



РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВОСКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТСКА ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ
СТУДИИ

ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
СТУДЕНТСКИ ПРАШАЊА

Број:
Датум: 25.10.2021 година
Скопје

ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
СТУДЕНТСКИ ПРАШАЊА

До
Фармацевтски факултет во Скопје
Совет на студиската програма по фармација

ПРИЈАВА

за учество на годишна конференција во ___II___ семестар во академска 2021/2022 година

Студент	Јелена Мициќ
Број на индекс	86/др
Ментор	Проф. д-р Александра Грозданова
Студиска програма	Докторски студии
Студиска подпрограма	Фармација
Поле на истражување	Фармацевтска хемија
Тема	Систематски преглед и можност за имплементација на персонализирана антибиотска терапија кај критично болни пациенти како дел од следење и контрола на антимикробна резистенција
Година на запишување на докторски студии	2020 година
Број на остварени кредити	30
Забелешка	

Скопје, 25.10.2021 година.

Студент

Јелена Мициќ

Ментор

Проф. д-р Александра Грозданова

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“, СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ

Студиска програма: Трет циклус докторски студии од областа фармација

Кандидат: Јелена Мициќ

Број на индекс: 86/ др

Ментор: Проф. д-р Александра Грозданова

Студиска година: 2021/2022

Наслов:

**Систематски преглед и можност за имплементација на персонализирана
антибиотска терапија кај критично болни пациенти како дел од следење
и контрола на антимикробна резистенција**

Вовед

Секојдневната медицинска практика во голема мера е поврзана со широката употреба на антибиотици за превенција и третман на инфекции кај хуманата популација. Во светски рамки постои тренд на пораст на резистенцијата кон сите антимикробни средства, вклучително и кон антивиротици, антифунгални лекови и антипаразитарни лекови. Антимикробната резистенција е многу пошироко прашање отколку резистенцијата кон антибиотици, но поради поголемата потрошувачка на овој вид антимикробни средства во однос на другите, како и поради брзиот развој на резистенција кон широко употребуваните антибиотици, многу често антимикробната и антибиотската резистенција се поистоветуваат. Целта е насочена кон антимикробната резистенција, со посебен акцент на антибиотската резистенција.

Всушност, целта се темели на обезбедување мултидисциплинарен пристап за решавање на проблемот со антимикробната резистенција, успорување на процесот на развој на истата и одржување на ефикасност и рамнотежа помеѓу ефикасна терапија и неефикасна употреба поради резистенција, поточно рамнотежа која е одржлива во времето и постигнување на најниско можно ниво на резистенција. Крајната цел е подобра здравствена состојба и намалување на бројот на пациенти со инфекции предизвикани од мултирезистентни микроорганизми.

Бројот на новопронајдени антибиотици во последните години е во стагнација, а поради широката употреба на постоечките антибиотици, бактериите развиваат резисетенција која се јавува кај се поголем број соеви, не само во болнички услови, туку и надвор од нив. Антимикробната резистенција претставува сериозна закана по јавното здравје и безбедноста на пациентите на глобално ниво, која доведува до зголемување на трошоците за лекување, неуспешен третман на пациентите и зголемува процент на смртен исход од инфекциите. Дополнително за појавата и значајното ширење на антимикробната резистенција, придонесува и слабата превенција и недоволната примена на механизми за контрола на инфекции, како и несоодветните хигиенски практики [1,2].

Предлог методологија

- *Оптимизирана антимицробна фармакодинамика - која е “вистинската доза”?*

Клучниот механизам за третман на бактериски инфекции резистентни на повеќе антимицробни лекови, се темели на примена на фармакодинамски концепти за да се оптимизираат режимите на дозирање на антибиотици. Иако фармакодинамиката на повеќето класи на антибиотици кои се употребуваат во болнички услови е добро опишана, сепак упатствата за тоа како да се изберат соодветни режими и да се имплементираат во програмата за антимицробно управување во болнички услови се поограничени. Всушност, улогата на MIC (минимална инхибиторна концентрација) на антибиотикот, е најзначајна во разбирањето на фактот кои режими може да имаат корист од имплементацијата како протокол или употреба кај индивидуални пациенти.

Како резултат на појава на резистенција и кај грам-позитивните и кај грам-негативните бактерии, се развиваат повеќе антибиотици за да се реши потенцијалниот проблем со MDR (мулти резистенти бактерии) кои манифестираат резистенција кон повеќе класи на антибиотици. Токму за таа цел, од претходно наведените причини за докажана мултирезистентност, антимицробните програми за управување како стратегиска рамка за контрола на антимицробна резистенција имаат за цел да управуваат со антимицробната употреба во услови на акутна нега преку координирани интервенции, дизајнирани да ја подобрат и усовршат соодветната употреба.

Притоа, класификацијата на организмот како : “Осетливо при стандардно дозирање на лек”, “Осетливо при зголемено дозирање на лек” или “Резистентно”, не му дава податок на ординирачкиот доктор кој ја препишува терапијата за идеалната доза која треба да се применува за успешен третман на бактериската инфекција. Наместо тоа, терминот “оптимална антибиотска терапија”, треба да се применува и треба да означи дека не само што е избран точниот антибиотик, туку и дека дозата е доволна за да се добие максималниот праг на изложеност одреден од фармакодинамските студии [3].

