

## Překvapivé aktuality

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

### Grapefruitem proti viru hepatitidy C (HCV)

Látky přirozeně obsažené v grapefruitu a některých jiných citrusových plodech se mohou uplatnit při chronické infekci HCV tím, že blokují důležitou etapu replikace viru. Nové výzkumné práce s lidskými hepatocyty ukázaly, že flavonoid **naringenin** inhibuje uvolňování HCV z infikovaných buněk, které je nutné pro udržování chronicity infekce. Badatelé z Bostonu jako první upozornili na vazbu HCV při úniku z buňky na lipoprotein s velmi malou hustotou (VLDL – very low-density lipoprotein). Jakov Nahmias, výzkumník pracující na Harvardské lékařské fakultě, prohlásil, že „zjištění vazby HCV na VLDL při uvolňování viru z buňky odhalilo klíčové místo jeho životního cyklu“.

Hořkou chuť grepu vyvolává přítomnost naringinu, který je v těle metabolizován na naringenin. Již dříve bylo prokázáno, že naringenin pomáhá snižovat hladinu cholesterolu v buňkách zvířat i lidí. Také nedávno publikovaná klinická studie Junga et al. (*Clin Nutr.* 2003;22/6/: 561-568) u pacientů s hypercholesterolémií ukázala, že malé dávky naringinu snižovaly hladiny LDL o 17 %. Protože i další studie svědčily o vlivu naringenu na redukci sekrece VLDL z hepatocytů rozhodl se Nahmias se spolupracovníky zkusit, zda naringenin potlačí také uvolňování HCV z infikovaných buněk. Když utlumili aktivitu mRNA v infikovaných lidských hepatocytech zjistili 70% redukci sekrece HCV. Také netoxická dávka naringenu potlačila sekreci HCV z infikovaných buněk o 80 %. V pokusech na myších injekce naringenu zřetelně snižovaly hladiny VLDL v jejich krevní plasmě a nevedly k projevům toxicity.

Výzkumníci se domnívají, že využití výsledků těchto studií v klinické praxi a podávání naringenu pacientům může jim pomoci zbavit se HCV. Protože se zdá, že tato hepatitida souvisí s metabolismem cholesterolu, může se při potlačování HCV uplatnit také terapie aterosklerózy. Nahmias prohlásil „Výsledky studií naznačují, že hypolipidemika, včetně doplňků jako je naringenin, lze kombinovat s tradiční antivirovou terapií za účelem redukce, či dokonce eliminace hladiny HCV u infikovaných pacientů“. Připravované studie mají ověřit, zda naringeniny a jiné flavonoidy citrusů mohou redukovat virovou nálož u infikovaných zvířat.

(Hampton T.: Grapefruit Compound Battles Hepatitis C. *JAMA*, April 2, 2008 – Vol. 299, č. 13, s. 1532)

### Využití antivirových k eradikaci poliomyelitidy

Když roku 1988 vyhlásila OSN kampaň eradikace polio na celém světě očekávalo se, že pomocí široké aplikace orální poliovakcíny bude cíle dosaženo v roce 2000. Ač bylo dosaženo významného pokroku přesto se polio endemicky vyskytuje v několika zemích (Nigérie, Indie, Pákistán, Afganistán). Současná protiepidemická opatření zřejmě nebudou použitelná k likvidaci problémů, které se objeví po dosažení eradikace polio. Na sympoziu svolaném belgickým National Research Council došli experti k závěru, že strategii eradikace polio je třeba rozšířit o používání antivirových. Uveřejněná práce obsahuje výsledky studie, v níž se porovnává antipoliiovírový účinek různých preparátů a molekul o nichž je známo, že jsou inhibitory replikace pikornavirů. Diskutuje se o jejich možném využití k terapii nebo profylaxi nákazy polioviry.

Hodnocena byla velikost inhibice vyvolávaná látkami, které se vážou na kapsidu pikornavirů (*Pirodavir*, *Pleconaril*), účinnost inhibitorů proteáz (*Rupintrivir*, *Compound 1*), 3A inhibitorů (*Enviroxine*), analogů nukleosidu (*Ribavirin*, *2'-C-methylcitidine*, *2'-C-*

*methyladenosine, 4'-azidocytidine*), 2C inhibitorů (*HBB, MRL-1237*) a jiných (*MDL-860*). **Rupintrivir** a jeho analog se ukázal jako velmi účinný preparát se širokým spektrem protipoliovirového působení, navíc bez známek cytotoxicity i při nejvyšších testovaných koncentracích. Původně byl vyvinut jako preparát proti lidským rhinovirům (HRV), jeho předností je také orální aplikace a farmakokinetický profil. Nadějným je také **Pirodavir** pro dobrou snášenlivost, ale s nestabilním účinkem na některé typy poliovirů. Na jeho zdokonalení se dále pracuje, podobně jako u jiných, zde zmíněných preparátů. Inhibitory nukleosidové proteázy byly vyvinuty k terapii infekcí vyvolávaných virem hepatitidy typu C (HCV). Zatím co **Ribavirin** inhibuje replikaci poliovirů jen slabě, další inhibitor (**Valopicitabine**) je aktivní vůči všem třem typům polioviru. Zkoumají se možnosti kombinace různých preparátů a jejich analogů. To je nepochybně možnost jak oddálit vznik rezistentních variet poliovirů na tyto preparáty. Navíc jejich podávání bude mnohem kratší než je potřebné k terapii infekce HIV nebo HCV, čímž se opět omezí riziko vzniku rezistence. (De Palma A.M., Pürstinger G., Wimmer Eva et al.: Potential Use of Antiviral Agents in Polio Eradication. EID (Emerging Infectious Diseases), Vol. 14, No. 4, April 2008. s. 545-551)

### **Falešný Oseltamivir (*Tamiflu*)**

K prevenci i terapii chřipky typu A i B je v poslední době doporučován oseltamivir a zanamivir. Výrobce oseltamiviru je švýcarská firma Hoffmann La Roche, která jej nabízí v podobě kapslí nebo prášku pod názvem **Tamiflu**. Hrozící pandemie ptačí chřipky vyvolala velký zájem o tento preparát. Výroba zdaleka nemohla pokrýt požadavky hrnoucí se z celého světa. Není divu, že na trhu se ocitla balení falešného Tamiflu, který byl nabízen a dodáván různými podnikavci přes internet. V Americe zjistili, že je k nim pašováno balení Tamiflu obsahující vitamín C, nikoli oseltamivir. Je velmi pravděpodobné, že falešný Tamiflu byl či je dodáván do řady zemí. SZO odhaduje, že z léků užívaných v rozvojových zemích je až 25 % falešných, nebo neobsahuje účinné dávky. Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC v Atlantě) vypracovalo dva kontrolní testy stanovení oseltamiviru, kolorimetrický a chromatografický. Doporučován je zejména kolorimetrický test, který je rychlý a snadno proveditelný. Potřebná reagens a přístroje k provedení testu, nejsou drahá, relativně ani toxická a podle mínění odborníků je test ideální pro využití v polních podmínkách.

(Green M D., Nettey H., Wirtz R A.: Determination of Oseltamivir Quality by Colorimetric and Liquid Chromatographic Methods. Emerging Infectious Diseases, Vol. 14, No. 4., April 2008, s. 552-556).

### **Změna doporučení Poradní komise pro imunizaci (ACIP) k očkování kombinovanou MMRV vakcínou**

Vzhledem k nebezpečí vzniku febrilních křečí (FK) u dětí ve věku 12-23 měsíců po očkování kombinovanou vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV - vakcína ProQuad®, Merck & Co., New Jersey) změnila ACIP po poradě 27. února 2008 své doporučení takto: „Kombinovaná vakcína MMRV je schválena k očkování zdravých dětí ve věku 12 měsíců až 12 let. Je určena k současné imunizaci proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. ACIP nezdůrazňuje přednostní aplikaci kombinované vakcíny před oddělenou aplikací MMR a vakcíny proti varicele ve stejném dnu“.

