

3. LÉČBA INFEKČÍ

Václav Chmelík

Léčba infekční nemoci

<i>Základní</i>	Výživa, hydratace Základní funkce dýchání, odkašlávání vyprazdňování, močení Hygienický standard : kůže, sliznice Rehabilitace Psychický stav
<i>Etiologická</i>	chemoterapie
<i>Symptomatická</i>	tlumení bolesti vnitřní prostředí úprava, náhrada životních funkcí
<i>Chirurgická</i>	<i>(řešení ložiska zánětu)</i>

Problémy dneška?

Nemocný : mnohočetně nemocní s nasedající infekcí
s metabolickým syndromem
v bílkovinné podvýživě
pokročilého věku
po transplantaci : orgánu
kostní dřeně
v chronické imunosupresi, kortikoterapii, biologické léčbě
s cizím tělesem v těle - infekce spojené s tvorbou biofilmů !
(stimulátor, endoprotéza, cévní náhrada)

Stav pacienta neurčuje jediná diagnóza!

Komplexní péče je podmínkou,

samotná chemoterapie stav neřeší !

Cizí těleso a komplikující infekce

Totální endoprotézy, osteosyntézy

Elektrody kardiostimulátorů/defibrilátorů

Umělé chlopně

Umělé tkaniny bypassů cév

Další lokalizace cizího materiálu (oční a j.)

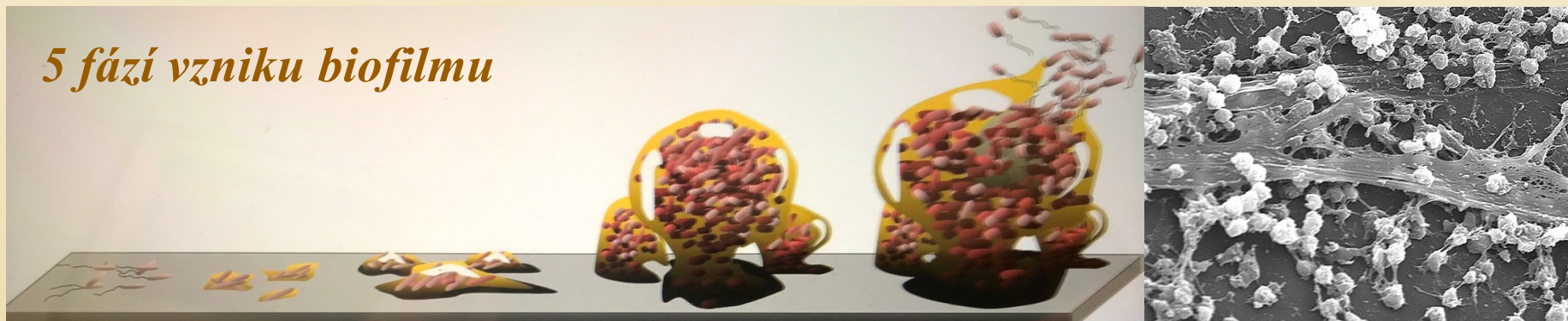
Biofilmy: různé bakterie (n. skupiny bakterií) *stafylokoky*, *pseudomonas aj.*

quorum sensing G+

G-

extracelulární matrix (produkují mikroorganismy): exopolysacharidy, proteiny a další makromolekuly (DNA). Fyzikální a chemické vlastnosti průnik antibiotik (rifampicin, chinolony)

5 fází vzniku biofilmu



iniciální

ireverzibilní

maturace I

maturace II

disperze

přilnutí

Některé léky výrazně ovlivňující protiinfekční imunitu

Kortikoidy

Imunosuprese po transplantaci orgánu

Cytostatika (např. fludarabin)

Takzvaná **biologická léčba**:

monoklonální protilátky proti :

TNF

lymfocytárním antigenům

nádorovým antigenům

antigenům původců nemoci

(CMV, COVID19 aj.)

Monoklonální protilátky jsou užívány i proti dalším antigenům např. v diagnostice

Onemocnění je příběh

<i>Diagnóza</i>	<i>Otázky</i>	<i>Reakce</i>
Vstupní zhodnocení anamnézy a klinického obrazu	diferenciální dg. rozvaha	empirická terapie
Doplňující vyšetření laboratorní, zobrazovací..	přibližování se k pravdě o pacientovi i původci nemoci	presumptivní th další th. opatření
Pracovní dg. (etiologie)		cílená, komplexní
Změna klinického stavu laboratorních výsledků	úspěch léčby? progrese nemoci?	změna terapie? .
Další vyšetření, upřesnění dg	komplikace?	.
Závěrečná dg.	Dg. = pojmenování abstrakce	popis nemoci= příběh
Plán další péče		doporučení kolegovi

Náš příběh je jen výsek z dlouhého a složitého lidského života

O dosažitelném cíli

Reálně dosažitelný cíl se liší u různých pacientů se „stejnou diagnózou“

Komplexní diagnóza pacienta:

základní řešená diagnóza

komorbidity

věk

osobnost: intelekt, přání (zadání –reálné?) pacienta, volní předpoklady

sociální zapojení a zázemí, zadání (reálné?) rodiny

pohybové schopnosti premorbidně

Reálně dosažitelný cíl - konsensus: zainteresovaných lékařů a sester

pacienta

rodiny / okolí



často nereálná

očekávání

Zlepšení či udržení kvality života (alespoň částečné a přechodné)

Personifikovaná medicína: přístup k nemocnému

Individualizovaný přístup k nemocnému

komplexní diagnóza (syndrom, snaha o etiologii, komorbidity, stav nemocného)
interpretace výsledků vyšetření klinikem (zdůvodněné akceptování či odmítnutí)
osobní, po celou dobu léčení trvající **vztah/spolupráce** na uzdravení **pacient – lékař**
„srozumitelný příběh nemoci“ vedoucí ke zlepšenému porozumění (pacient, okolí)
snaha o zlepšení kvality života nemocného

ohrožení: atomizace medicíny, organizace péče, střídání lékařů u lůžka

Individualizované vyšetření:

indikace vyšetřovacích metod, jež povedou **k cíli**
volba metod odpovídajících stavu (rychlost x specificita x senzitivita x cena)
interpretace laboratorním specialistou (rozpoznání „bias“, orientace v rozporech částečných výsledků)

ohrožení: laboratorní řetězce, „pásová výroba“, PCR multiplexy, čipy

Ve složitých situacích potřeba zapojení kvalifikovaných specialistů (reálně dostupných)
konsultant infekčních nemocí + klinický mikrobiolog

Antibiotika

Zásady racionální antibiotické terapie

Indikace ATB až po odběrech – pokud není nebezpečí z prodlení

Vzít v úvahu individuální kontraindikace (alergie, renální funkce, interakce ATB s podávanými léky)

U oslabených osob baktericidní ATB

Dodržovat příslušnou délku léčby

Respektovat citlivost in vitro

Dle lokalizace infekčního procesu volit přípravek a dávku (průnik do buněk, jednotlivých tkání...)

Antibiotika a chemoterapie

Antibiotika jsou látky produkované různými druhy mikroorganismů (bakterie, houby, aktinomycety).

Potlačují růst jiných mikroorganismů, nebo je mohou zničit.

Antimikrobiální chemoterapeutika: pojem je rozšířen o syntetické látky s účinkem proti mikroorganismům (i virům)

Klasifikace ATB

ATB můžeme dělit podle:

mechanismu účinku

organela bakterie (nebo funkce),
kterou antibiotikum poškozuje

chemické skladby

vratnosti účinku:

baktericidní způsobují zánik bakteriální buňky

bakteriostatická potlačují růst a množení

Mechanismus účinku antibiotika

Inhibice syntézy buněčné stěny

Účinek na buněčnou membránu

Reverzibilní vazba na ribozóm: 30s subjednotku

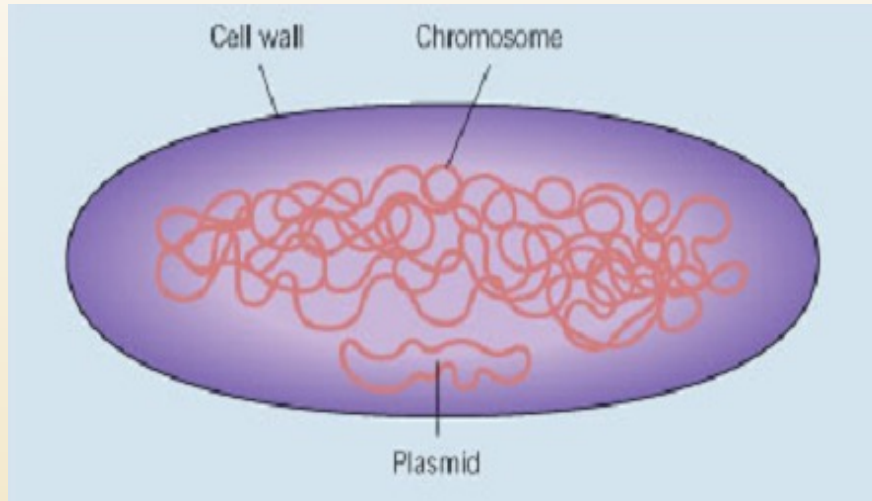
50s subjednotku

Ovlivnění metabolismu nukleových kyselin

Antimetabolity

Analoga nukleosidů

Genóm baktérie, ribozóm, transkripce, translace



Ekvivalent jadra:

bakteriální chromozóm
dvouvláknová DNA
uzavřená do kruhu

Plazmidy:

malé molekuly DNK

Dělení nezávisle na chromozomu

Nejsou nezbytné pro život bakterie,

Přenosné při konjugaci

Nové vlastnosti: rezistence k ATB
produkce toxinů



Inhibice syntézy buněčné stěny

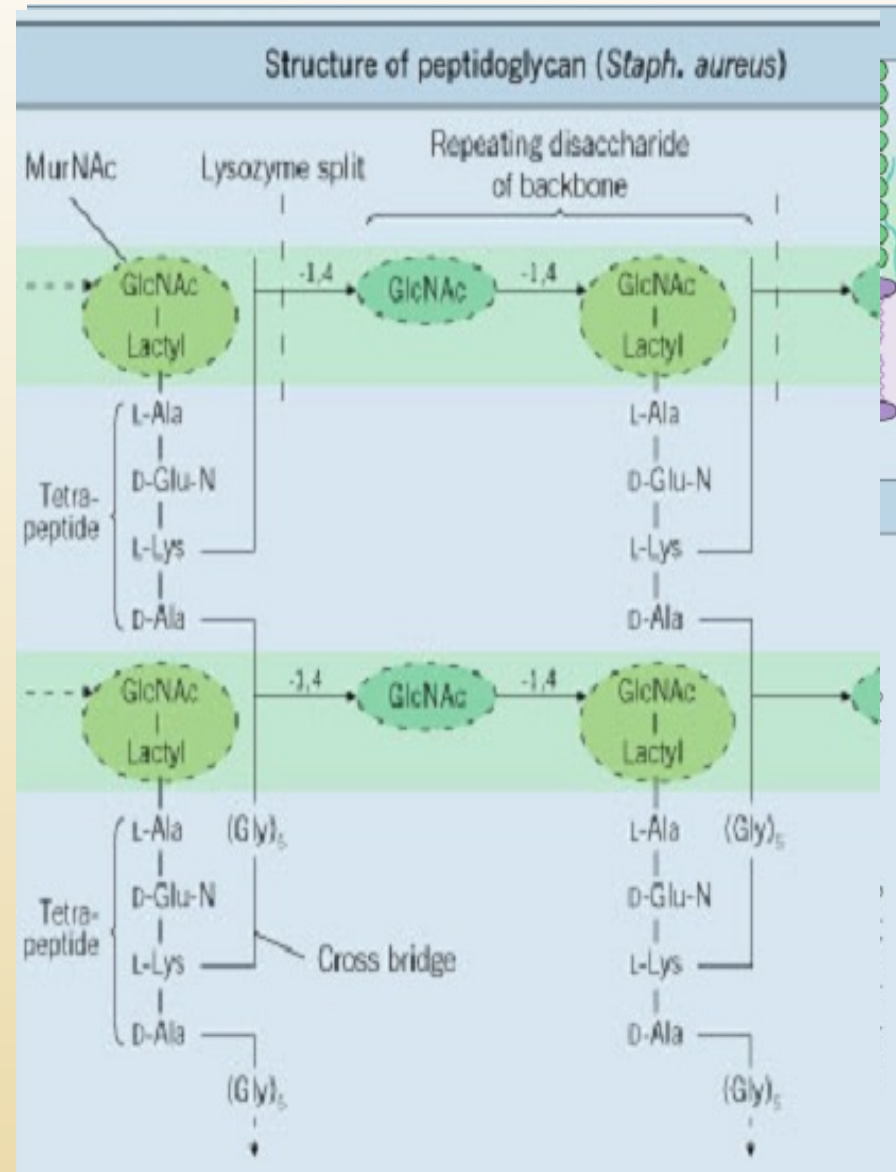
Beta-laktamy : peniciliny
cefalosporiny
carbapenemy

Vazba na PBP –
penicillin binding protein

Blokuje tvorbu mureinu
(peptidoglykan)

Oslabení zevní kostry bakterie

Účinek na syntézu buněčné stěny mají
i cykloserin, vankomycin, bacitracin a
imidazolová antimykotika



Účinek na buněčnou membránu

Změny propustnosti plasmatické membrány

- vedou k ztrátě intracelulárních látek
(detergenty, polymyxin, colimycin)

Vazba na steroly membrány hub

antimykotika nystatin, amphotericin B

Reverzibilní vazba na 30s nebo 50s ribozómu

Blokovaný ribozóm se chybně uplatňuje v proteosynté – ukončení stavby proteinu, nebo chybná bílkovina (enzym)

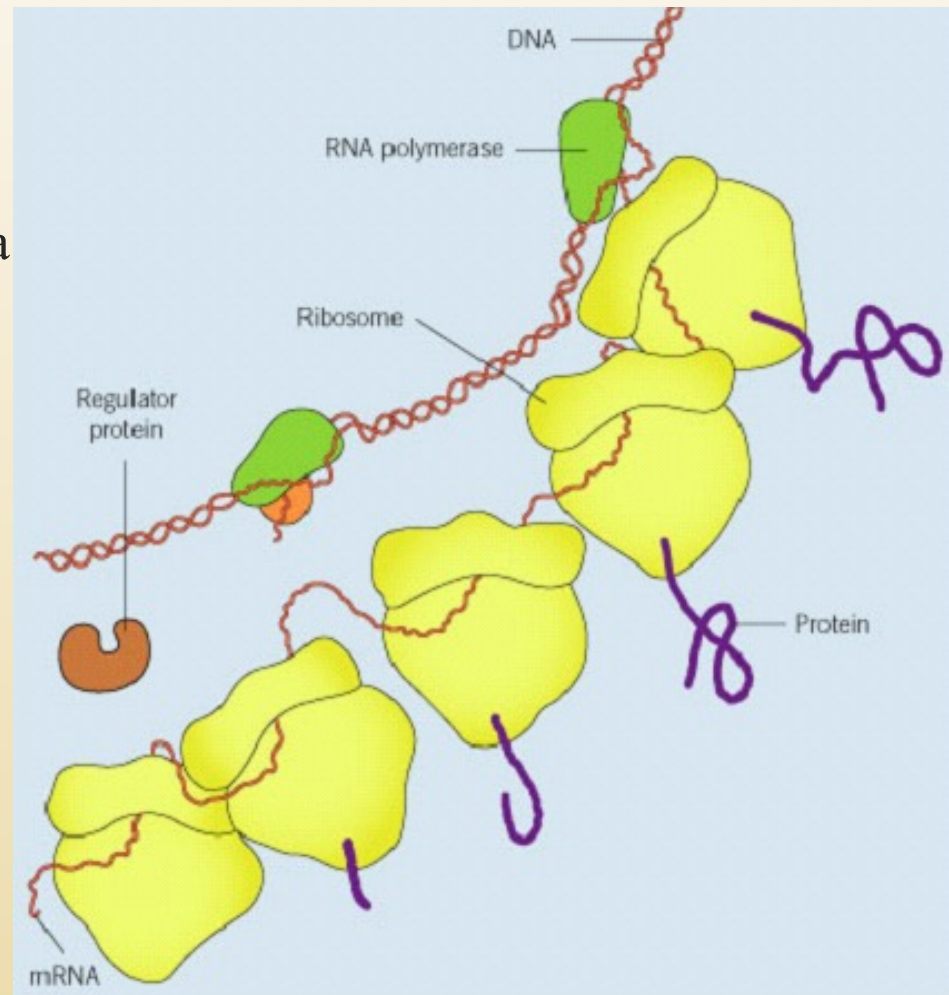
Účinek bakteriostatický

Tetracykliny,

Chloramfenikol

Makrolidy

Linkosamidy



Ovlivnění metabolismu

Nukleových kyselin zasahuje bakterii v procesu růstu/množení:

rifamyciny: DNA dependentní RNA polymeráza

chinolony: gyráza

Antimetabolity

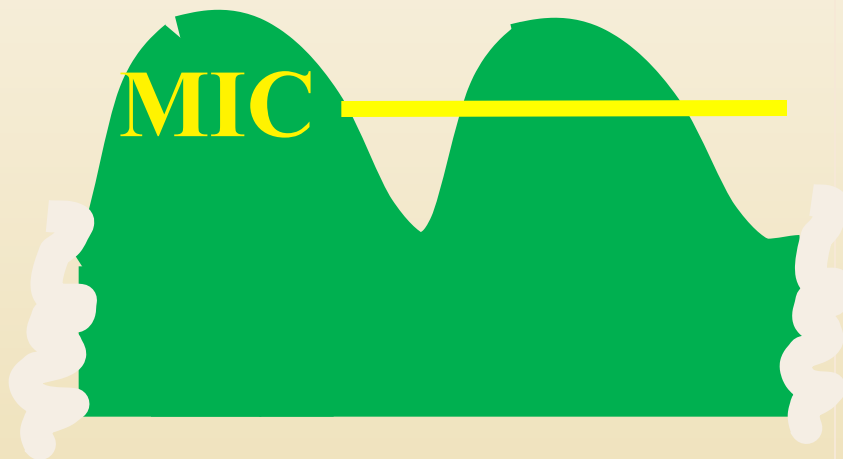
sulfonamidy a trimetoprim (metabolismus kyseliny listové)

Analoga nukleosidů virostatika - chybný

článek do tvořícího se řetězce

Plasmatické hladiny ATB a jejich efekt

Stěnové ATB



*Utop ho
v antibiotickém
rybníku !!*

Aminoglykosid



Dej mu ránu !!

Rezistence na antibiotika

Přirozená rezistence

Získaná rezistence

Selekční tlak

v terapii humánní

ve veterinárním užití v terapii

jako růstové faktory ve velkochovech

„Prázdná nika v ekosystému“

Efekt antibiotika v místě infekce

Podmínka: ATB je proti dané bakterii účinné
v místě v dostatečné koncentraci
a to po dostatečnou dobu

Metabolismus antibiotika:

funkce jater

funkce ledvin

Velikost kompartmentů: velikost ECT (extracelulární tekutiny- věk a váha)
tuková tkáň (štíhlý a extrémně obézní)

Průnik antibiotika

intracelulárně (TTC, makrolidy, anti TBC)

extracelulárně

do moči

Zvláštní problém: průnik do kostí
průnik do centrálního nervstva (CNS)

Vyšetření citlivosti na ATB

Disková citlivost

izolace bakterie na agarové vrstvě

určená kolonie je rozetřena na agarovou plotnu

na povrch agaru disky nasáklé ATB

kolem disku s ATB je prázdný kruh
=inhibiční zóna

Velikost zóny (průměr kruhu) je dána:
účinností zkoumaného ATB,
velikostí molekuly
schopností difuze v agaru

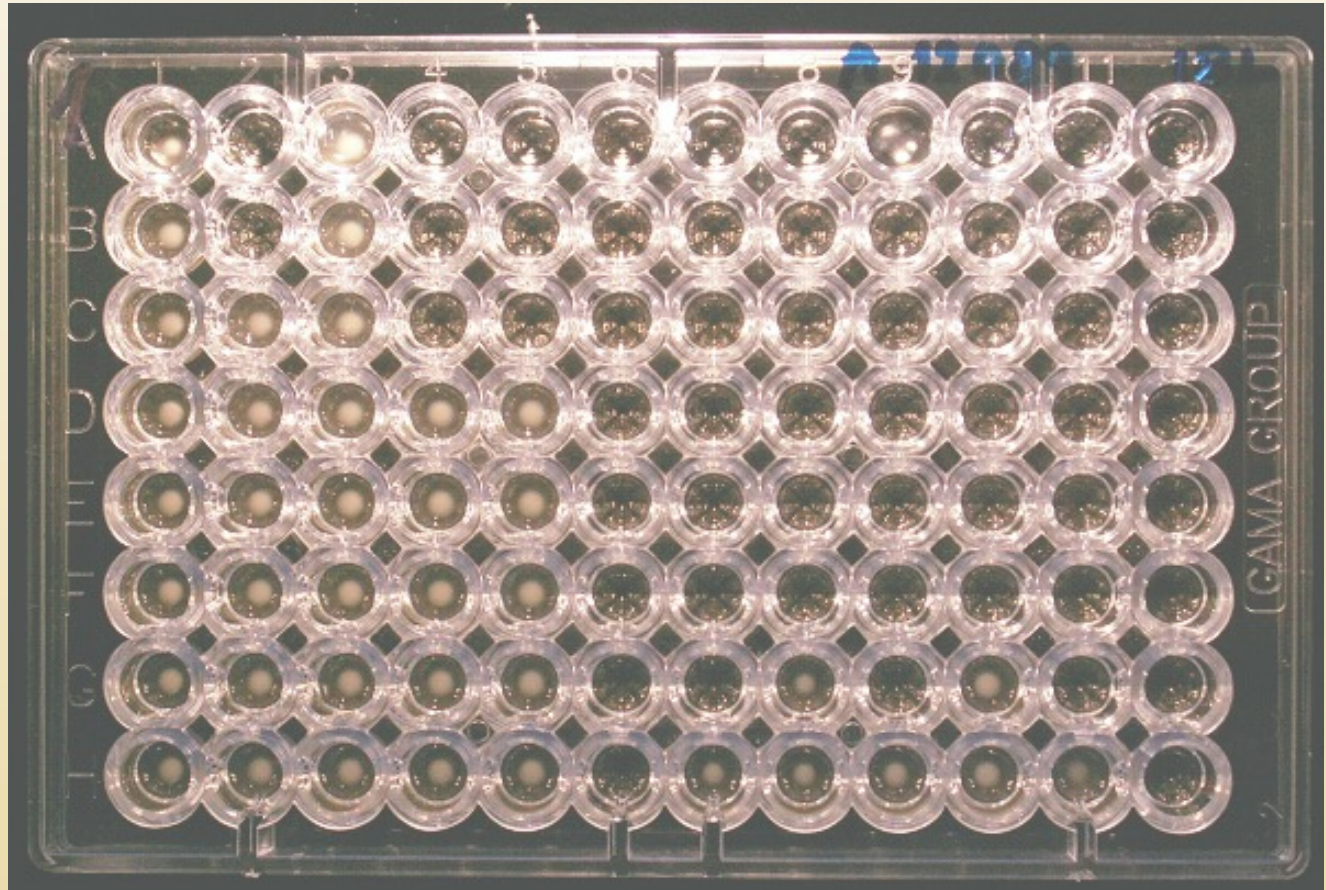
Proto je nutno zóny inhibice měřit a
porovnat s tabulkami



Vyšetření citlivosti na ATB

Minimální inhibiční koncentrace antibiotika určuje citlivost kvantitativně. V jamkách s bujónem ředěné ATB. Tam, kde již není růst = citlivost

MIC



Vyšetření citlivosti na ATB

E test:

Proužek papíru nasycen ATB
- gradient

Protěť zóny s papírkem = MIC

Test baktericidie séra



Mechanismy rezistence:

Je **zamezen přístup** antibiotika k receptoru

Antibiotikum je **inaktivováno**.

Je **změněn receptor**

Vznik rezistence:

čerstvou mutací a následnou selekcí

zděděná po mateřské buňce

přenos rezistence (episomu) při konjugaci

Enzymatická destrukce

Bakterie produkuje enzym, který antibiotikum rozštěpí

Beta-laktamázy štěpí betalaktamový kruh:

penicilinázy
širokospetré (ESBL)
carbapenemázy
metalobetalaktamázy

Obrana proti těmto enzymům:

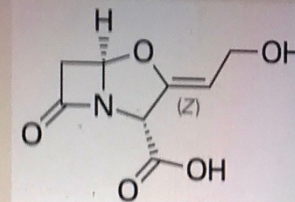
zablokování vazné části podobnou molekulou

Kombinace ATB + blokátoru beta-laktamázy

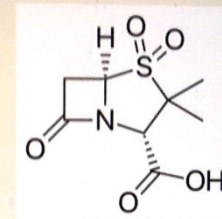
= chráněné antibiotikum

Současné inhibitory:

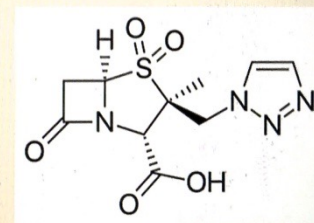
kyselina clavulanová
sulbactam
tazobactam
avibactam
relebactam



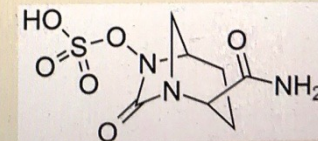
Clavulanic acid



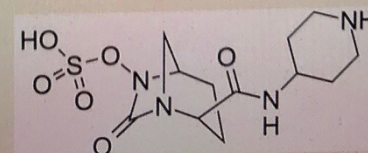
Sulbactam



Tazobactam



Avibactam



Relebactam

Rezistence na antibiotika

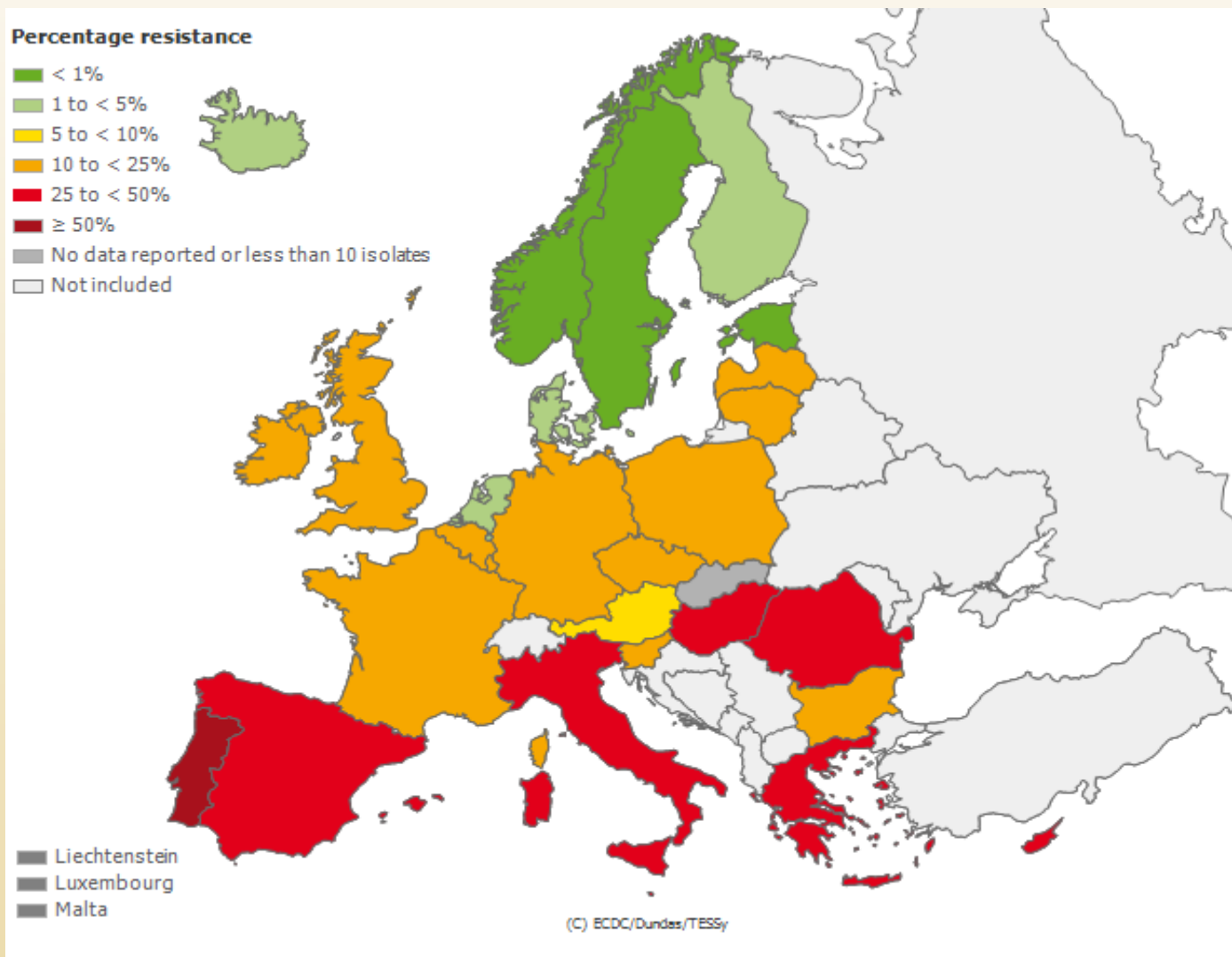
„Krásná šedesátá“: spotřeba ATB ČSR pro humánní účely: cca 7 tun za rok
spotřeba ATB ČSR pro veterinární účely: cca 70 tun za rok

„Krásná devadesátá“: uvolnění regulace
firemní kampaně
cefalosporiny p.o., makrolidy, AZALIDY, potenc. peniciliny
antibiotika v léčbě virových respiračních infektů
změna ekologie zdravotnických zařízení
otevřený svět = volný pohyb: osob
zboží
potravin
mikroorganismů

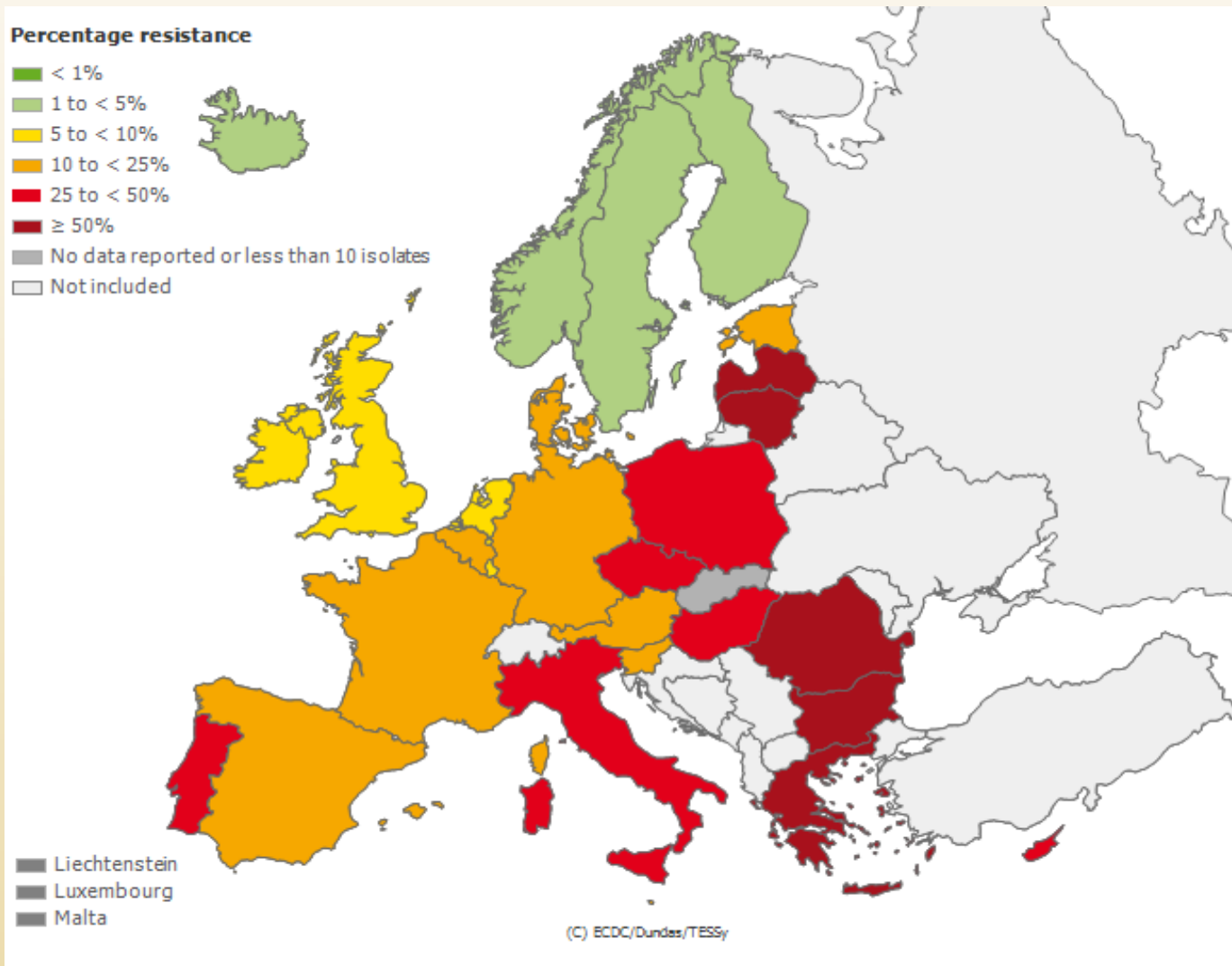
Aktuální problém: NEDOSTUPNOST základních léků (úzkého spektra)

REZISTENCE!!