- *MIC –терапевтски мониторинг и прилагодување на дозата на антимицробни лекови*

Заедничка тема од горенаведениот преглед на фармакодинамски концепти за сите антибиотици, е важноста на MIC. При одредување на оптимизиран режим на дозирање кој треба да се спроведе во болнички услови, треба да се земат во предвид трендовите на локалната стапка на резистенција. Податоците за MIC, се најкорисни кога се разгледува фармакодинамиката на антибиотици, бидејќи изложеноста на лековите секогаш се повикува на MIC кога се одлучува колку и во кој интервал на дозирање да се администрира соодветниот антибиотик [3,4].

- Резиме на моментално достапните класи на антибиотици кои се употребуваат во услови на акутна нега, како и нивните соодветни фармакодинамски карактеристики-

Аминогликозиди: целта при дозирање на концентрациски зависни антимикробни супстанции, е да се постигне идеален сооднос од 10-12 C_{max}/MIC или вкупен AUC/MIC од 150, од кои и двата соодноси имаат клинички предвидлив успех. Како резултат на фармакодинамски студии, традиционалниот режим на дозирање поделен на две до три дневни дози, во голема мера е заменет со високи дози, продолжен интервал на дозирање за постигнување на повисоки концентрации, што резултира со подобрена клиничка ефикасност и што е најважно помалку нефротоксични настани.

Бета-лактами: бета-лактамските антибиотици, покажуваат временски зависна бактерицидна активност и воопшто бараат $fT > MIC$ за 50%, од интервалот на дозирање како би се постигнале максимални ефекти. Притоа применети се различни методи за да се зголеми временската бактерицидна активност наспрам MIC, вклучително и давање повисоки дози, почеста администрација и продолжување на времето на истата (или на 3-4 часа во зависност од стабилноста на собна температура или континуирано во текот на 24 часа).

Гликопептиди: Ванкомицинот, останува златен стандард за третман на инфекции поврзани со MRSA. Во студиите спроведени кај пациенти со белодробна инфекција поврзана со *S. aureus*, потврдено е дека одговорот на ванкомицин е поврзан со вкупниот сооднос на лек $AUC/MIC > 345$, а бактериската ерадикација е поврзана со $AUC/MIC > 400$.

Полимиксини: полимиксин Б и колистин, се применуваат во клиничката пракса поради нивната активност кон грам-негативните мултирезистентни бактериски соеви. Според резимето на нови препораки за дозирање од страна на FDA и EMA (Европска Агенција за лекови), обезбедуваат голема веројатност за стабилни концентрациски нивоа над 2mg/l во опсег на креатинин клиренс ≥ 80 ml/min [3,5].

Цел на истражувањето

Избор и дизајнирање на најсоодветен пристап за фармакокинетска-фармакодинамска оптимизација и дефинирање на персонализираната оптимизација на антибиотски режим на дозирање, која ќе ги подобри клиничките резултати на пациентите, преку обработка и анализа на податоци од хоспитализирани пациенти.

➤ *Персонализација на антибиотска терапија кај критично болни пациенти и оптимизирање на дозата-*

Развојот на инфекции во единиците за интензивно лекување е вообичаен, при што 25-30% од возрасната популација на пациенти и 12% од приемиците за педијатриска критична нега се поврзани со развој на инфекција. Во секое време, се смета дека кај 50% од возрасните пациенти во единиците за интензивно лекување, е манифестирана инфекција и за истата се администрира минимум една повеќедневна апликација на антибиотик за време на престојот во единиците за интензивно лекување. Токму поради тоа, особено при третман на критично болни пациенти, употребата на антибиотици ја задржува најсилната препорака за примена со цел намалување на смртноста, со спроведување на рана администрација на антимикуробна терапија во услови на септичен шок, стекнат секундарно на бактериска инфекција. При потенцирањето на потребата од персонализирана антибиотска терапија и соодветен мониторинг, во предвид треба да се земат и директните несакани ефекти од антибиотската терапија.

Откако ќе се донесе одлука за иницирање на антибиотска терапија, оптимизирањето на дозата и терапевтскиот мониторинг на лекови треба да биде приоритет во ефикасно и успешно спроведениот режим на дозирање. Успешниот третман со “вистинска “ доза уште при првата апликација има потенцијал да ја минимизира изложеноста на други антибиотици и времетраењето на терапијата.

Оптимизирање на времетраењето- заедно со индивидуалното оптимизирање на дозата за критично болните пациенти, треба да се земе во предвид и времетраењето на терапијата. Во персонализирањето на антибиотската терапија, големо внимание се посветува и на првично индицираниот антибиотик во режимот на апликација.

Затоа, клучот за разрешување на парадигмата за глобална персонализација може да лежи во подобрена дијагностика. Ако можеме точно да ги одредиме оние пациенти со инфекција и да идентификуваме дали ова е бактериски или друг патоген, ќе бидеме идеално позиционирани да го оптимизираме третманот за поединецот и да ја намалиме општата изложеност на антибиотици за хуманата популација [6].

Користена литература

[1] Samreen et al., Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716521001910>

Date: 2021, July

[2] Christopher D. et al., After 2015: infections diseases in a new era of health and development.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821913/>

Date: 2014, May

[3] Joseph L.K. et al., Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: a guide for your stewardship program.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300876>

Date: 2016, September

[4] Xuejie X. et al., Synergistic combination of two antimicrobial agents closing each other's mutant selection windows to prevent antimicrobial resistance.

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-25714-z>

Date: 2018, May

[5] Matthew E. L. et al., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675903/>

Date: 2013, June

[6] Llewelyn MJ et al., The antibiotic course has had its day.

<https://www.bmj.com/content/358/bmj.i3418>

Date: 2017, July