Předlicenční studie MMRV signalizovaly častější výskyt horeček v 5.-12. dnu po očkování, resp. v 0.-42. dnu po očkování při srovnání s výskytem horeček po oddělené aplikaci MMR a varicelové vakcíny ve stejném dnu. Sledování postvakcinačních reakcí ukázalo statisticky významné nahromadění FK za 7 – 10 dnů po očkování MMRV. Incidence FK byla 9 případů na 10.000 očkovaných MMRV, po očkování MMR a varicelovou vakcínou byla incidence FK 4 případy na 10.000 očkovaných (  $p < 0,0001$ ). Lze říci, že v 7.-10. dnu po očkování mohou vzniknout FK u každého 2000. dítěte očkovaného MMRV. Zachyceno bylo

166 dětí s FK po tomto očkování, z nich 26 (16 %) bylo hospitalizováno, žádné nezemřelo. Po druhé dávce vakcíny ve věku 4-6 let se FK neobjevovaly.

(MMWR. 2008;57: 258-260, cit. dle JAMA, April 16, 2008, Vol.299, č. 15, s. 1765-1766. Update: Recommendations From the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Administration of Combination MMRV Vaccine).

### **Následky po infekci virem Západonilské horečky (WNV)**

Od epidemie v New Yorku, kterou roku 1999 vyvolal WNV, se během necelých deseti let virus rozšířil do celé USA a vyskytuje se zde endemicky. Na Mezinárodní konferenci o nově hrozících infekcích v březnu 2008 bylo referováno, že někteří pacienti trpí po prožití nemoci značnými a dlouho trvajícími funkčními poruchami.

Encefalitidy při jiných transmisivních infekcích mohou způsobit těžké, dlouho trvající komplikace, jsou však poměrně ojedinělé. Např. Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) uvádí, že asi polovina osob přeživších onemocnění východním typem Americké koňské encefalitidy (jedné z nejtěžších komáry přenášených infekcí), má lehčí až těžké trvalé neurologické postižení. Ročně je však hlášeno jen okolo pěti případů. Na rozdíl od této situace bylo CDC hlášeno od roku 1999 cca 30 000 případů onemocnění po infekci WNV (Západonilské horečky). Další desetitisíce infekcí nebyly hlášeny, protože proběhly bezpříznakově, nebo jen s malými potížemi. Podle odhadů CDC dochází u jedné z každých 150 infekcí WNV k závažnému neurologickému postižení. Ta mohou trvat až pět let a řada rekonvalescentů trpí depresemi.

Murray monitoroval v Houstonu 108 pacientů ve věku 8-86 let, medián věku je 51 let. Po pět let sledovali jejich zdravotních stav každého půl roku. Polovina pacientů měla encefalitidu, 30 % meningitidu a 20 % jen horečky. V prvním roce rekonvalescence trpělo asi 60 % osob únavností, slabostí, depresemi, změnou osobnosti, poruchou chůze a paměti. Ve 2., 3., 4. a 5. roce rekonvalescence přetrvávaly tyto potíže u 46 %, 41 %, 39 % a 42 % osob. Značné rozdíly přetrvávajících potíží byly mezi rekonvalescenty po meningitidách nebo po horečkách a rekonvalescenty po encefalidě. Zhruba polovina prvé skupiny pacientů byla bez potíží během roku od onemocnění. Ale u 60 % pacientů, kteří prožili encefalitidu, potíže trvaly ještě pět let po onemocnění. Většina z nich měla poruchy chůze a stability, někteří trpěli svalovou slabostí, ztrátou sluchu a třesem. Nejednalo se však o následky vyvolané stárnutím. Časté byly také změny osobnosti. Téměř polovina uváděla, že cítí nejen depresi, ale také mají náhlé, nečekané záchvaty strachu. Jiná longitudinální studie prospektivně sledovala skupinu 16 rekonvalescentů po Západonilské horečce. Všichni trpěli během 18ti měsíčního sledování trvajícími bolestmi hlavy a únavností, časté byly bolesti kloubů, zátylku a podrážděné chování. Potíže většinou ustupovaly v době mezi 6. a 12. měsícem rekonvalescence, později jen ojediněle.

