



научный центр
экспертизы средств
медицинского
применения

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИКИ (СПОСОБА) ПРИМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**НИР «Совершенствование системы управления рисками
применения антибактериальных препаратов»**

Заместитель начальника научного отдела
клинической фармакологии

Института исследований и разработок,

д-р мед. наук, профессор

Журавлева М.В.

Москва
27.12.2022г



Цель исследования:

научно-экспериментально обосновать перспективные предиктивные маркеры нефротоксичности в оценке безопасности и прогнозировании нежелательных реакций наиболее часто применяемых АБП.





Задачи исследования:

- **изучить эффективность, безопасность и проанализировать факторы риска стартовой эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) ВП у лиц старческого возраста;**
- **изучить микробиологический профиль возбудителей ВП у лиц старческого возраста в многопрофильных стационарах города Москвы;**
- **изучить МВ АБП с помощью сравнительных неколичественных, графических, логических и информационно-аналитических методов анализа зарегистрированных сигналов DDI из базы VigBase и ИМП;**
- **изучить маркеры НР антибактериальных препаратов;**
- **рассмотреть и оценить основные характеристики новых биомаркеров нефротоксичности;**



Задачи исследования:

- **изучить количественное определение кластерина с использованием лабораторного набора Human Clusterin ELISA Kit, производитель Abcam, каталожный номер ab174447;**
- **изучить количественное определение цистатина С с использованием лабораторного набора Human Cystatin ELISA Kit, производитель Abcam, каталожный номер ab119589;**
- **изучить концентрацию ванкомицина в плазме крови после внутривенного введения с применением метода ТЛМ;**
- **оценить изменение концентрации маркера почечного повреждения кластерина в плазме крови;**
- **оценить изменение концентрации маркера почечного повреждения цистатина С в плазме крови;**
- **провести оценку информационных потребностей специалистов в сфере обращения лекарственных средств по проблеме антибиотикорезистентности.**



Актуальность поиска маркеров нежелательных реакций , новых маркеров нефротоксичности АБП

22,3% всех случаев НР пришлось на АБТ

- Бета-лактамы составляют более половины случаев (51,3%) НР
- Наиболее частым было поражение кожи и подкожной клетчатки (53,4%), печени (9,7%) и желудочно-кишечного тракта (8,9%)
- Среди всех АБП на цефалоспорины третьего поколения приходится 30% НР, и 46,3% НР связанных с бета-лактамами препаратами
- Три наиболее часто назначаемыми антибиотиками в ОРИТ были пиперациллин/тазобактам (242 случая), меропенем (181 случай) и ванкомицин (92 случая)
- Лекарственно-индуцированная нефропатия у взрослых составляет 20–40% от всех случаев выявленного в стационаре ОПН.
- Ванкомицин влияет на митохондриальные процессы в почках, имеет дозозависимую пролиферацию проксимальных канальцев, с обратимым нарушением функции почек, что не исключает вероятности развития ОПН с исходом в ХПН и необходимость проведения гемодиализа.

1. Kokado R, Hagiya H, Koyama T, Matsui E, Okuno H, Morii D, Hamaguchi S, Yoshida H, Miwa Y, Tomono K. Antibiotic-associated adverse drug events at a Japanese academic hospital. J Infect Chemother. 2019 May;25(5):392-395. doi: 10.1016/j.jiac.2018.11.002. Epub 2018 Nov 27.

2. Tomono K. Association of Adverse Drug Events with Broad-spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single-center Study. Intern Med. 2019 Sep 15;58(18):2621-2625. doi: 10.2169/internalmedicine.2603-18. Epub 2019 May 22. PMID: 31118388; PMCID: PMC6794169.

