



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 18004 – Конкурсна сесия 2018:

„Оценка на фармакокинетични и фармакодинамични особености на септично болния. Изготвяне на персонални антибиотични режими и въвеждане на прокалцитонин и NGAL, като ранни и специфични диагностични маркери при пациенти със сепсис и репери за антибиотично лечение и ранно разпознаване на остра увреда“

Ръководител: Проф. д-р Вилиян Христов Платиканов, дм

Сепсисът е глобален здравен проблем, характеризиращ се със системен инфламаторен процес, в отговор на микробна инфекция. Той е честа компликация при хоспитализирани пациенти. В световен мащаб е регистрирана 30% смъртност при пациенти със сепсис, 50% при тежък сепсис и 80% при пациенти със септичен шок. Честотата на поразените пациенти е от 0,2 до 3/ 1000 годишно. При сепсис се отчитат най-много похарчени средства за дадено медицинско състояние – 23,6 милиарда долара за САЩ за 2013 г. Ранната диагностика, правилното лечение и оптималната антибиотична експозиция при тези пациенти са от изключителна важност за подобряване морталитета и морбидитета (инвалидизация на пациентите), очакваните икономически предимства – намален болничен престой, по-кратък период на антибиотично лечение, превенция на антибиотична резистентност и селектиране на мултирезистентни вътреболнични щамове. Фармакокинетичният и фармакодинамичният профил на лекарствата при критично болните е сериозно променен. Често се наблюдават сериозни отклонения на плазмените нива на антибиотика при стандартен дозов режим. При тези пациенти има повишени екстрацелуларни течности и тъканни отоци, които нарушават антибиотичната пенетрация. За септично болният е характерен хипердинамичният тип циркулация ($\uparrow$ МОС, $\downarrow$ ПСС), което може да увеличи реналния клирънс на хидрофилните антибиотици до три пъти над обичайното и да се наблюдава незадоволителен клиничен отговор при пациент с инфекция, чувствителна на приложеният антибиотик. Увеличен клирънс се наблюдава и при хипоалбуминемия и приложение на медикаменти, които в голям процент се свързват с плазмените протеини. При септичните пациенти обемът на дистрибуция също е нестабилен и зависи от тяхната адекватна флуидна ресусцитация. За разлика от хидрофилните, при липофилните антибиотици обемът на разпределение включва и интрацелуларната компонента и те са предимно с чернодробен механизъм на елиминация. Тези антибиотици (флуорхинолони, глицилциклини, макролиди, метронидазол, линкозамиди, тетрациклини) изискват натоварваща доза, която не е препоръчително да се прилага при критично болен. Настоящите лабораторни маркери, използвани в ежедневната клинична практика – С-реактивен протеин, левкоцити, TNF, интерлевкини (последните два се използват предимно за научни цели) са неспецифични

диагностични параметри за диагнозата сепсис и са ненадеждни, като ръководни фактори в антимикробната терапия. Настоящи и неразрешени проблеми в интензивните звена са:

1. Неконтролируемо приложение на антибиотици – неправилна употреба;
2. Използване на неподходящи антимикробни средства;
3. Необосновано продължителна експозиция на антибиотици с всички произтичащи последствия за пациента, за антибиотичната политика на болнично, национално и глобално ниво;
4. Прекомерната употреба на таргетни антибиотици;
5. Селектиране на MDR (multy drug resistant) микроорганизми;
6. Неразпознаване на сепсис с микотичен произход и неаргументирано приложение на широкоспектрни антибиотици при тези пациенти.

Въвеждането в ежедневната клинична практика на лабораторни маркери със скринингова и сигнификантна диагностична стойност, като прокалцитониновият тест и NGAL би довело до оптимизация диагностиката и лечението на сепсиса.

Прокалцитонинът е член на калцитонин-супер фамилията, той е специфичен диагностичен и прогностичен маркер за бактериален сепсис и може да бъде прилаган като:

1. Бърз диференциално-диагностичен критерий при верифициране на бактериална, вирусна или микотична инфекция;
2. Бърз, информативен и надежден параметър за ефективност на антибиотично лечение;
3. Прогностичен белег за тежко протичаща инфекция с развитие на остра органна недостатъчност;
4. Лимитиращ фактор за антибиотична експозиция.

При здрави индивиди прокалцитонинът се синтезира от С- клетките на щитовидната жлеза и продукцията му се индуцира от елевацията на серумните нива на калций, глюкокортикоиди, глюкагон, гастрин и бета-миметична стимулация. В нормалните нива на прокалцитонина са изключително ниски ($< 0.05 \text{ ng/mL}$). При възпалителен процес в организма, прокалцитонинът започва да се възпроизвежда чрез два алтернативни механизма: директен (индуциран от липополизахариди и други токсични метаболити на микроорганизма) и индиректен (индуциран от инфламаторни медиатори, като IL-6, TNF и др.). Много студии сочат, че нивата на прокалцитонина при бактериална септицемия се покачват значително между 2-6^{-ти} час, като бележат пик между 6-24^{-ти} час.

NGAL (неутрофил-желатиназа асоцииран липокалин) е ранен специфичен маркер, корелиращ с тежестта на сепсиса, който е с предиктивна стойност за настъпваща остра бъбречна увреда (ОБУ) и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН). Ранното разпознаване на пациенти с ОБУ и избягването на допълнителни увреждащи фактори (нефротоксични антибиотици, неадекватна флуидна ресусцитация,

нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), симпатикомиметици и др.). Серумният креатинин е ненадежден маркер за ранно разпознаване на ОБУ: проучвания сочат, че се пропускат около 40% от пациентите с ОБУ.

Цел:

Въвеждане на персонализиран антибиотичен режим при пациент със сепсис, въвеждане на прокалцитонин и NGAL като ключови биомаркери в ранната диагностика, диференциация и адекватност на антибиотичното лечение при пациенти със сепсис +/- ОБУ.

Задачи:

1. Въвеждане в клиничната практика на клиничен алгоритъм за обработката на пациент с тежък сепсис, септичен шок;
2. Изготвяне на индивидуален антибиотичен режим от мултидисциплинарен екип на базата на клинични, функционални и лабораторни показатели и ежедневно му оптимизиране, отчитайки променения терен при септично болния от гледна точка на фармакокинетичните и фармакодинамичните характеристики на използваните лекарства;
3. Въвеждане в клиничната практика на прокалцитониновия тест и NGAL за ранна диагностика на сепсис, сепсис + ОБУ;
4. Потвърждаване на диференциално-диагностичното значение на прокалцитонина във верификацията на бактериален, микотичен и вирусен сепсис;
5. Прецизиране на антибиотичната терапия – вид, ескалация, деескалация, продължителност съобразно конвенционални маркери + прокалцитонин, NGAL;
6. Проследяване, сравняване и оценяване на двете групи по показатели морбидност, морталитет, продължителност на антибиотично лечение и болнично лечение, усложнения, инвалидизация, социално-икономически профил;
7. Установяване наличието на корелация между плазмените нива на прокалцитонина и NGAL, SOFA score и морталитет и морбидитет и оценка на ролята на прокалцитонина като прогностичен фактор.

Дизайн на научното изследване

Суспектен пациент със сепсис е приет в Клиника по анестезиология и интензивно лечение (КАИЛ) в УМБАЛ „Св. Марина“ и отговарящ на „включващите критерии“ на проучването. Пациент, рандомизиран в група 1 е обработван по клиничен алгоритъм („Протокол“). В зависимост от клиничните, функционални (мониторни измервания, образна диагностика) и лабораторни резултати, мултидисциплинарен екип ще изготви персонален антибиотичен режим. Лечението на пациента ще продължи по посочения клиничен алгоритъм. Оценка на терапията, съответно ескалация и деескалация, ще бъде извършвана на два етапа: между 48-72 ч. след приемането в КАИЛ и лимитиране на терапията 5^{ти} – 7^{ми} – 10^{ти} ден. Информацията от протокола ще бъде обработена, с цел извеждане на резултати в отговор на поставените задачи. Пациент, рандомизиран в група 2, ще бъде обработен конвенционално.

Материал и методи:

Проучването е проспективно и е проведено в КАИЛ, УМБАЛ „Св. Марина“, в рамките на три календарни години 2020-2023 г. Пациентите са рандомизирани в две групи: група 1 – 41, при които за диагностика и лечение на сепсис към конвенционалната група методи (клинични, лабораторни, образни и др.) ще бъде включен прокалцитонинов тест + NGAL; група 2 – пациенти, при които за диагностиката и лечение са използвани конвенционални клинични, лабораторни и образни методи. Нивото на прокалцитонина ще бъде проследявано двукратно (при инициализиране, на 48-72 ч.) до трикратно при пациенти със затруднения в лимитирането на антибиотичната терапия. Измерванията са извършени в Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“. Използвани са серум и плазма от рандомизирани в група 1 пациенти, метод за определяне – латекс усилен имунотурбидиметричен анализ.