Rezistence izolátů *Staphylococcus aureus* na Methicillin (oxacilin) (MRSA) 2010



Rezistence izolátů *Klebsiella pneumoniae* na cefalosporiny 3. generace



Beta-laktamová antibiotika

Peniciliny 1

Cefalosporiny 2

Karbapenemy

Monobaktamy

Inhibitory betalaktamáz

Beta-laktamový kruh

Mechanismus účinku: vazba na PBP

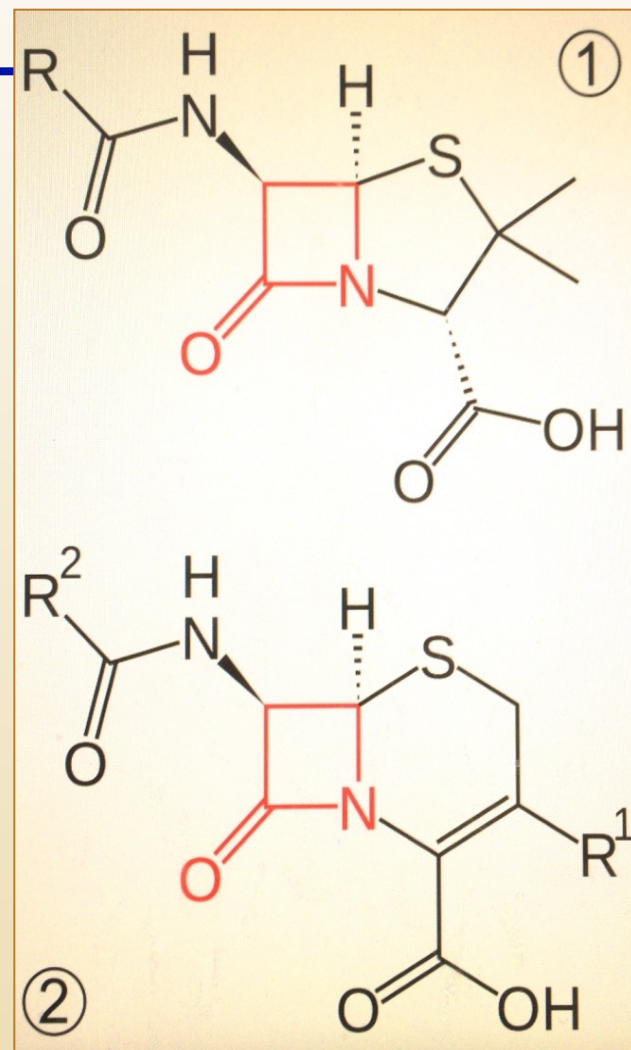
⇒ blok transpeptidace

⇒ syntézy buněčné stěny

⇒ baktericidní efekt

Farmakodynamika: závislost na udržení hladiny

Beta-laktamáza štěpí beta-laktamový kruh



Peniciliny

Penicilin *G, V*

Protistafylokokové peniciliny *Oxacilin (Meticilin)*

Širokospektré peniciliny *Ampicilin*

Ureidopeniciliny (*proti Pseudomonadám*)

Chráněné peniciliny + *kyselina clavulanová*
+ *sulbactam*

Penicilin

Penicillium chrysogenum (notatum)

Flaming, Florey, Chain

Penicilin G : G+ bakterie a spirochéty,
listerie, klostridie,
aktinomycey

Aplikace i.m. či i.v.

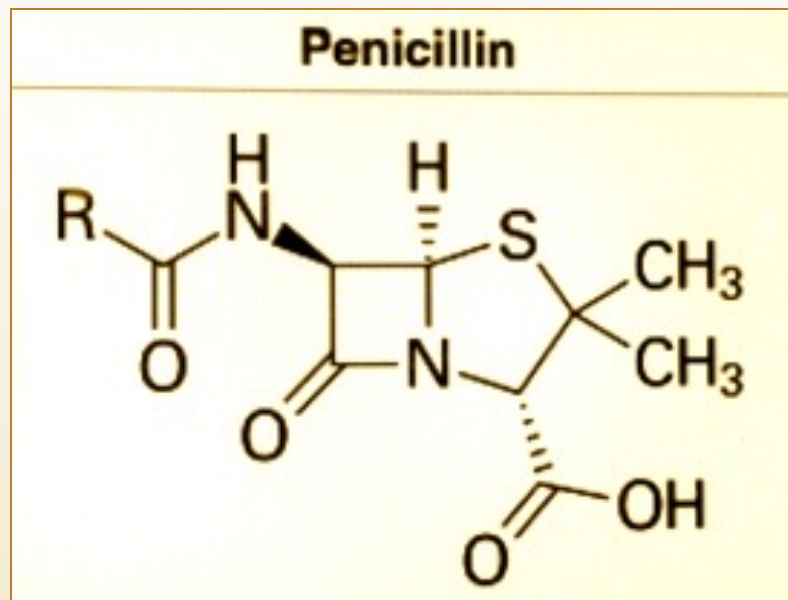
PNC G-draselná sůl: i.v. po 4 hod - těžké infekce

PNC prokain = depotní forma - i.m. 1x za 24 hod.

Benzathin PNC Pendepon (vázan na nosič) 1x / 21 dnů - doléčování

Penicilin V odolný proti žaludeční kyselině
p.o. při lehčích infekcích po 4 - 6 hod.

Penamecilin Penclen p.o. po 8 hod



Protistafylokokové peniciliny

Oxacilin (obdoba je Methicilin)

odolný proti stafylokokové penicilináze

⇒ účinek proti stafylokokům

Podání : i.v.

p.o. nyní v ČR nedostupný

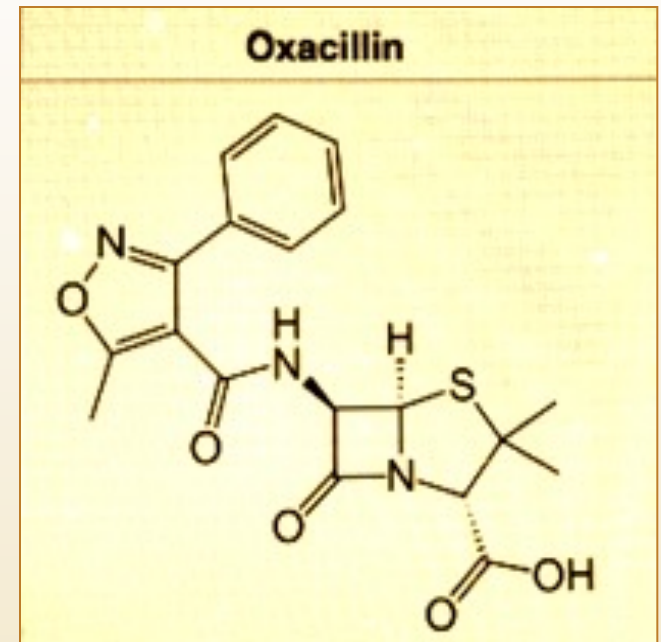
Zásadní ATB v léčbě: stafylokokových sepsí
infekcí krevního kompartmentu

Problém:

„*MRSA*“ methicilin/oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

MIC pro methicilin ≥ 4 mg/l^[1]

Rezistentní i vůči dalším beta-laktamům: peniciliny, cefalosporiny



Širokospektré peniciliny

Ampicilin

působí na G+ i G-flóru.

Indikační spektrum široké:

infekce močových cest
onemocněním dýchacích cest
neuroinfekce

Parenterální perorální: kapsle, sirup (po 6 hod)

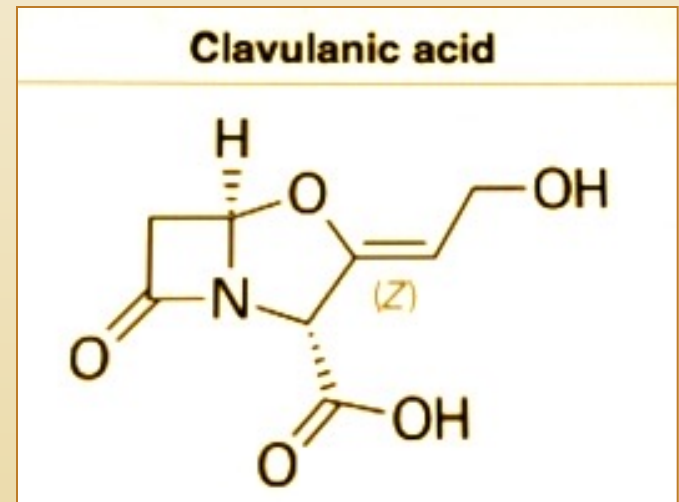
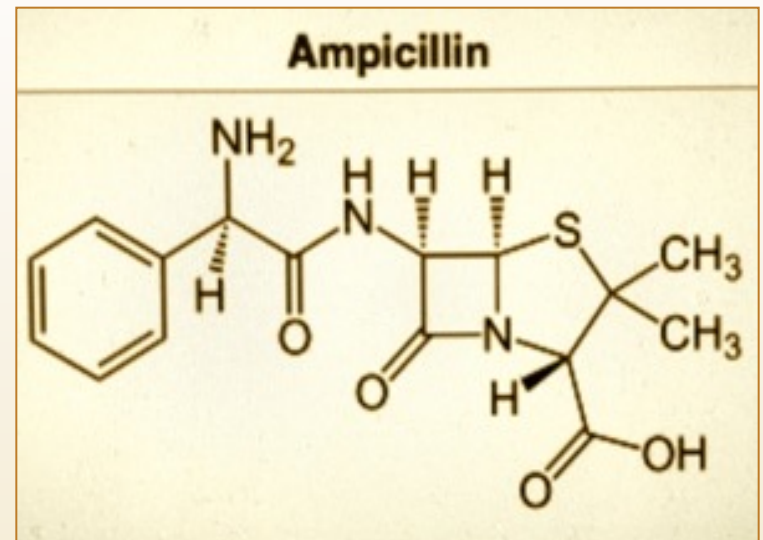
Amoxicilin:

stejně účinky, lepší vstřebávání z GIT

Nahradil i Ampicilin v p.o. podání

Kombinace s inhibitorem betalaktamázy:

kys. clavulanová
sulbactam



Cefalosporiny

Baktericidní – široké spektrum

Možnost kombinací – závažných infekce

Málo vedlejších účinků

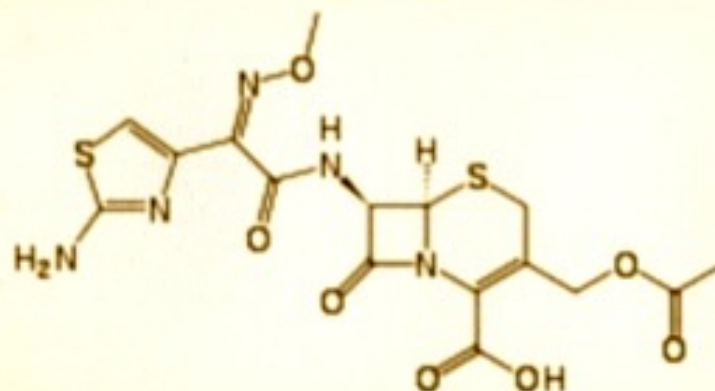
Rezistence- beta laktamáty (ESBL)

