) [cit. 2019-05-25]. ISSN 1460-2091. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article/70/10/2679/830198>

- Priory Medical Journals. *C. Theophylline* [online]. 29.12.2010 [cit. 2019-06-25]. Dostupné z: <http://www.priory.com/cmol/theo.htm>

- SENČEK, R.R. Streptomycín – epizóda jedného antibiotika. In: Unipharma [online]. 27.11.2015 [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: <https://unipharma.sk/streptomycin-epizoda-jedneho-antibiotika/>

- SLÍVA, J. a M. VOTAVA. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: Stanislav Juhaňák – Triton, 2011, 294-295 s. ISBN 978-80-7387-500-8.

- SOUČKOVÁ, L. a A. RUZSÍKOVÁ. Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu. In *Klin Farmakol Farm* [online]. 2016 [cit. 2019-05-28]. Dostupný z WWW: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2016/03/06.pdf>. ISSN 1803-5353.

- STEENBERGEN, J.N., J. ALDER, G.M. THORNE and F.P. TALLY. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections.

- Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [online]. 2005, 55(3) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1460-2091. Dostupné z:
<https://academic.oup.com/jac/article/55/3/283/758329#13311194>
- STEIN, G. E. and W.A. CRAIG. Tigecycline: A Critical Analysis. *Inflow: Clinical Infectious Diseases*. [online]. 2006, 43(4) [cit. 2019-05-25]. ISSN 1537-6591. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article/43/4/518/390728>
 - SUN, J., D. ZIQING and A. YAN. Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Inflow: Biochemical and Biophysical Research Communications*. [online]. 2014, 453(2) [cit. 2019-05-22]. ISSN 0006-291X. Dostupný z:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X14009711>
 - TUSOM. PharmWiki. *Streptogramins* [online]. 24.08.2016 [cit. 2019-06-05]. Dostupné z: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/streptogramins>
 - VEERENDRA, K.N., R.G. NAGULA, A. NANGIA, F.V. MANVI and B.K. NANJWADE. Crystal Structures of Prulifloxacin and its Solvates. *Inflow: Advanced Chemistry Letters*. [online]. 2013, 1(2) [cit. 2019-05-23]. ISSN 2326-7488. Dostupné z:
https://www.researchgate.net/publication/263337757_Crystal_Structures_of_Prulifloxacin_and_its_Solvates
 - WEBBER, M.A. and L.J.V. PIDDOCK. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *Inflow: Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [online]. 2003, 51(1) [cit. 2019-05-22]. ISSN 1460-2091. Dostupný z:
<https://academic.oup.com/jac/article/51/1/9/771243>
 - WikiSkripta. *Antibiotika* [online]. 10.11.2018 [cit. 2019-06-25]. Dostupné z:
<https://www.wikiskripta.eu/w/Antibiotika>

- Wyeth Pharmaceuticals Inc. *TYGACIL (tigecycline)* [online]. 09/2013 [cit. 2019-06-25]. Dostupné z:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf