

Nové antibiotiká: potrebujeme nové molekuly, alebo nové stratégie?

Vladimír Krčmery^{1,2}, Naďa Kulková³

¹ Slovenský tropický inštitút, VŠ zdravotníctva a sociálnej práce Sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika, vedúci pracovník prof. MUDr. Vladimír Krčmery, Dr.Sc., FRCP, FACP.

² Mikrobiologický ústav LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, vedúci prof. MUDr. Vladimír Krčmery, Dr.Sc., FRCP, FACP

³ Laboratórium molekulárnej mikrobiológie - spoločné výskumné pracovisko FZaSP TU a VŠ ZaSP sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika, vedúci prof. MUDr. Vladimír Krčmery, Dr.Sc., FRCP, FACP

Súhrn

Hoci situácia v oblasti výskumu a vývoja nových antimikrobiálnych látok nie je ideálna, zdá sa, že roky stagnácie, a to predovšetkým v oblasti látok s anti-gramnegatívnou aktivitou, sú preč. Počas obdobia rokov 2011–2012 sme sa stali svedkami postupu v oblasti vývoja niektorých nových antibiotík, nielen s anti-grampozitívnym, ale aj anti-gramnegatívnym účinkom, ako aj nových antituberkulotík a antifungálnych látok. V tomto krátkom prehľadovom článku uvádzame najnovšie poznatky o nových antiinfektívach, ktoré boli prezentované na konferenciách v uplynulom roku. Z týchto molekúl sa mnohé nachádzajú už vo fázach II–III klinického skúšania, kým iné sú v na začiatku procesu klinického skúšania a v predklinickom štádiu.

Kľúčové slová: antibiotikum – antimykotikum – antituberkulotikum

New antibiotics: do we need new molecules or new strategies?

Summary

Even though the situation in the field of research and development of new antimicrobial agents is not ideal, the years of stagnation, especially among anti-gramnegative agents, seem to be over. During the years 2011–2012 we have witnessed a movement towards a development of some new antibiotic agents not only with anti-grampositive activity but with anti-gramnegative too, as well as new antituberculosics and antifungals. Here we present some of these new anti-infectives, presented in conferences during the last year, of which many are being shifted to the level of clinical trials of phase II–III, while others are in stage of preclinical studies.

Keywords: antibiotics – antimycotics – antituberculosics

Úvod

Po rokoch stagnácie v oblasti vývoja nových antibiotík sa situácia v posledných 2 rokoch začína meniť k lepšiemu. Bolo vyvinutých viacero nových molekúl aktívnych proti grampozitívnym species, ako aj proti gramnegatívu, tuberkulóze a fungálnym patogénom. Avšak, situácia je o niečo lepšia hlavne v oblasti vývoja nových anti-grampozitívnych látok, kým nových anti-gramnegatívnych agens je menej. Aj preto zostávajú infekcie spôsobené multirezistentnými (MDR), extenzívne rezistentnými (XDR), či dokonca panrezistentnými gramnegatívnymi baktériami (GNB) naďalej významnými hrozbami pre zdravotnícky systém. V tomto článku uvádzame prehľad najnovších známych molekúl, prezentovaných na konferenciách v roku 2012. Patria sem nové látky zo skupín betalaktámov, inhibitory betalaktamázy, peptidy s antibiotickou aktivitou, chinolóny, nechinolónové inhibitory gyrázy, karbapenémy a ich kombinácie, aminoglykozidy,

antituberkulotiká, nové echinokandíny ako aj nové kombinácie už známych liečiv a novinky v prístupe k antimikróbnej terapii.

Anti-grampozitívne látky

Táto skupina antibiotík patrí medzi tie s najrýchlejším rozvojom, pričom ide hlavne látky aktívne proti *Staphylococcus aureus* citlivým na meticilín (MSSA), meticilín rezistentným *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycín-rezistentným a stredne citlivým *Staphylococcus aureus* (VRSA, VISA a hVISA), vankomycín-rezistentným enterokokom (VRE) a penicilín-rezistentným *Streptococcus pneumoniae* (PRSP).

Niektoré z týchto molekúl, ako sú **glykopeptidy oritavancín, telavancín a dalbavancín**, ktoré sú vo vývoji už dlhší čas, sú v súčasnosti v III. fáze klinického skúšania. Tieto antibiotiká sú aktívne proti MRSA a VRSA rovnako ako aj proti iným MDR grampozitívu. Me-

chanizmus účinku týchto látok spočíva v inhibícii syntézy bunkovej steny (všetky tri), ale aj narušani integrity bunkových membrán (len telavancín a oritavancín) a v inhibícii syntézy RNA (len oritavancín). Enterokoky rezistentné na vankomycín s fenotypom *VanA* sú však voči dalbavancínu a telavancínu rezistentné. Vzhľadom na biologické polčasy týchto molekúl je možné ich podanie 1-krát počas liečby (oritavancín) alebo 1-krát týždenne (dalbavancín), avšak telavancín je potrebné podávať 1-krát denne. Všetky 3 látky sú vhodnou alternatívou pre liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív (cSSTI), predovšetkým v tých prípadoch, kde liečba vakomycínom bola neefektívna alebo ekonomicky nevýhodná, napr. následkom zníženej citlivosti etiologického agens na vankomycín alebo pri výskyte nežiaducich účinkov [28,34].

Tedizolid fosfát (TR-701) je nové oxazolidinónové antibiotikum, fungujúce ako prekurzor (prodrug) s aktivitou proti *Staphylococcus aureus*. Nedávno boli uverejnené výsledky randomizovaného, dvojito zaslepeného trialu fázy II klinického skúšania, ktorý sledoval účinnosť rôznych dávok (200–400 mg) podávaných orálne raz denne počas 5–7 dní u pacientov s cSSTI. Štúdia preukázala výbornú potenciálnu in vitro aktivitu tedizolidu proti grampozitívnym kókom, vrátane MRSA, ako aj jeho 4-násobne vyššiu účinnosť v porovnaní s linezolidom. Všetky dávkovania preukázali výbornú mikrobiologickú a klinickú efektivitu proti MRSA ako aj MSSA [13,24].

Solitromycín (SOL, CEM-101) je nový fluoroketolid s upravenou antimikrobiálnou aktivitou. Táto látka sa viaže na veľkú podjednotku bakteriálneho ribozómu, a inhibuje tak proteosyntézu. Tak ako iné ketolidy zabraňuje tvorbe kompletného ribozómu inhibíciou spájania malej a veľkej podjednotky. Solitromycín sa ukázal byť vysoko aktívny, pričom jeho inhibičné koncentrácie (IC_{50}) sú porovnateľné s telitromycínom a sú signifikantne nižšie než IC_{50} azitromycínu a klaritromycínu [27]. Pereira et al predstavili aj nový spôsob syntézy solitromycínu z molekuly pikromycínu (pikro-CEM-101), prirodzene sa vyskytujúceho ketolidu. Hlavným rozdielom medzi týmito molekulami je absencia 6-OME a C-10 metylových skupín, ktoré sa nachádzajú aj u klaritromycínu a iných makrolidov. Molekulárne experimenty preukázali, že takáto štruktúra molekuly sa viaže na ribozóm preferenčne. Pri mikrobiologických testoch sa však preukázalo, že pikro-CEM-101 je menej aktívny v inhibícii mikrobiálneho rastu [23].

GSK322 je antibakteriálna látka s úplne novým mechanizmom účinku, ktorá sa v súčasnosti nachádza vo fáze I klinického skúšania. GSK322 inhibuje peptid deformylázu, z hľadiska vývoja antibakteriálnych látok zatiaľ nepreskúmaný cieľ. GSK322 vykazuje in vitro aktivitu proti MDR patogénom spôsobujúcim respiračné infekcie a infekcie kože, vrátane infekcií spôsobených MRSA [20].

Kadazolid (cadazolid) je nové antibiotikum vo vývoji pre liečbu infekcií spôsobených *Clostridium difficile*. V klinickej štúdii sa ukázal ako dobre tolerovaný u dospělých mužov užívajúcich dávku do 3 000 mg 2-krát

denne počas 10 dní. Systémová expozícia bola malá, väčšina účinnej látky prestupuje črevom a nachádza sa v nezmenenej podobe v stolici. Dosahované boli dostatočne vysoké koncentrácie v hrubom čreve [4].

Miesel et al testovali novú látku **M676** – inhibítor undekaprenyl pyrofosfát syntázy (UPPS), aby stanovili možné terapeutické kombinácie. Zistili, že M676, okrem toho, že samotný inhibuje rast MRSA izolátov, aj scitlivuje tieto bunky voči imipenému. Bola preukázaná in vitro synergia M676 s karbapenémami, penicilínmi a cefalosporínmi. Model stafylokokovej infekcie myši taktiež preukázal výraznú redukciu počtu CFU (kolónie tvoriace bunky – colony forming units) a to až 4-násobnú pri použití s imipenémom. Pri experimentoch boli objavené aj mutanty so zníženou citlivosťou, u ktorých bola zistená mutácia v gène *uppS* [16].

MRX-I je nové antibiotikum zo skupiny oxazolidinónov s vylepšeným bezpečnostným profilom a vykazuje potenciálnu aktivitu voči viacerým MDR grampozitívnym species. Zhu et al preukázali, že MRX-I je účinný nielen proti MRSA, ale aj proti klinickým izolátom meticilín-rezistentných *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), VRE a PRSP [38].

COT-303 je nový glykozylovaný glykopeptid s aktivitou proti grampozitívnym species s rôznymi rezistotypmi. V testoch efektivity sa preukázala unikátna baktericídna aktivita COT-303. Okrem toho má COT-303 aj zaujímavý dlhotrvajúci postantibiotický efekt a menej častú selekciu rezistencie u izolátov MRSA. Preto sa môže stať zaujímavým kandidátom pre liečbu grampozitívnych infekcií [15].

Tripropeptín C (TPPC) je cyklický lipodepsipeptid produkovaný *Lysobacter* sp., ktorý má potenciálnu antibakteriálnu aktivitu proti MRSA a VRE. U TPPC bola preukázaná in vivo vynikajúca terapeutická efektivita na modeli myšej septikémie po intravenóznom podaní. Rozpustnosť tejto látky vo vode je veľmi zlá (500 µg/ml), avšak Hirose et al úspešne uskutočnili viaceré modifikácie tak, aby túto prekážku prekonal, a tak získali vo vode rozpustný TPPC s vynikajúcou in vitro aj in vivo antibakteriálnou účinnosťou [10].

Zaujímavý prístup bol prezentovaný Shohamom et al, ktorí sa zamerali na syntézu **inhibítorov toxín-antitoxínového systému**. Operón stafylokokového doplnkového génového regulátora *agr* zabezpečuje kontrolu expresie faktorov virulencie pomocou dvojkomponentového systému pozostávajúceho z *AgrC* histidínkinázy a samotného regulátora *AgrA*. Fosforylácia *AgrA* spúšťa expresiu napr. α -toxínu, ako aj iných faktorov virulencie. Blokádou miesta fosforylácie sa zabráni tvorbe toxínu. Vyššie spomínaným tímom bolo vyvinutých viacero molekúl s takouto aktivitou, pričom najúčinnější z nich inhibovala hemolýzu o viac než 95 % pri koncentrácii 1 mg/ml, a to bez ovplyvnenia bakteriálneho rastu. Tieto látky, vzhľadom na homológie *agr* systémov u grampozitívnych baktérií, inhibovali hemolýzu aj u *Streptococcus pyogenes*. Jedna z aktívnych látok z tejto skupiny je **diflunizal (DIF)**, čo je dlho známa

Tab. 1. Nové antibiotiká s aktivitou proti grampozitívnym species

názov, označenie	skupina	mechanizmus účinku
oritavancín	glykopeptidy	inhibícia syntézy bunkovej steny inhibícia proteosyntézy inhibícia syntézy RNA
telavancín		
dalbavancín		
COT-303		
tedizolid	oxazolidinóny	inhibícia proteosyntézy
MRX-I		
kadazolid	chinolo-oxazolidinón	inhibícia proteosyntézy supresia produkcie toxínu a sporulácie <i>Clostridium difficile</i>
solitromycín	fluoroketolidy	inhibícia proteosyntézy väzbou na veľkú podjednotku ribozómu
GSK322	–	inhibícia peptiddeformylázy
M676	–	inhibícia undekapernylpyrofosfátsyntázy
tripropeptín C	cyklické peptidy	inhibícia syntézy bunkovej steny (inhibíciou inkorporácie peptidoglykánu) [8]
diflunizal	nesteroidové antiflogistikum	inhibícia toxín-antitoxinového systému

látka, nesteroidové antiflogistikum, ktoré tak predstavuje typický príklad nového použitia pre staré liečivo. Inhibitory bakteriálnych toxínov by mohli mať profylaktické použitie, príp. v antibiotickej terapii ako adjuvans pri ochoreniach spôsobených toxínmi grampozitívnych species [31].

Prehľad uvedených látok uvádza tab. 1.

Anti-gramnegatívne látky

Plazomicín (predtým **ACHN-490**) je aminoglykozid budúcej generácie, syntetizovaný zo sisomicínu. Plazomicín inhibuje bakteriálnu proteosyntézu a táto inhibícia je závislá od dávky. Je účinný okrem gramnegatívov aj proti grampozitívnym patogénom, a to aj takým, ktoré produkujú aminoglykozidy modifikujúce enzýmy. Bohužiaľ, tak ako aj iné staršie aminoglykozidy na parenterálne podanie, plazomicín je deaktivovaný metyltransferázami u producentných rezistentných kmeňov. V in vitro testoch bola preukázaná jeho synergistická aktivita proti MRSA, hVISA, VRSA, aj *Pseudomonas aeruginosa*, v kombináciách s cefepímom, doripenómom, imipenómom a piperacilínom-tazobaktámom [35].

BAL30072 je nové betalaktámové antibiotikum, konkrétne zo skupiny sulfaktámov. Je účinné proti klinicky významným gramnegatívnym patogénom s betalaktámovou rezistenciou. U BAL30072 bola preukázaná aktivita proti multirezistentným *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* sp., a to aj takým, ktoré produkovali karbapenemázy [21].

CB-027 je širokospektrálne cefalosporínové antibiotikum, s aktivitou voči grampozitívnym i gramnegatívnym species, vrátane MRSA a *Pseudomonas aeruginosa*. Zhang et al zhodnotili in vivo efektívnosť CB-027 na modeli myšej

septikémie, infekcie pľúc a stehna spôsobených MRSA, ceftazidím-rezistentnými *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*. Preukázali, že voči týmto patogénom je uvedená molekula vysoko účinná [36].

RPX7009 (v kombinácii s **RPX2003**; komerčne **Carbavance**) je betalaktamázový inhibítor, obsahujúci bór, ktorý inaktivuje aj serínové karbapenemázy. Vyvíjaný je spolu s karbapenémom RPX2003. V testoch bola preukázaná aktivita oboch látok voči patogénom z *Enterobacteriaceae*, a to aj producentom serínových karbapenemáz, napr. KPC [14].

EV-035 patrí do novej skupiny antibiotík fungujúcich ako inhibitory bakteriálnej topoizomerázy s iným mechanizmom účinku ako chinolóny, a teda pokrýva aj patogény s rezistenciou voči chinolónom resp. fluoro-quinolónom. Bola preukázaná jeho aktivita proti chinolón-rezistentným species *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* a *Burkholderia*. Táto skupina topoizomérázových inhibítorov práve vstupuje do predklinického skúšania, ako antibiotiká na orálne podanie [9].

Okrem EV-035 boli uvedené aj ďalšie skupiny látok, ktoré fungujú ako inhibitory topoizomeráz, a to sú **N-piperidín** [25], **kumaríny** (tiazolidinóny), **simocyklinón** [22] a **albicidín** [33].

Penibakterín je novoobjavené lipopeptidové antibiotikum produkované *Paenibacillus* sp. Molekula pozostáva z cyklicky usporiadaného peptidu zloženého z 13 aminokyselín spojeného s acylovým reťazcom v polohe C15. Štúdia Huanga et al ukázala potenciálnu aktivitu penibakterínu proti gramnegatívnym, ale aj grampozitívnym druhom vrátane *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* a MRSA [11].

DS8587 je fluorochinolón s účinkom voči grampozitívnym i gramnegatívnym patogénom, predovšetkým stafylokokom, streptokokom, enterokokom, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* a anaeróbom, ale aj neobvyklým species. Vďaka svojim vlastnostiam sa môže stať fluorochinolónom novej generácie, vhodným pre liečbu nemocničných i komunitných infekcií [37].

KPI-10 je taktiež nový fluorochinolón vyvíjaný pre liečbu komplikovaných závažných infekcií spôsobených gramnegatívnymi i grampozitívnymi species. In vitro bola preukázaná účinnosť voči MDR patogénom, a to aj takým, ktoré sú momentálne voči fluorochinolónom rezistentné. Stanovenia MIC₉₀ preukázali, že ide o najúčinnjší fluorochinolón proti enterickým *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*, ako aj proti celej skupine *Enterobacteriaceae* a bola aj účinnejšia ako iné fluorochinolóny proti *Acinetobacter baumannii* [5].

Predstavená bola aj celá séria kombinácií cefalosporínov s inhibítormi betalaktamáz s aktivitou proti gramnegatívnym patogénom, a to **ceftarolín/avibaktám** (NXL 104) [26], **ceftazidím/avibaktám** [1], **cefepím/tazobaktám** [29], **ceftolozan/tazobaktám** [17], ktoré všetky preukázali výbornú aktivitu voči betalaktamázy produkujúcim gramnegatívom, vrátane *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL-producentom, NDM-1 producentom a OXA-48 producentom.

Prehľad látok s účinnosťou proti gramnegatívnym patogénom uvádza [tab. 2](#).

Antituberkulotiká

Nitroimidazoly sú nová skupina antituberkulotík, ktoré sú vhodné na liečbu citlivých i rezistentných kmeňov *Mycobacterium tuberculosis*. U **PA824** bola preukázaná výborná účinnosť v kombinovanej terapii s moxifloxacinom a pyrazinamidom proti citlivej aj MDR tuberkulóze [6]. Prvé 2 látky zo skupiny, **PA-824** a **OPC67683** (nitroimidazoly 1. generácie), sa už nachádzajú dlhšie v kli-

nickom skúšaní, zároveň sú vo vývine novšie molekuly s upravenými vlastnosťami. **TBA354** (2. generácia) je účinnejší voči *Mycobacterium tuberculosis* in vitro, ako aj na modeli tuberkulózy myši. Účinnosť je zachovaná aj pri monoterapii, ako aj pri kombinovanej terapii s moxifloxacinom a pyrazinamidom. V predklinickom skúšaní má TBA354 dobrý farmakokinetický profil, po orálnom podaní sú dosahované požadované koncentrácie. Na základe toho sa predpokladá podanie 1-krát denne v nízkych dávkach [32].

Bedachilín (BED, predtým **TMC207**; komerčne **Sirturo**) bola po dlhom čase prvá látka s antimykobakteriálnym účinkom. Patrí do skupiny diarylchinolónov – inhibítorov mykobakteriálnej ATP-syntetázy, ide teda o úplne nový mechanizmus účinku antituberkulotík. Klinické skúšania preukázali, že ide o bezpečný liek pre liečbu MDR a XDR tuberkulózy [3]. Po absolvovaní klinického skúšania bol v roku 2012 prihlásený na registráciu v USA a v Európe a bol v novembri roku 2012 odporúčaný na zrýchlený FDA registračný proces. Dňa 2. januára 2013 bol FDA schválený na liečbu multirezistentnej tuberkulózy, predávaný bude spoločnosťou Janssen pod názvom Sirturo a dostupný bude na trhu pravdepodobne od druhého kvartálu. Ide o prvé nové schválené antituberkulotikum od roku 1998 (rifapentín). Podobne ako iné antituberkulotiká, musí byť podávaný v kombinácii s cieľom prevencie selekcie rezistentných kmeňov. Liečebný cyklus trvá 24 týždňov, počas prvých 2 týždňov sa podáva v dávke 400 mg/deň a potom 200 mg 3-krát týždenne s minimálne 48-hodinovým rozstupom [12]. Dáta o použití u pacientov s koinfekciou HIV zatiaľ nie sú známe, uskutočnená bola len štúdia o interakcii s efavirenzom, ktorá neukázala žiadne významné interakcie [7].

Antifungálne látky

V klinickom skúšaní sa nachádza nová antifungálna látka **T-2307** patriaca do skupiny arylamidínov. Má široké

Tab. 2. Látky s účinnosťou proti gramnegatívnym patogénom

názov	skupina	mechanizmus účinku
plazomicín	aminoglykozidy	inhibícia proteosyntézy
BAL30072	betalaktámy, sulfaktámy	inhibícia syntézy bunkovej steny
CB-027	betalaktámy, cefalosporíny	inhibícia syntézy bunkovej steny
ceftarolín/avibaktám ceftazidím/avibaktám [1] cefepím/tazobaktám ceftolozan/tazobaktám	cefalosporíny s inhibítorom betalaktamáz	inhibícia syntézy bunkovej steny
RPX7009/RPX2003 (Carbavance)	karbapeném/betalaktamázový inhibítor	inhibícia syntézy bunkovej steny
EV-035 N-piperidín kumaríny albicidín	nechinolónové inhibítory topoizomeráz	inhibícia syntézy nukleových kyselín
penikakerín	cyklické lipopeptidy	dezintegrácia bunkovej membrány
DS8587 KPI-10	fluorochinolóny	inhibícia replikácie - syntézy nukleových kyselín

spektrum účinku proti rezistentným hubám vrátane *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans* a *Aspergillus* sp. T-2307 je významne in vitro i in vivo účinnejší ako mikafungín a amfotericín B proti kandidózam a amfotericín proti kryptokokóze, a porovnateľne účinný ako mikafungín a amfotericín proti aspergilóze. Predklinické skúšanie ukázalo, že bude zrejme vhodný na injekčné podanie [18,30].

Nové echinokandíny sú vyvíjané hlavne pre liečbu infekcií, echinokandíny prvej generácie nie sú postačujúce – infekcie spôsobené *Candida parapsilosis*, inými rezistentnými *Candida* sp. a *Aspergillus* sp. Morikawa et al prezentovali nové antimykotikum – druhogeneračný echinokandín **ASP9726**. Ide o chemickú modifikáciu prirodzeného produktu a táto látka bola objavená novým skríningovým postupom – sledovaním maximálneho inhibičného efektu na hýfy *Aspergillus fumigatus* (Emax) [19].

Prehľad antituberkulotík a antifungálnych látok uvádza tab. 3.

Tab. 3. Nové antituberkulotiká a antifungálne látky

názov	skupina	mechanizmus účinku
PA824 OPC67683 TBA354	nitroimidazoly	dezintegrácia DNA a iných makromolekúl
Bedachilín	diarylchinolóny	inhibícia mykobakteriálnej ATP-syntetázy
T-2307	arylamidíny	presný mechanizmus účinku nie je známy, predpokladá sa väzba na malý žliabok DNA a inhibícia mitochondriálnych funkcií
ASP9726	echinokandíny	inhibícia syntézy bunkovej steny húb

Literatúra

- Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(1): 86–89.
- Andries K. Bedaquiline (TMC207), a first-in-class drug candidate for MDR TB. In Abstracts of the 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. London, United Kingdom. March 31-April 3, 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 3): 1–902.
- Andries K, Verhasselt P, Guillemont J et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307(5707): 223–227.
- Baldoni D, Gutierrez M, Dingemans J et al. Cadazolid, a Novel Antibiotic with Potent Activity against *Clostridium difficile*: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Healthy Subjects following Single and Multiple Oral Doses. In American Society of Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Deane J, Simenauer A, Ge Y et al. In Vitro Activity of KPI-10 Against Clinically Important Gram-Negative Bacteria. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet* 2012; 380(9846): 986–993.
- Dooley K, Park J Jr, Swindells S et al. A Phase I, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interaction of Single-Dose TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of TB Drugs. Chicago: AIDS Clinical Trials Group 2011.
- Hashizume H, Sawa R, Harada S et al. Tripropeptin C blocks the lipid cycle of cell wall biosynthesis by complex formation with undecaprenyl pyrophosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(8): 3821–3828.
- Heim J, Roussel P, Milligan D et al. Ev-035 : Novel 2-pyridone Based Topoisomerase Inhibitors with Broad-spectrum Activity Against MDR Pathogens Including Quinolone Resistance. In American Society for Microbiology (Ed), 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Hirosawa S, Hashizume H, Kobayashi Y et al. In Vitro Antimicrobial Activity and in vivo Efficacy in a Mouse Staphylococcal-Septicemia Model of Water-soluble Tripropeptin C Analogs. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Huang E, Guo Y, Yousef A. Antimicrobial Spectrum and Biosynthesis of the New Lipopeptide Antibiotic, Paenibacterin. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Janssen Therapeutics Sirturo: Prescribing information. Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP Titusville, NJ 08560, Janssen Products, LP 2012.
- Lepak AJ, Marchillo K, Pichereau S et al. Comparative pharmacodynamics of the new oxazolidinone tedizolid phosphate and linezolid in a neutropenic murine *Staphylococcus aureus* pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11): 5916–5922.
- Lomovskaya O, King P, Sun D et al. Microbiological Characterization of Beta-Lactamase Inhibitor RPX7009. In A. S. of Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Maki H, Nakai H, Hori T et al. COT-303 , A Novel Glycosylated Glycopeptide : I. In vitro Activity Against Gram-positive Bacteria. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Miesel L, Baysarowich J, Caron A et al. M676 , a Putative Inhibitor of Undecaprenyl Pyrophosphate Synthase, Synergizes with β -lactam Antibiotics Against MRSA. In American Society for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Washington DC: Omnipress.
- Miller B, Hershberger E, Benziger D et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous ceftolozane-tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6): 3086–3091.
- Mitsuyama J, Nomura N, Hashimoto K et al. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1318–1324.
- Morikawa H, Okada A, Tomishima M et al. ASP9726, A Unique 2nd Generation Echinocandin (2) – Synthesis and In Vitro Activity. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Naderer O, Jones L, Zhu J et al. A-1276 Intravenous (IV) First Time in Human Safety and Pharmacokinetics of GSK1322322 (GSK3222), a Peptide Deformylase Inhibitor Antibacterial. In American Society for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
- Page MGP, Dantier C, Desarbre E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore surfactant with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(6): 2291–2302.
- Patel D, Patel R, Kumari P et al. Microwave-assisted synthesis of coumarin based 1,3,5-triazinyl piperazines and piperidines and their antimicrobial activities. *Acta Pol Pharm* 2012; 69(5): 879–991.
- Pereira D, Li J, Fernandes P et al. Pikromycin Derivative of Solithromycin : Discussion of Activity. In American Society for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.

24. Prokocimer P, Bien P, Deanda C et al. In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4608–4613.
25. Reck F, Alm RA, Brassil P et al. Novel N-linked aminopiperidine inhibitors of bacterial topoisomerase type II with reduced pK(a): antibacterial agents with an improved safety profile. *J Med Chem* 2012; 55(15): 6916–6933.
26. Riccobene TA, Su SF, Rank D A single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftazolin fosamil in combination with avibactam in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(3): 1496–1504.
27. Rodgers W, Frazier AD, Champney WS. Solithromycin Inhibition of Protein Synthesis and Ribosome Biogenesis in *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4):1632–1637.
28. Rubinstein E. New antibiotics 2012. Abstract & Poster Book – 3rd Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection. In SEEC (Ed). 3rd Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection 2012. Dubrovnik, Croatia.
29. Sharma S, Gupta A, Arora A. Cefepime Tazobactam: A new β lactam/ β lactamase inhibitor combination against ESBL producing gram negative bacilli. *Int J Pharm Biomed Sci* 2012, 3(2), 35–38.
30. Shibata T, Takahashi T, Yamada E et al. T-2307 causes collapse of mitochondrial membrane potential in yeast. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11): 5892–5897.
31. Shoham M, Yu G, Truitt B et al. Antivirulence Agents Against MRSA and *Streptococcus pyogenes*. In American Society for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
32. Upton AM TBA-354: A Next generation nitroimidazole for treatment of drug sensitive and drug resistant tuberculosis. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
33. Vivien E, Pitorre D, Cociancich S et al. Heterologous production of albicidin: a promising approach to overproducing and characterizing this potent inhibitor of DNA gyrase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(4): 1549–1552.
34. Zhanel GG, Calic D, Schweizer F et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs* 2010; 70(7): 859–886.
35. Zhanel GG, Lawson CD, Zelenitsky S et al. Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(4): 459–473.
36. Zhang S, Mortin L, Chuong C et al. In vivo Efficacy of CB-027 against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and Ceftazidime-Resistant Infections in Mice. In A. S. of Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
37. Zhu D, Kurosaka Y, Hoshino K DS-8587, A New Generation of Broad Spectrum Quinolone : In Vitro Antibacterial Activities Against Chinese Clinical Isolates. In A. S. for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. Omnipress: Washington DC.
38. Zhu DM, Wang W, Huang Y et al. Antibacterial spectrum of oxazolidinone MRX-I: Potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. In American Society for Microbiology (Ed). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2012. Omnipress: Washington DC.

prof. MUDr. Vladimír Krčméry, Dr.Sc., FRSP, FACP
✉ igor.kmit@szu.sk, tropicteam@gmail.com

Slovenský tropický inštitút VŠ zdravotníctva a sociálnej práce
Sv. Alžbety, Bratislava
Mikrobiologický ústav LF UK a UN Bratislava
Slovenská republika
www.szu.sk

Doručeno do redakce 17. 10. 2014

Přijato po recenzi 2. 10. 2014