Vedlejší účinky: možné alergie
trombopenie
hepatopatie

Primární rezistence: enterokoky, listerie

- I. generace: G+ koky hlavně **Cefazolin** -pojiva
- II. generace: rozšířena do G- bakterií **Cefuroxim**
- III. generace: průnik do CNS. Široké spektrum, septická těžká onemocnění
Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim pseudomonády
- IV. generace: **Cefpirom**

Cefotaxime



Karbapenemy

Široké spektrum G⁺ i G⁻, anaeroby

Léčba MDR (multi drug resistant) kmenů
ESBL - širokospektré beta-laktamázy

Rezistence: karbapenemázy
metalobetalaktamázy

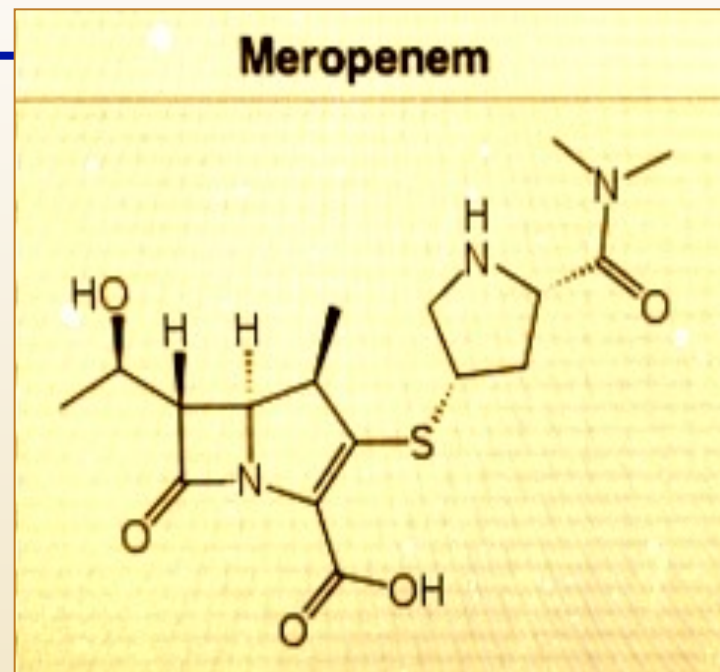
Imipenem (+ cilastatin)

Meropenem

Ertapenem – aplikace 1x za 24 hod

pokračovací terapie po závažných infektech

vhodný pro OPAT (Out Patient Antibiotic Therapy)



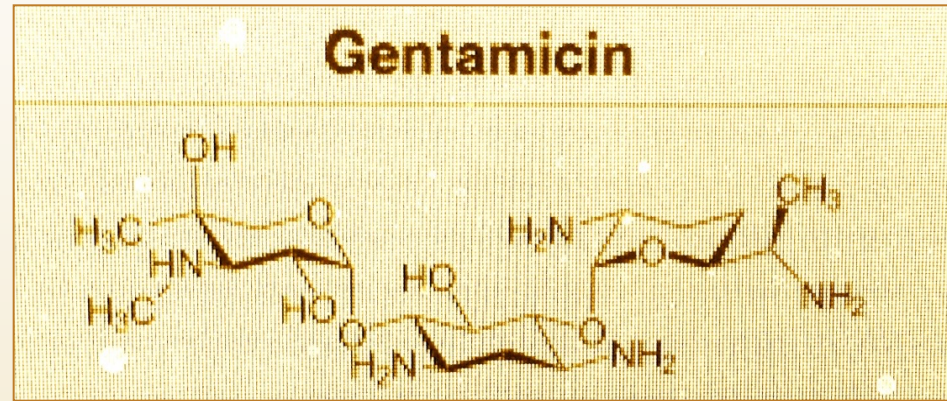
Aminoglykosidy

Streptomycin - *anti-tbc*

Gentamicin (*Micromonospora purpurea*)

širokospektré spektrum,

rezist. enterokoky, mykobakterie, anaeroby



Amikacin

Netilmicin, Isepamicin

Ireverzibilní účinek na 30 s ribozóm - baktericidní

Farmakodynamika: špičková hladina („boxer“),

postantibiotický efekt: G-

G+ mnohem kratší

Toxicita: ototoxicita, nefrotoxicita

i .v. Podání, použití i lokálně v cementech

Makrolidy

Reverzibilní vazba na ribozom
= účinek na proteosyntézu

Bakteriostatické

Intracelulární průnik

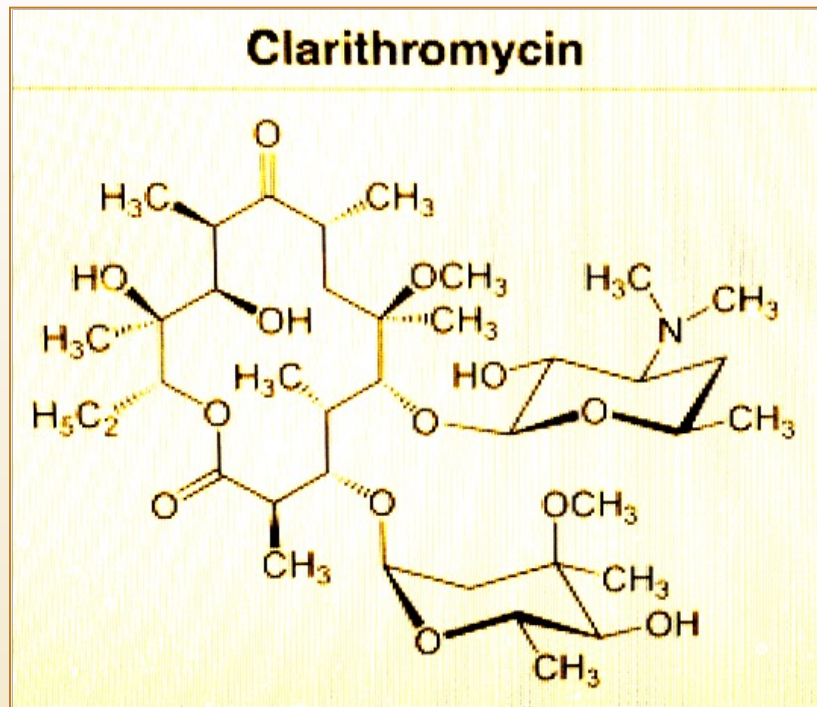
Spiramycin: *Rovamycin*

G⁺ infekce, parodont, toxoplazmóza.

Clarithromycin *Klacid*: G⁺koky a tyčky (*L.monocytogenes*), G⁻bakterie (*N.gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *L.pneumophila*, *P.multocida*, *Moraxella*, *Haemophilus spp.*, *H. pylori*, *C. jejuni*), anaeroby *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* a *Ch. trachomatis*, *B.burgdorferi* a na některé mykobakterie

Azalidy:

Azitromycin: *Sumamed* – podskupina azalidů, kumulace intracelulárně
(1x denně 3 dny) a dál drží intracelulární depo a efekt
tento postupný pokles je spojen s rizikem vzniku rezistence



Linkosamidy

Reverzibilní vazba na ribozom
= účinek na proteosyntézu

Bakteriostatické

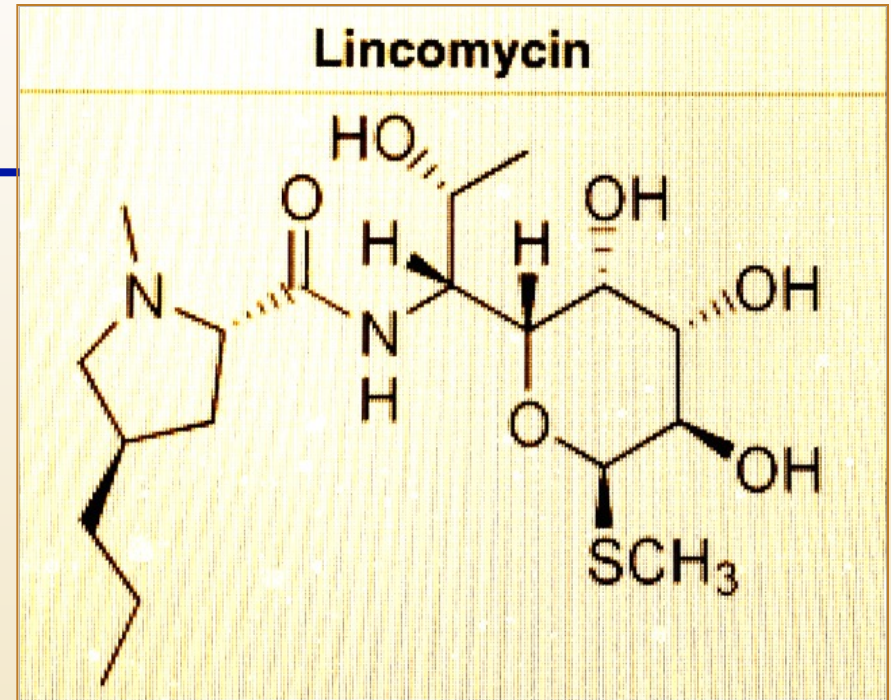
Vynikající průnik do kosti a pojiva

Působení na G+ koky: **Stafylokoky**

Linkomycin: záněty pojiva,
náhradní lék na streptokoky při alergii na PNC

Klindamycin: *Klimicin* – působení i na anaeroby

Léčba zánětů kostí a pojiva (pokud nejsou vyjádřeny známky sepse)