Включени са пациенти на възраст над 18 г., без значение от пола. Тежестта на сепсиса е оценявана по SOFA скалата. Пациентите, включени в наблюдението, ще бъдат преморбидно до ASA III, без органна недостатъчност > от I (лека) степен.

Включващи критерии	Исключващи критерии
Пациенти с клинични данни за сепсис	Пациенти с политравма
Възраст >18+години < 70 години	Пациенти до 14 дни след кардиохирургично лечение
ASA< или = III	Пациенти < 18 години, бременни
Пациенти, подписали информирано съгласие	Преморбидна напреднала органна недостатъчност, > от I (лека) степен

При инициализиране на антибиотичното лечение, то е обсъдено с фармаколог с клинична насоченост, лабораторен лекар и интензивист.

При рандомизиране на пациента и ежедневно трябва да бъдат проследявани КГА, лактат, CVP, Scv, MAP, ехографски размери на VCI за определяне адекватност на флуидна ресусцитация. В ден 1^{ви}, 3^{ти}, 6^{ти} се изследват урея, креатинин, албумин, С-реактивен протеин, прокалцитонин, ПКК и при приложение на липофилни медикаменти и чернодробна увреда чернодробните показатели (АСАТ, АЛАТ, холинестераза) трябва да се тестват поне двукратно.

При пациенти с тежък сепсис и с повишени нива на прокалцитонин, С-реактивен протеин и лактат 24 ч. след рандомизацията е изследван плазменият NGAL за ранно разпознаване на септични пациенти с ОБУ, като по-рискова група с повишен морталитет и морбидитет. Измерванията са извършени по метод за определяне латекс усилен имунотурбидиметричен анализ.

Физикално са оценявани тъканните отоци, направена е и ехографска оценка на екстравазална пулмонална вода (линии на Керли В >3, която е белег за патология).

Като сигнал за спиране на антибиотичното лечение са приети следните критерии: подобрение в клиничния статус на пациента и плазмено ниво на прокалцитонина < 0,5 ng/ ml или спад > 80% от изходната стойност при клинично стабилни пациенти. Стойности на прокалцитонина > 1 ng/ ml ще бъдат приети като сигнификантен индикатор за антибиотично лечение.

Поради фармакокинетичният профил на бета-лактамните антибиотици, както и на гликопептидите (времево-зависими, бактерицидността им зависи от времевия интервал, през който плазмената концентрация на антибиотика превишава MIC), тези антибиотици са включени на продължителна инфузия минимум $> t_{1/2}$ при всички пациенти от група 1. За липофилните антибиотици, пациенти с клиника на септичен шок, високи нива на лактат > 4 и декомпенсирана метаболитна ацидоза, "loading dose" не е извършена.

На 72-ия час след инициализиране на антибиотичното лечение са проследявани плазмени нива на прилаганите антибиотици, съобразно конкретните възможности на клинична лаборатория към УМБАЛ „Св. Марина“.

Морбидност, морталитет, продължителност на антибиотично лечение и болнично лечение, усложнения, инвалидизация, социално-икономически профил са показатели са оценявани в рамките на болничният престой в двете наблюдавани групи. Морталитетът също е проследяван в рамките на 30-дневен период.

Резултати: Група 1 демонстрира по-ниска честота на морталитет, морбидитет, инвалидизация, както и по-ниска честота на ОБН. По-кратка експозиция на антибиотици, със съответните социално-икономически предимства.

Заклучение: Управлението на пациент с тежък сепсис продължава да бъде огромно клинично предизвикателство. Патолофизиологичните промени на пациента могат да доведат до нарушен фармакокинетичен/ фармакодинамичен профил на прилаганите медикаменти, водещ до неефективни дозови режими на иначе ефективни медикаментозни средства. Антибиотичният избор, дозови режими, продължителност трябва да бъдат индивидуализирани и адаптирани към конкретната клинична ситуация. Прокалцитонина и NGAL са уникални биомаркери, които имат широк спектър на приложение в сравнение с други конвенционални биомаркери. Приложението им, заедно с конвенционалните лабораторни маркери, би могло да оптимизира ранната диагностика, лечение, прогноза и социално-икономически аспект при пациенти със сепсис и тези със сепсис + ОБУ.