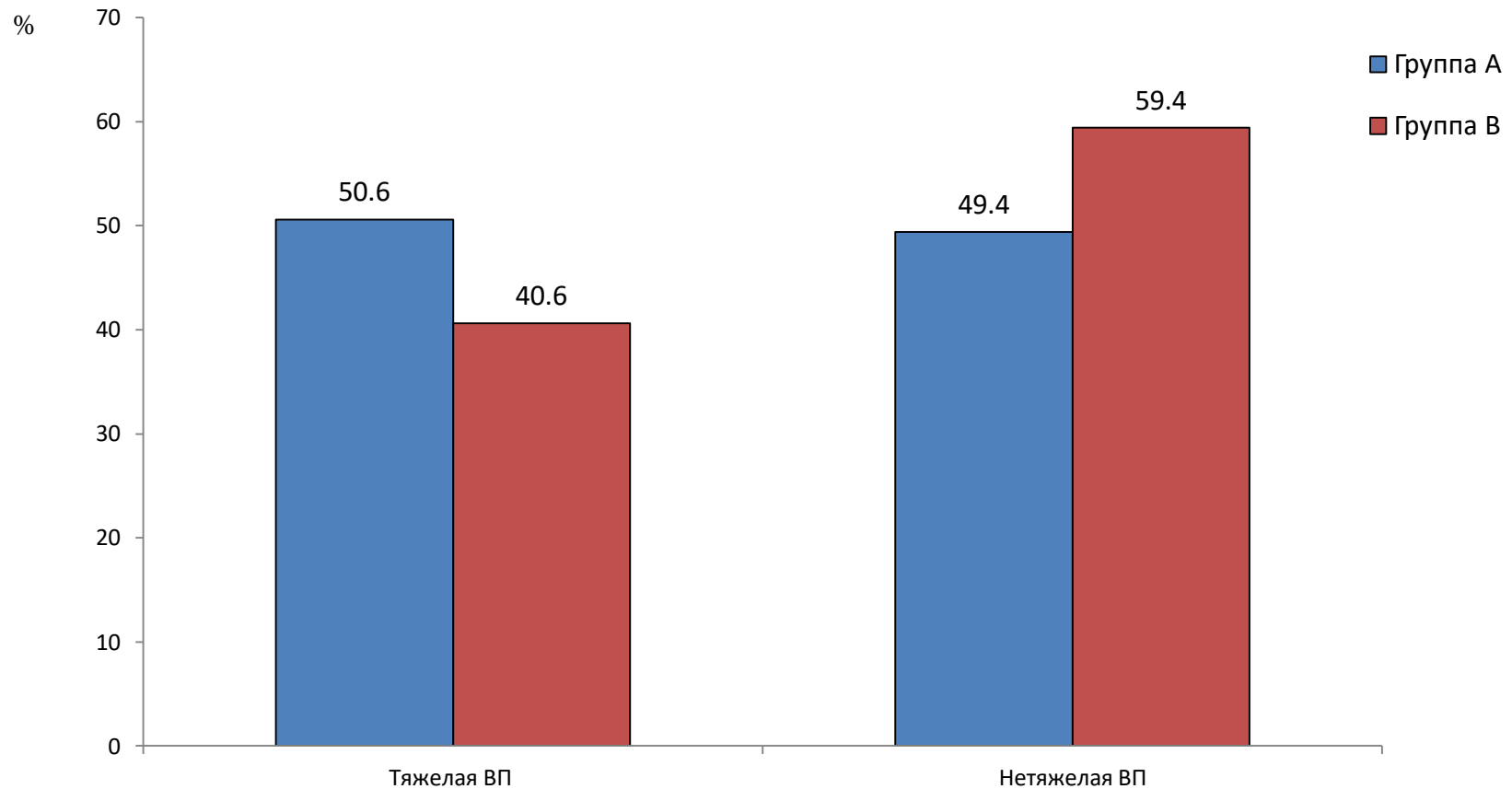


Клиническая характеристика пациентов старческого возраста (75-90 лет по ВОЗ и долгожители старше 90 лет) с внебольничной пневмонией

Показатели	Количественное распределение n=305	
Пол		
Муж	137 (44,92%)	
Жен	168 (55,08%)	
Возраст	81,34±4,93	
Тяжелая ВП	n = 108 (35,41%)	
	Мужчин n = 53 (49,07%)	Женщин n = 55 (50,93%)
Нетяжелая ВП	n = 197 (64,59%)	
	Мужчин n = 84 (42,64%)	Женщин n = 113 (57,36%)
Средняя продолжительность пребывания в стационаре	13,15±4,28 дней	



Процентное соотношение случаев тяжелой и нетяжелой пневмонии в группах со сменой стартовой эмпирической АБТ(группа А) и без смены стартовой эмпирической АБТ(группа В) у пациентов с ВП старческого возраста



По результатам проведенного исследования стартовая эмпирическая терапия была неэффективна почти в трети случаев (26,5 %)



Структура коморбидной патологии у пациентов с ВП старческого возраста

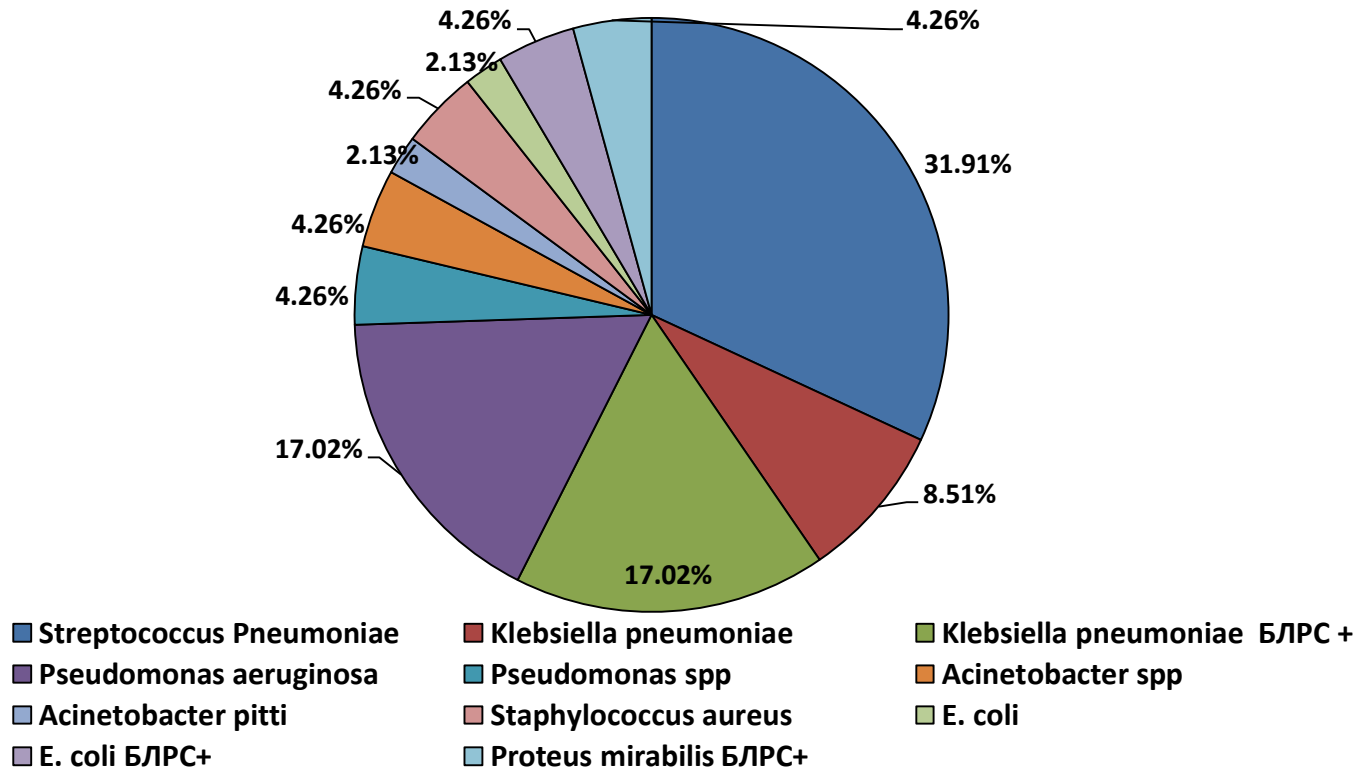
Коморбидная патология выявлена у 100 % пациентов старческого возраста с ВП, как в группе со сменой стартовой эмпирической терапии, так и в группе без смены стартовой эмпирической терапии

Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были: артериальная гипертензия (АГ) (83,9%); ишемическая болезнь сердца (ИБС) (45,6%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (44,9%); цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) (40,9%); фибрилляция предсердий (ФП) (26,9%); сахарный диабет (СД) (21,3%); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (19,0%) В группе со сменой стартовой АБТ количество

(пациентов с диагнозом **ХСН** и с диагнозом **ЦВБ** было достоверно больше в группе со сменой АБТ по сравнению с группой без смены АБТ ($p=0,05$ и $p=0,04$, соответственно))



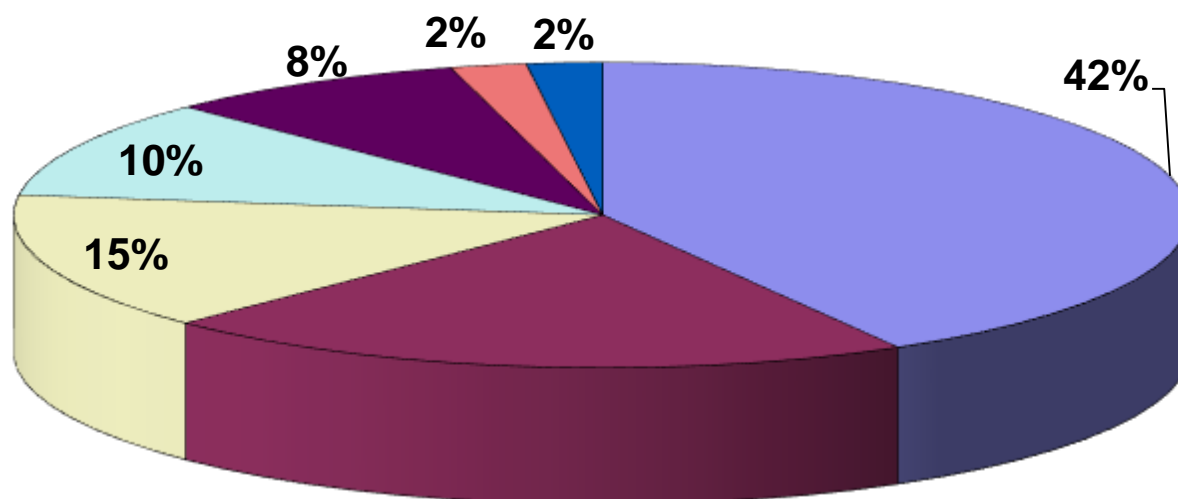
Микробиологический спектр возбудителей ВП у пациентов старческого возраста



Выявлено большое количество полирезистентной микрофлоры (46,6% всех высеявшихся микроорганизмов), что может являться фактором риска неэффективности стартовой эмпирической АБТ



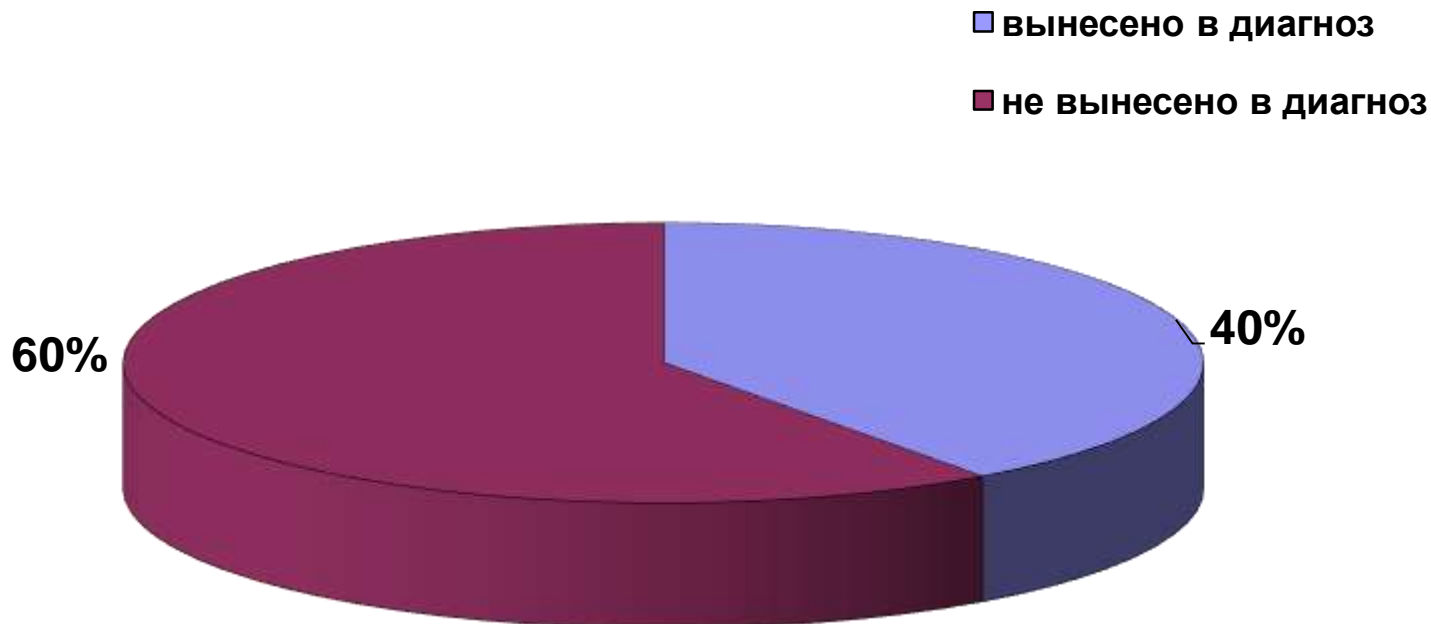
Частота встречаемости НР (n=48) у пациентов старческого возраста с ВП (n=305)