Existence přetrvávajících potíží po prožití Západonilské horečky je dalším důvodem pro urychlení výzkumu možností imunizace proti této nemoci. Anglická biotechnologická společnost Acambis ohlásila druhou fázi klinických studií s její ChimeriVax-West Nile vakcínou. Americký NIAID (Národní ústav alergie a infekčních nemocí) provedl dvě klinické studie s DNA West Nile vakcínou. Výsledky první fáze studií ukázaly, že vakcína vyvolává u zdravých osob tvorbu neutralizačních protilátek. Výsledky 2. fáze ještě nebyly zveřejněny, ale NIAID neplánuje další klinické studie s touto vakcínou.

(Voelker Rebeca: Effect of West Nile Virus May Persist. JAMA, May 14, 2008- Vol 299, č. 18, s. 2135-6)

Viz také SMS č. 53.

### **Alkohol milující *Acinetobacter baumannii***

Mimo meticillin-resistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Clostridium difficile* doplňuje trojici nebezpečných původců nemocničních nákaz (NN) *Acinetobacter baumannii* (ACB). Velký poprask vyvolalo zjištění, že jedno ze základních opatření proti NN,

dezinfekce rukou alkoholovými roztoky (alcohol-based handrubs), výskyt NN spíše zvyšuje než snižuje. V roce 2007 upoutal ACB pozornost odborníků hned ze tří důvodů: (1) je velmi nebezpečným oportunním patogenem zvláště u kriticky nemocných pacientů, vyžadujících mechanickou ventilaci; (2) ACB má mimořádně účinný mechanismus, kterým nabývá a rychle uplatňuje geny resistance; (3) velmi odolává jak čistícím, tak dezinfekčním postupům.

ACB se vyznačuje mimořádnou schopností přetrvávat v nemocničním prostředí, na lůžkovinách, nočních stolcích, telefonních přístrojích, klávesnicích počítačů, výlevkách umývadel, formulářích chorobopisů nebo ve ventilačních přístrojích. Zde číhá na možný přenos, který se však uskutečňuje hlavně rukama personálu. K jejich dezinfekci se často užívají populární, různě koncentrované roztoky etyl- nebo isopropyl-alkoholu, obvykle v kombinaci s chlorhexidinem a s organickými emolienty.

V poslední době se však ukazuje, že ACB nejen snáší nízké koncentrace etanolu, ale dokonce jej i metabolizuje, ba někdy se pak rychleji množí a nabývá větší virulence. Pracovníci Národního ústavu zdraví (NHS Trust) v Londýně testovali tři kmeny ACB, prevalující v Anglii. Všechny byly necitlivé na amidoglykosidy a cefalosporiny třetí generace, dva kmeny byly navíc necitlivé na karbapeny. Kultivovali je ve standardní chudé, nebo obohacené půdě, k níž přidávali 0,1 % až 10 % buď etylalkoholu, nebo některého ze čtyř komerčních alkoholových desinficiens rukou – Skinman, Softalind, Spirigel, nebo Purell. Ukázalo se, že etylalkohol může zvýšit replikaci ACB a že přídavek kteréhokoli z uvedených desinficiens v množství 1 % a menším do kultivační půdy signifikantně zvýšil růst ACB. Efekt byl nejvýraznější v živinami chudé půdě, možná proto, že přídavek alkoholu zajistil mikrobu další zdroj uhlíku.

Ve zdravotnických zařízeních bývají obvykle dispensory s alkoholovým desinficiens připevněny na zeď v umývárkách, nebo na stojanech v pokoji pacientů. Při manipulaci s dispensory a při mytí rukou často dochází k rozstříkování kapiček roztoku do okolí, což může přispívat k persistenci multirezistentních kmenů ACB v prostředí.

(Dixon B.: There's the rub: infection control that spreads infection. *Infection.thelancet.com* Vol 8 February 2008, s. 91).