Tetracykliny

Doxycyklin

Reverzibilní vazba na ribozom

= účinek na proteosyntézu

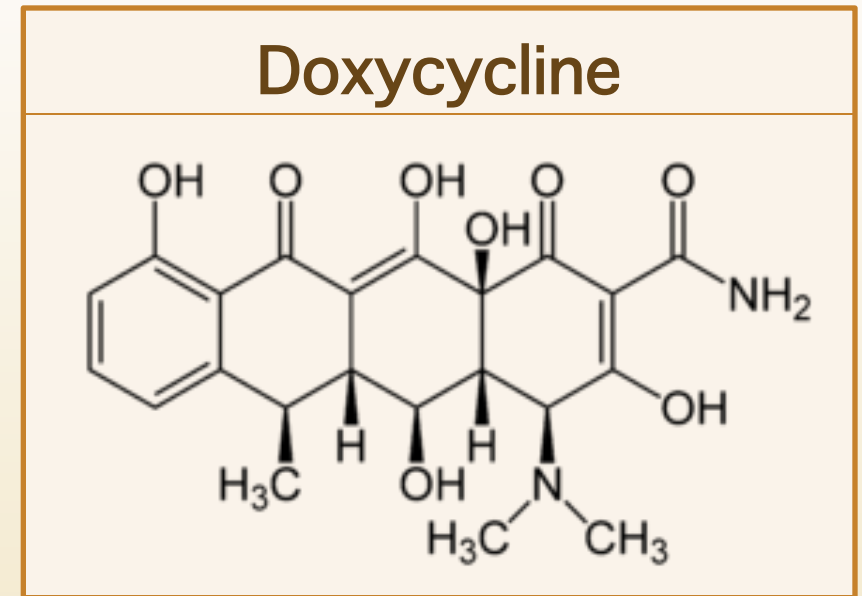
Bakteriostatické, široké spektrum G⁺ i G⁻

Intracelulární průnik

Zoonózy, chlamydiové infekce

V minulosti zneužívání veterinární – téměř ztráta účinnosti

Pediatric: NE!! ukládání do kostí a zubů

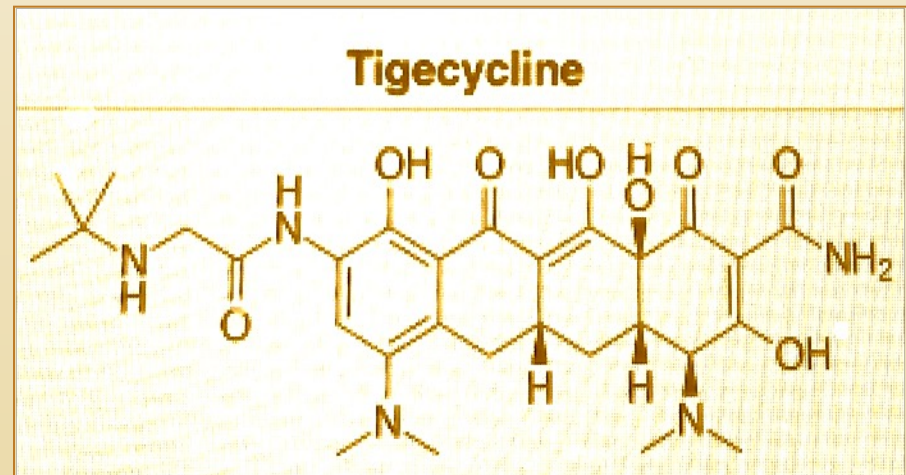


Tigecyklin

i.v., dlouhý poločas

Rezervní - léčba problémových infekcí

Staf.aureus, Acinetobacter



Chinolony

Nalidixová kys. –močové infekce

Ofloxacin

Ciprofloxacin

Norfloxacin

Levofloxacin

Moxifloxacin

Vazba na gyrázu

Širokospektré - bakteriostatické až baktericidní

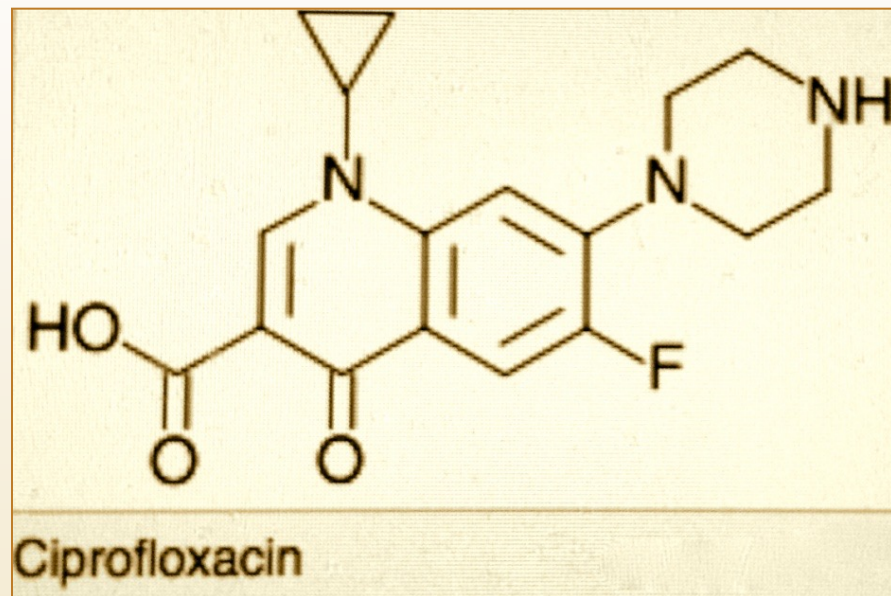
Intracelulární průnik

Průnik do biofilmu

Pediatric NE! : ovlivnění růstové chrupavky

Nově doporučení nepodávat nemocným s poruchami pojiva

a nemocným s nezávažnými infekce močových cest, respiračního traktu apod.



Glykopeptidy

Účinek: buněčná stěna

Baktericidní

Vancomycin léčba s monitorováním hladin

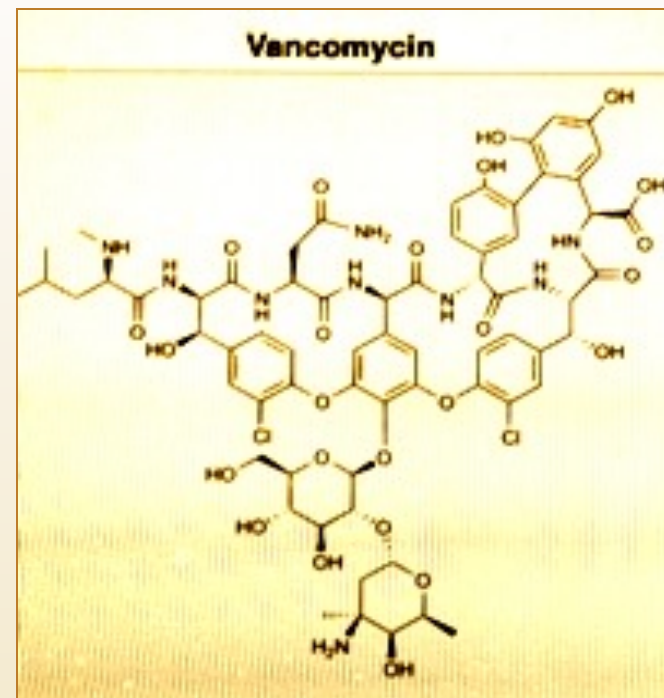
Úzký terapeutický prostor

účinná dávka x toxicita: ledviny !

i.v., cementy v ortopedii

Teicoplanin

Dalbavancin *výjimečná farmakodynamika -1x týdně*



Vancomycin:

účinná léčba a toxicita

Úvodní dávka dle hmotnosti ¹

2-4. dávka dle clearance kreatininu ²

Další dávkování dle údolní hladiny

Cíl: **10-20 mg/l**

1/ Podle tělesné hmotnosti

< 40 750 mg (v 250 ml/1 h.)

41-60 1000 mg (v 250 ml/2 h.)

61-90 1500 mg (v 500 ml/2 h.)

>90 2000 mg (v 500 ml/3 h.)

2/ Podle clearance ml/sec

< 0,33 500 mg /48h

0,33-0,5 500 mg /24h

0,5-0,7 750 mg /24h

0,7-0,9 500 mg /12h

0,9-1,25 750 mg /12h

1,25-1,5 1000 mg /12h

> 1,5 1500 mg /12h

Chloramfenikol

široké spektrum, bakteriostatický
blokáda proteosyntézy

Toxicita :

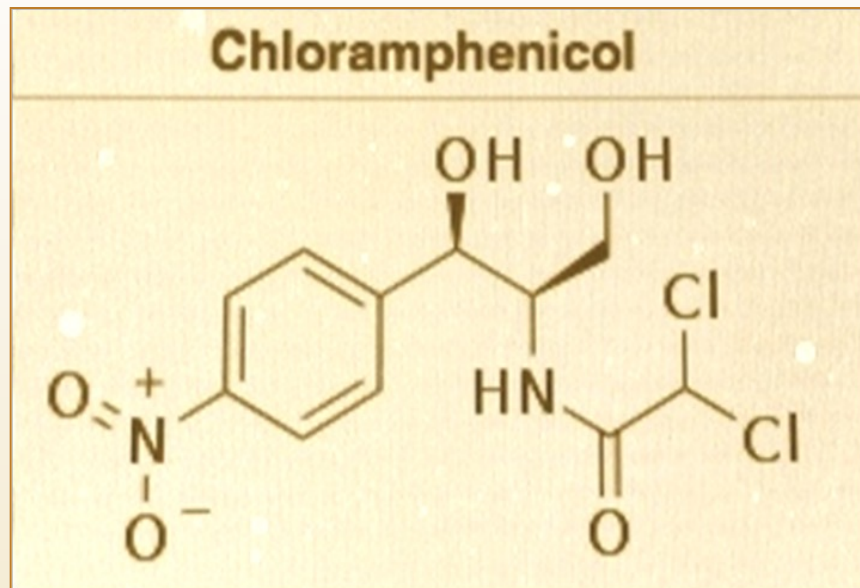
kostní dřeň - útlum krvetvorby
grey baby

V pediatrii se používá krajně vzácně.