- АБТ-ассоциированная диарея
- гепатопатия
- лейкопения
- анемия
- нефротоксичность
- неокклюзионный тромбоз латеральной подкожной вены
- нейротоксичность

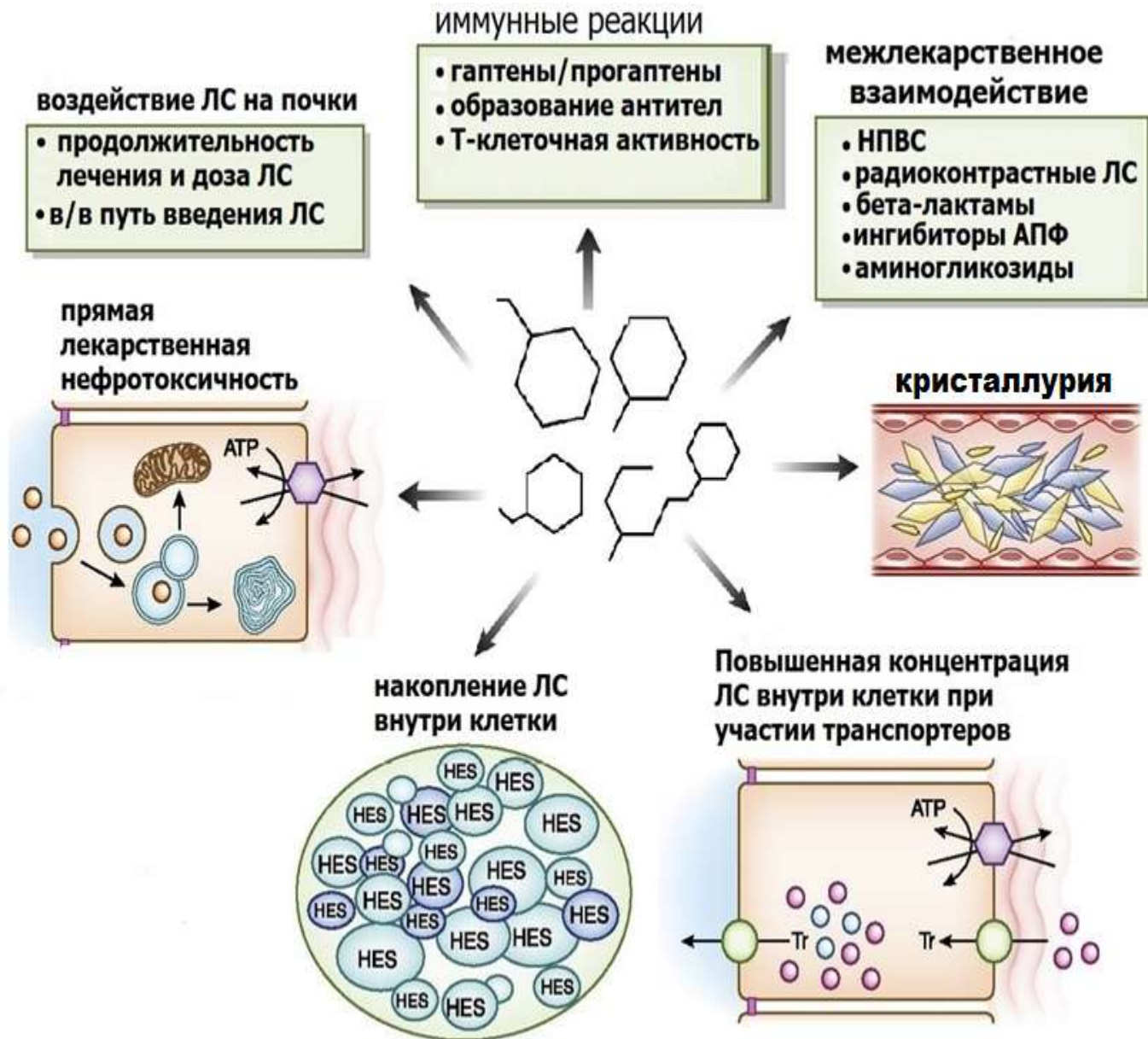


Распределение пациентов с ВП старческого возраста с АБТ-ассоциированной диареей (n=20) в зависимости от наличия НР в диагнозе





Нефротоксичность ЛС





Маркеры ОПП в клинической практике

В практической деятельности определяют в соответствии с рекомендациями, как минимум, один из следующих клинических критериев:

- нарастание **креатинина сыворотки** (Scr) $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч
- нарастание Scr $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток
- **темп диуреза** $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч

Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N17. Возрастная группа: Взрослые. Год утверждения: 2020 (пересмотр каждые 3 года). 142 с.



Маркеры нефротоксичности

Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	Функциональные маркеры	Низкомолекулярные белки мочи	Внутриклеточные ферменты
NGAL, Kim-1*, IL18, TFF3*, CLU*, p53, Casp 3/7	Цистатин С*	Цистатин с, α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин*	NAG, α GST, ЩФ

*биомаркеры, рекомендованные FDA Biomarker Qualification Review Team

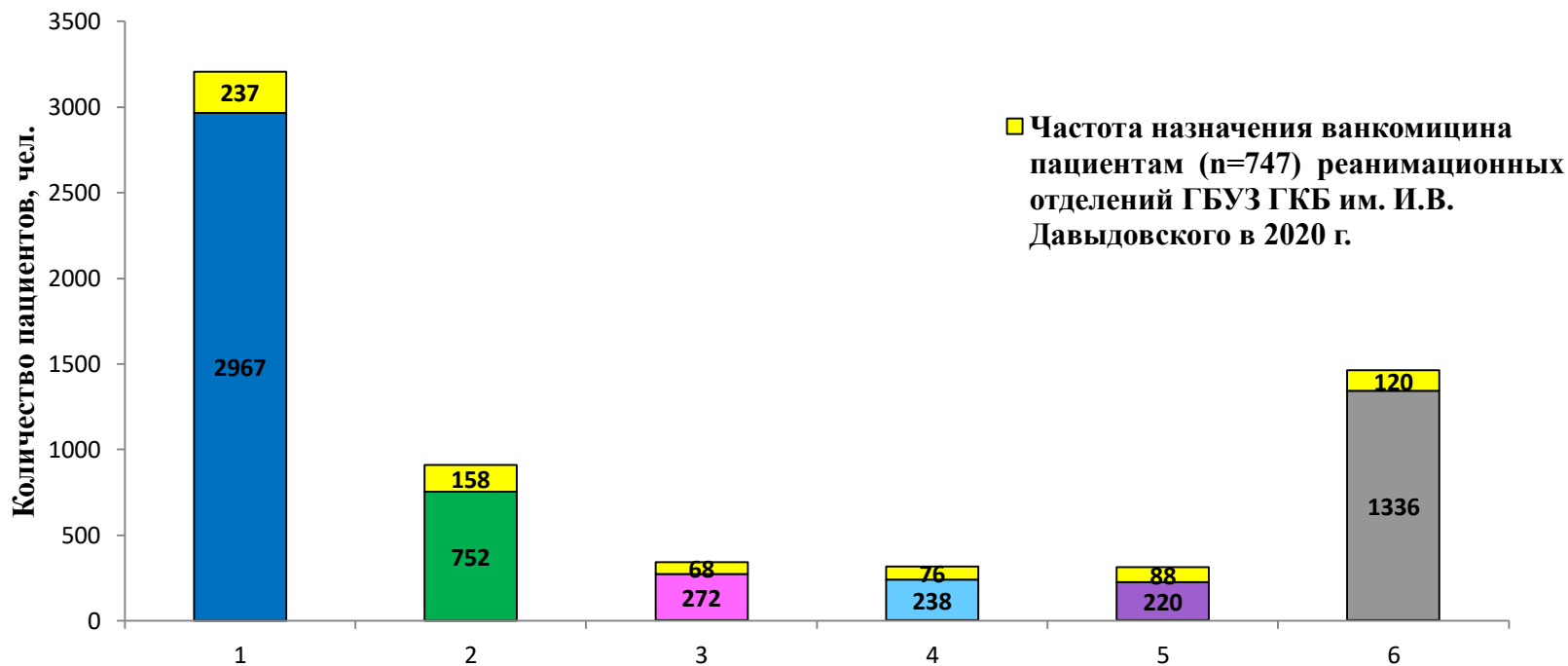


Общая характеристика нефротоксичности АБП

Антибиотик	Механизм	Клинические проявления
Аминогликозиды	Прямое токсическое действие на дистальные канальцы, Цитотоксические IgG	Фанкони-подобный синдром Острый канальцевый некроз
Бета-лактамы	Прямое токсическое действие на дистальные канальцы	Острый интерстициальный нефрит Острый канальцевый некроз Острый гломерулонефрит
Сульфаметоксазин/ триметоприм	Нарушение секреции креатинина Ингибирование натриевых каналов	Острый канальцевый некроз Ложное повышение креатинина Гиперкалиемия
Фторхинолоны	Повреждение канальцев Структурное сходство с хинином	Острый канальцевый некроз Микротромбоангиопатия
Ванкомицин	Прямое токсическое действие на проксимальные канальцы	Острый интерстициальный нефрит Острый канальцевый некроз
Даптомицин	Рабдомиолиз	Тубулопатия, вызванная миоглобином
Полимиксины	Прямое токсическое действие на проксимальные канальцы	Острый канальцевый некроз



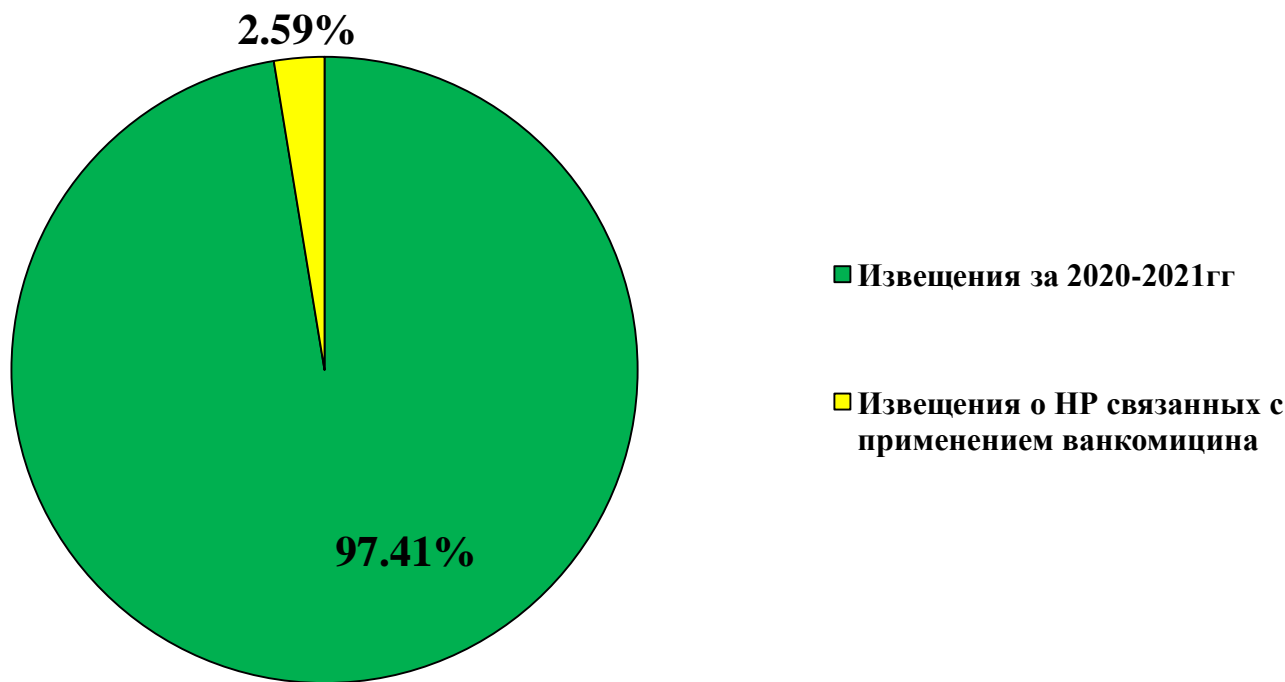
Частота назначения ванкомицина пациентам реанимационных отделений ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского в 2020 г.



1. Блок кардиореанимации;
2. Реанимационное отделение для больных хирургического профиля;
3. Отделение реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля;
4. Отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с коронавирусной инфекцией;
5. Отделение анестезиологии и реанимации кардиохирургического отделения;
6. Палата интенсивной терапии отделения нарушений мозгового кровообращения

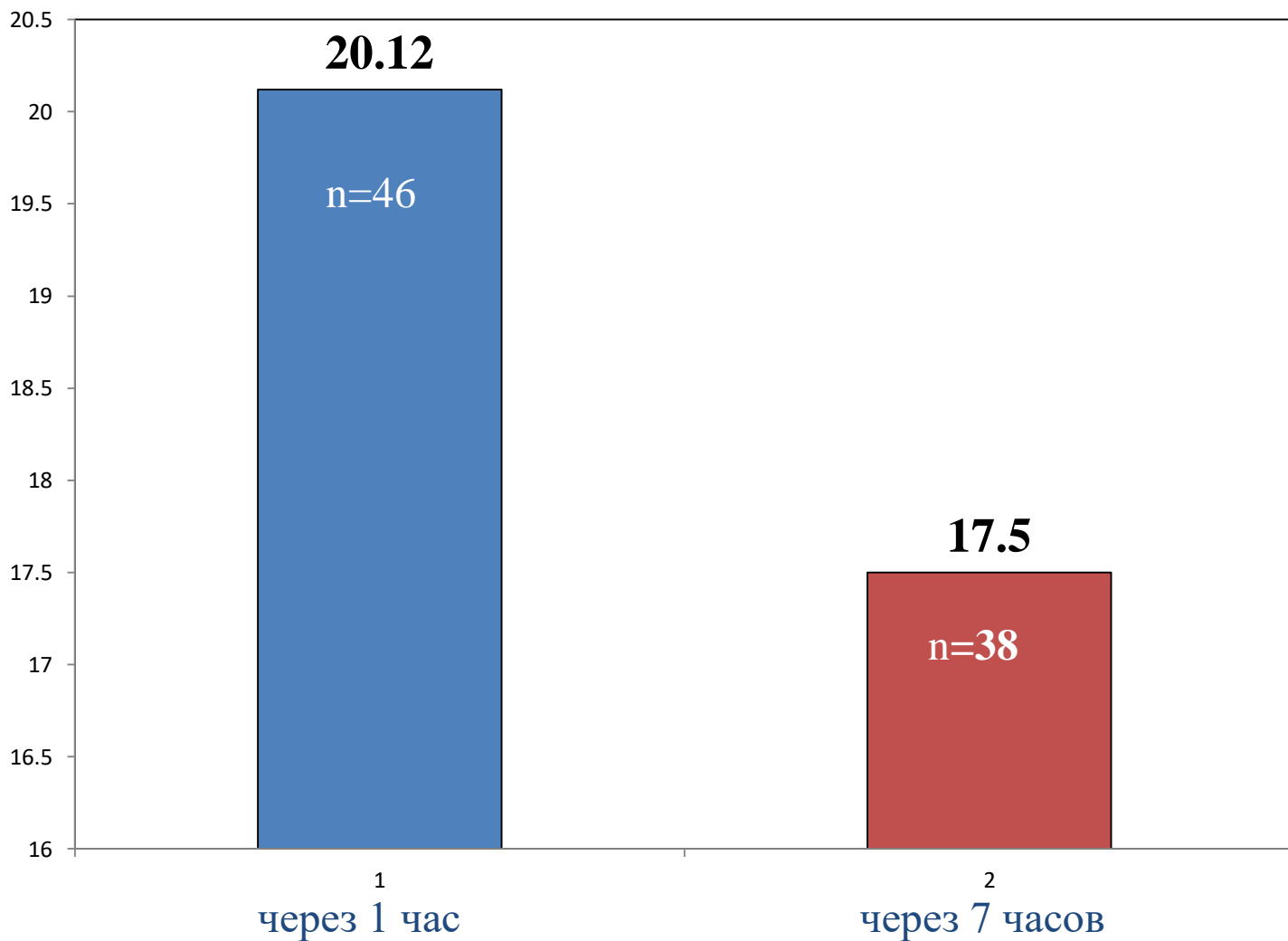


Количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением ванкомицина (2020-2021гг)



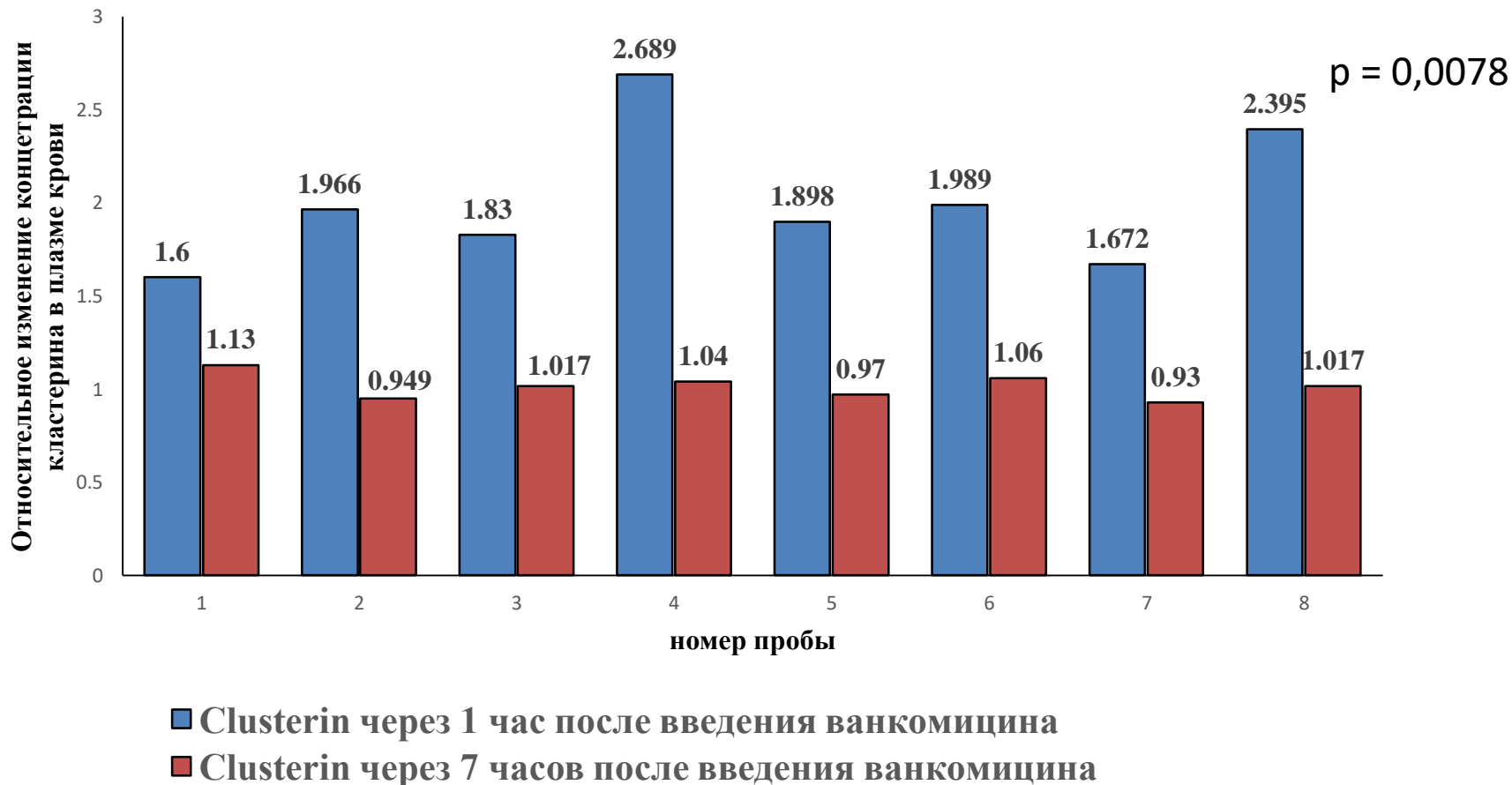


Концентрация ванкомицина в плазме крови после внутривенного введения





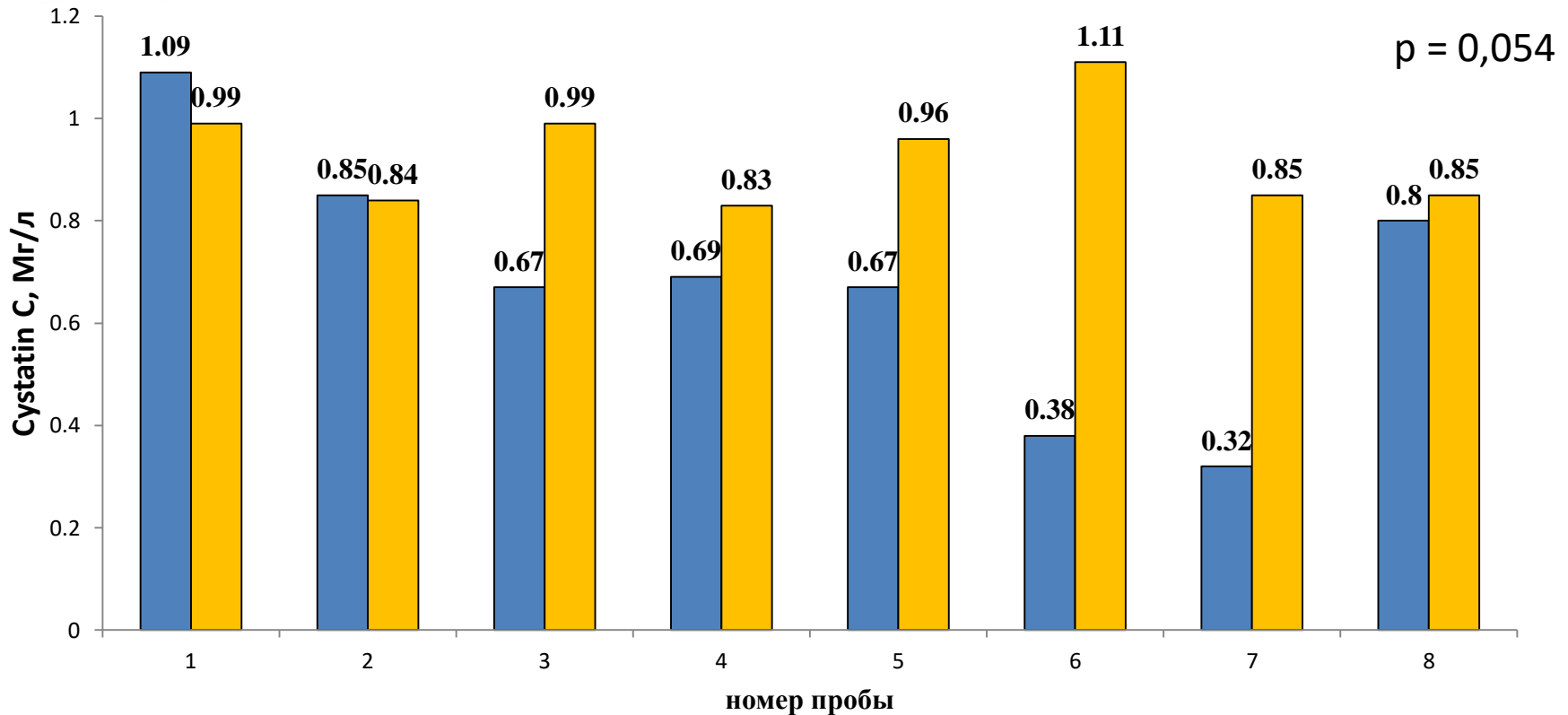
Относительное изменение концентрации маркера почечного повреждения кластерина в плазме крови