skvělý průnik do CNS

⇒ rezervován pro těžké infekce CNS (absces mozku)

tyf a černý kašel již výjimečně

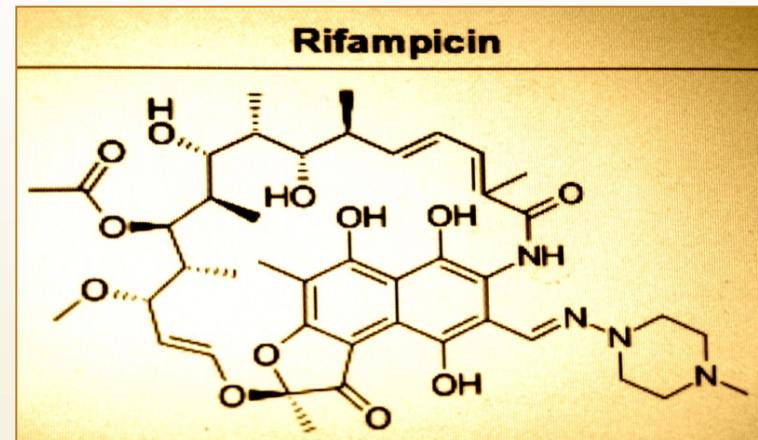


Rifamyciny

Podtřída ansamycinů, G- a některé G+

Produkt bakterie *Amycolaptopsis rifamycina*

Inhibice bakteriální RNA polymerázy



Rifampicin - specifické užití u některých infekcí zpravidla v kombinaci

Aplikace p.o. i i.v. **průnik do biofilmu**

Mykobakterie: tuberkulóza, lepra

Stafylokokové závažné infekce v kombinaci

Profylaktické podání kontaktům s meningokokovou /hemofilovou infekcí

Vedlejší účinky : nausea, zvracení průjem, nechutenství

barví moč- červenooranžová, cihlová barva

Rifaximin (Normix) p.o., průjem cestovatelů, dráždivý tračník

jaterní encefalopatie

Rifabutin tbc, mycobact avium, léčba tbc u HIV/AIDS

Sulfonamidy

Baktriostatické

Metabolismus kys. listové

G+ i G-

Kotrimoxazol:

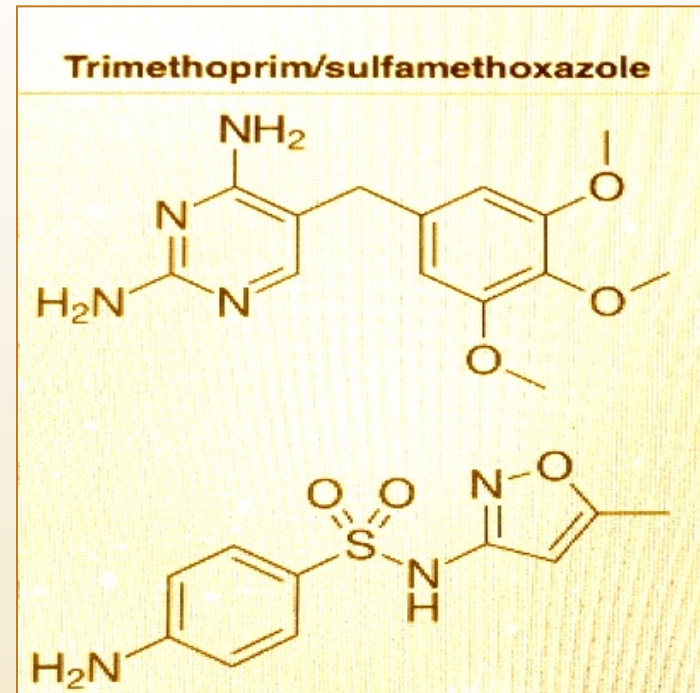
trimetoprim + sulfonamid 1:5

synergismus na jednom metabolickém chodníčku (kyseliny listové)

IMC, dýchací cesty

Průnik do CNS – doléčení p.o. abscesů mozku apod.

Staphylococcus aureus MRSA- výborná citlivost českých kmenů



Lipopeptidy

Daptomycin *Streptomyces roseophorus*
(Cubicin) – nové rezervní ATB -80.léta

Baktericidní. Systémové, těžké G+ infekce

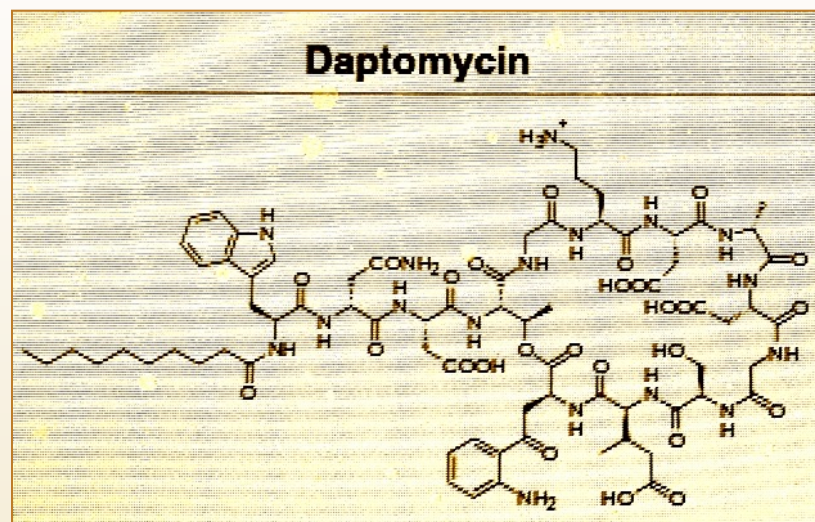
Mechanismus účinku: vazba na cytoplasm. membránu, vytváření agregátů, trhliny v membráně

Toxicita: myalgie, mositidy

Rezervní antibiotikum pro léčbu multirezistentních bakterií:

Enterokoky (včetně rezist na glykopeptidy), Stafylokoky (včetně MRSA)
Streptokoky, Coprynebacterie

Nevhodný pro léčbu pneumonie (vazba na surfactant)



Oxazolidinony

Linezolid

Výborná biologická dostupnost (i.v. i p.o.)

Při renální nedostatečnosti není nutná redukce dávky.

Dobrý průnik do CNS

Reverzibilní inhibice monoamino oxidázy - bakteriostatický

Toxicita: myelosuprese, serotoninový syndrom,

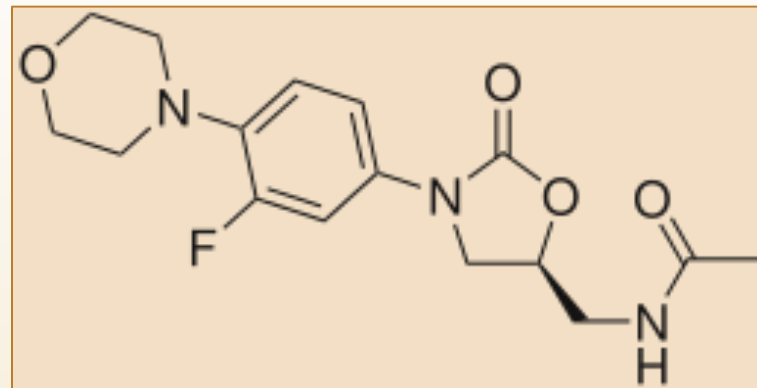
hlavně při delším podání zvýšení laktátu, poškození očního nervu
limitovaná doba podání 28 dnů

Četné lékové interakce: antidepresiva (SSRI, inhibitory MAO, tricyklika)

Rezervní antibiotikum pro léčbu rezistentních bakterií:

enterokoky (VRE), stafylokoky, anaeroby

Použití: infekce kostí, kloubů, abscesy mozku



Polypeptidy

Polymyxin B

Colimycin - colistin (polymyxin E)

Baktericidní, jen na G- bakterie

Vazba na cytoplasmatic. membránu,
změna permeability

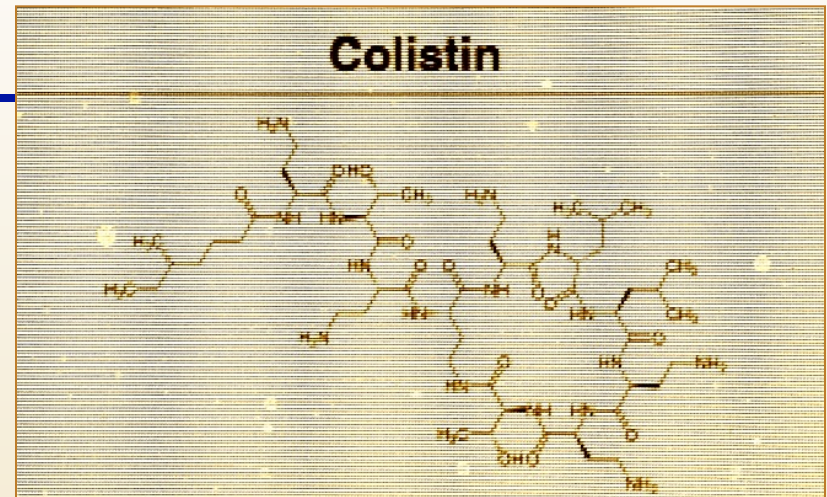
Toxicita: neurotoxicita, nefrotoxicita

Rezervní antibiotikum pro léčbu multirezistentních bakterií:

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter sp.*,
Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*

Podání: inhalační (cystická fibróza),

i.v. u život ohrožujících multirezistentních infekcí



Deeskalační princip antibiotické léčby

Diagnóza

ATB léčba

syndrom

věk

imunita

komorbidity

Závažnost stavu!

Řádný

**odběr
materiálu**

empirická

presumptivní
adekvátní stavu

Závažný stav:

razantní
parenterální
megadávky
baktericidie
širokospektrá
↑↑↑ cena

cílená

48 hod !?!

Závažný stav:

užší spektrum
parenterální
megadávky
baktericidie
↑(↑) cena
ekologické

ATB switch

pokles T

nízké CRP

Zlepšení

perorální

přátelská

levná

Klinická stabilita

T° C <37,8

SaO₂ > 92%

TK stabilní

P <100/min

D < 25/min

Není zmatený

Konec

kdy??

3b Vakcinace

Václav Chmelík

Imunizace

Pasívní podání biologického preparátu vytvořeného jiným organismem—
zpravidla protilátky - lidské
zvířecí

séroterapie používána hlavně v minulosti

nyní u některých závažných nemocí k vyvázání antigenu/toxinu
již vytvořeného v těle: tetanus

botulismus

vzteklina

ale i nové infekce s omezenou možností chemoterapie COVID 19

Aktivní podání látky - vakcíny která vyvolá reakci imunitního systému
cílem je vznik mechanismu obrany proti konkrétnímu patogenu
protilátek
protilátek a buněčné imunity

Historie vakcinace

Variolizace: Čína - prášek ze sušených krust varioly na sliznici nosu
Turecko - skarifikace kůže + sekret z puchýřků
Anglie - Lady Mary Wortley Montagu 1721

1796 dr. Edward Jenner - vakcinace Jamese Phippse

hnis z ruky Sarah Nelmes (od krávy Blossom - kráva = vacca)

publikace 1798 – již tehdy vzbudila velký odpor

vakcinace u nás: 1802 kněžna Pavlína Schwarzenberková

1885 Vzteklna oslabeným virem Pasteur
1926 Tetanus toxoidem
1927 Tuberkulóza oslabeným kmenem Calmett Guérine
1963 Dětská obrna usmrceným virem 1963 oslabeným virem perorální
1974 Menigokok povrchovými polysacharidy
1977 Pneumokok povrchovými polysacharidy
1989 Hepatitis B rekombinantním HBsAg
2020 Covid 19 mRNA, vektorová

Princip funkce vakcín

Smyslem vakcinace je stimulovat adaptivní imunitní systém k tvorbě protilátek přesně zaměřených na určitý patogen.

Molekulární znaky patogenu, proti nimž jsou protilátky zaměřeny, nazýváme antigeny

Tradiční vakcíny stimulují protilátkovou odpověď tak, že je podán /injikován: antigen

atenuovaný virus (oslabený nebo neškodný virus)

rekombinantní antigen-kódující virový vektor

(nepatogenní nosičský virus je upraven tak, aby nesl antigen daného původce nemoci)

Tyto antigen nesoucí částice jsou připraveny a pěstovány mimo lidské tělo

Princip vakcín 3. generace je odlišný

do buňky je vnesen úsek nukleové kyseliny kódující protein patogenu
jde o mRNA v obalu, nebo DNA ve vektoru, nebo DNA v plasmidu

Vakcíny

Atenuovaná = oslabená - živý patogen, který ztratil patogenitu (tedy schopnost vyvolat onemocnění).

Inaktivovaná - usmrcený patogen, zachována struktura antigenů

Toxoidová - bakteriální toxiny, s potlačenou schopností vyvolat toxickou reakci, ale stimulují imunitní odpověď.

Subjednotková - tvořena pouze některými fragmenty původce. Patogen se pomnoží, usmrtí a následně separuje na fragmenty.

Konjugovaná - tvořena vlastním zpravidla polysacharidovým antigenem, s nosičem (difterickým nebo tetanovým toxoidem), který usnadňuje prezentaci antigenu

Rekombinantní - podjednotky získané genetickým inženýrstvím (produkt bakterií kvasinek)

Vektorová geneticky upravený nepatogenní nereplikující se virus (adenovirus) je nosičem úseku DNA kódující antigen patogenu, ten je prezentován imunitnímu systému

RNA mRNA kódující antigen/protein patogenu je vnesena do APC v transportním obalu (lipidovém) a vzniklý Ag je pak prezentován imunitnímu systém

DNA geneticky vytvořený segment DNA kódující antigen je spojen s jinou (virovou) DNA do cirkulárního „plasmidu“, který je vnesen do APC a prezentován

RNA vakcína

Syntetický fragment virové RNA, kóduje specifický protein původce

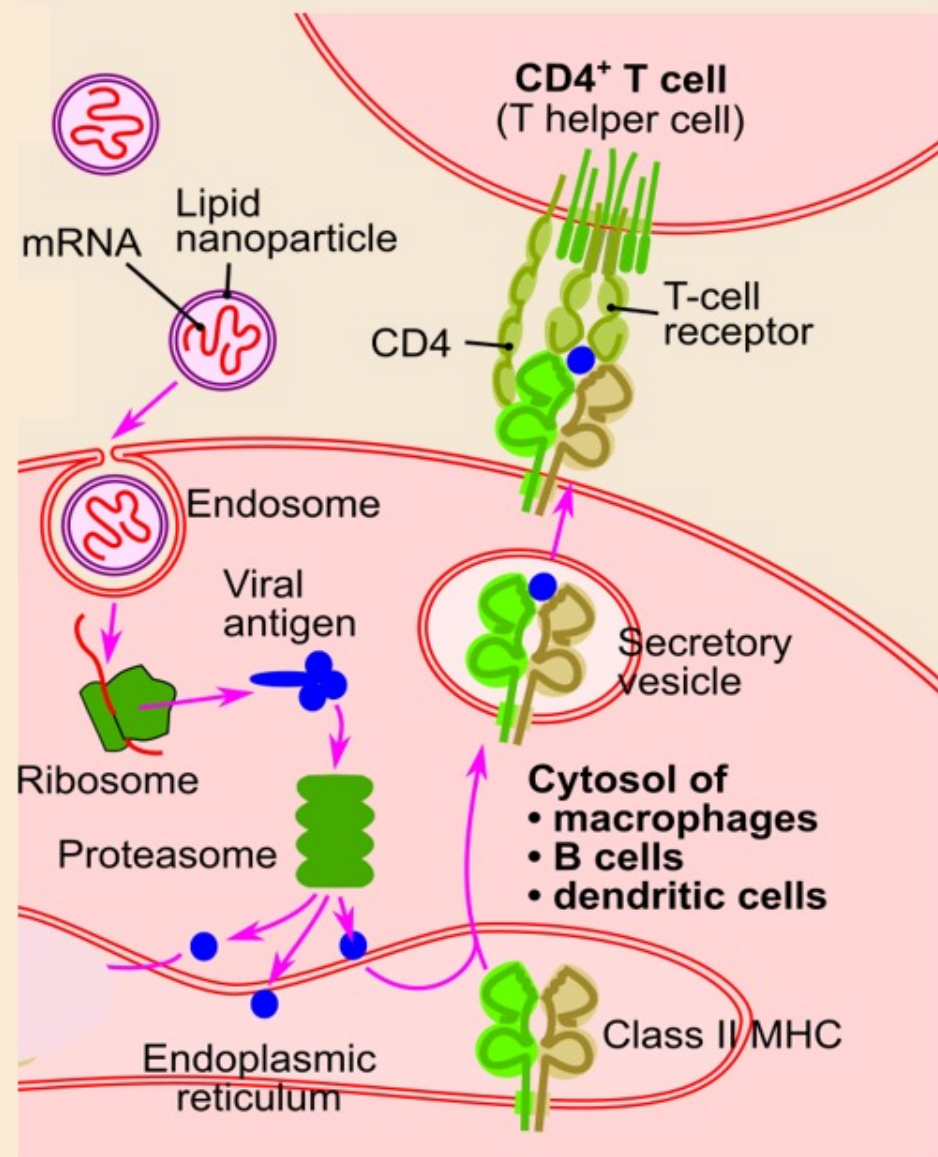
RNA má krátkou životnost, proto je ve vakcíně chráněna obalem (lipidovým)

Vakcinální globule s RNA je fagocytována dendritickou bb.

- v ribosomu produkce kódovaného virového antigenu/proteinu
- transport Ag v proteasomu do endoplazmatického retikula
- zde spojení s MHC II a MHC I
- transport na membránu bb
- migrace dendrit bb. do lymfat. uzlin
- kde prezentace Ag T a B lymfocytům

Dendritické bb. - ↑↑ avidita absorpce globulí s mRNA.

I buňky nenáležící do imunitního systému mohou absorbovat globule s mRNA a prezentovat Ag s MHC I.



Vektorová vakcína a DNA vakcína

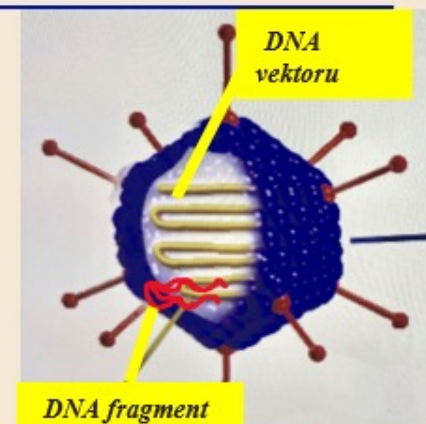
Oba typy vakcíny vnesou do buňky úsek DNA, který kóduje antigen patogenu
V buňce tvorba mRNA, a dál již vznik proteinu a prezentace Ag jako u mRNA

Vektorová vakcína k tomu užívá (zpravidla) virový vektor

Virus/vektor je modifikován (delece části genomu nutné pro replikaci)
schopnost infikovat buňku je zachována, ale nereplikuje se v ní

v současnosti použity adenoviry

pro možnost neutralizujících protilátek po infekci lidskými adenoviry
jako vektor užity i adenoviry infikující jiné živočichy - šimpanze



DNA vakcína

(Koňská proti West Nile viru)

ssRNA extrahována z viru

reverzní transkripce RNA na dsDNA

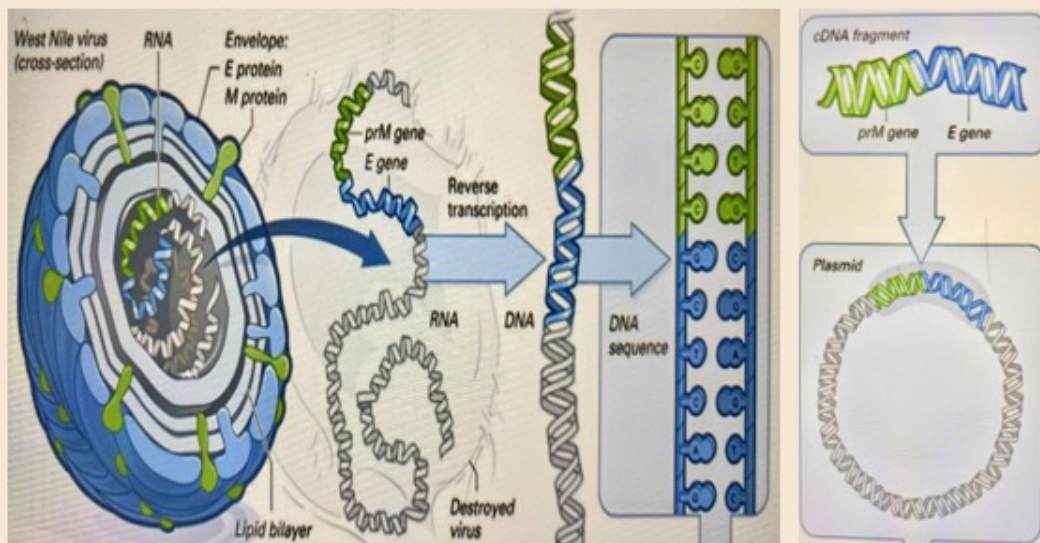
Vybrána sekvence pro E a M protein

Produkce cDNA fragmentu

(v syntetizátoru DNA s užitím primerů)

„**Plasmid**“ - cDNA fragment spojený

s cirkulární DNA



Kolektivní imunita

Kolektivní imunita (pojem „herd immunity“ nepřekládáme jako stádní!)
termín popisující vyšší odolnost převážně imunní populace k šíření nakažlivé choroby.

Lze jí dosáhnout:

1. vysokou proočkovaností
2. většina obyvatel infekci prodělala, ta zanechala celoživotní imunitu (hepatitis A v rozvojových zemích)

Kolektivní imunita chrání ty, kteří nemohli být ze zdravotních důvodů očkovaní nebo u kterých nedošlo k odpovědi na vakcínu (malé děti, imunodeficit, těžké nemoci, stáří).

Nutnou podmínkou je vysoká míra proočkovanosti – požadovaná hodnota závisí na nakažlivosti onemocnění a na efektivitě podávané vakcíny

Očkovací kalendář v ČR

povinné : černý kašel
 dětská obrna
 Haemophilus influenzae B
 příušnice
 spalničky
 tetanus
 zarděnky
 záškrt
 žloutenka typu B

povinné pro děti s rizikem: tuberkulóza

nepovinné: lidské papilomaviry
 plané neštovice
 pneumokokové infekce
 rotavirové infekce
 COVID 19