Нефротоксический эффект кластерина зависит от дозы, а не от времени экспозиции ванкомицина, т.к. его концентрация в плазме крови через 1 час достоверно выше, чем через 7 часов после введения.



Абсолютное изменение концентрации маркера почечного повреждения цистатина С в плазме крови

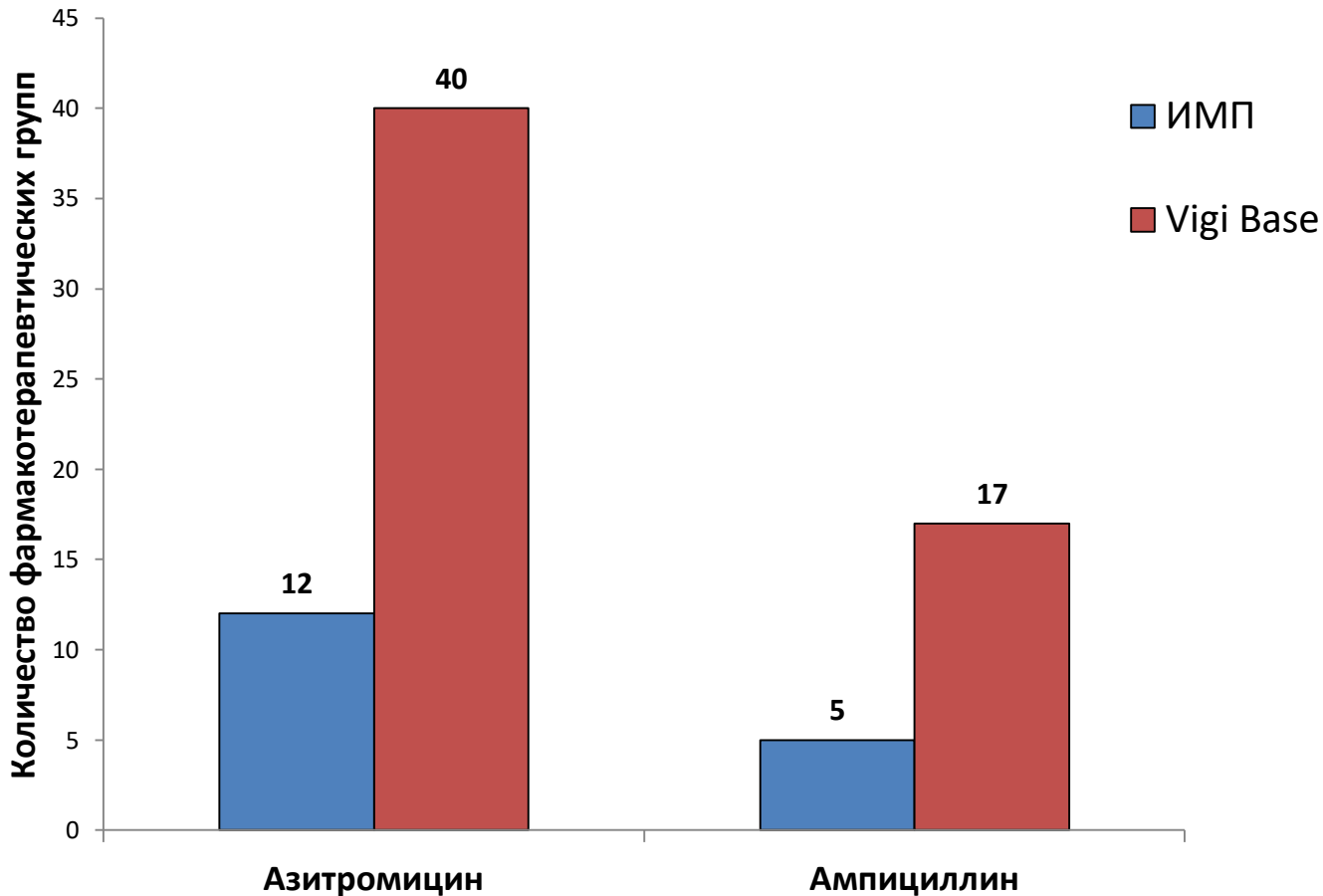


- Cystatin C через 1 час после введения ванкомицина
- Cystatin C через 7 часов после введения ванкомицина

Концентрация цистатина С в плазме крови через один 1 час достоверно меньше ($p=0,054$), чем через 7 часов после введения, нефротоксический эффект ванкомицина отсрочен во времени.



Количество фармакотерапевтических групп с Drug-drug interactions (DDI)



Информация о зарегистрированных сигналах DDI была получена из базы VigBase (с момента начала сбора информации о каждом выбранном для исследования МНН по 15.02.2021).



Оценка информационных потребностей специалистов в сфере обращения лекарственных средств по проблеме распространения антимикробной резистентности

Задачи:

- разработать макет анкеты,
- провести анкетирование,
- обработать и проанализировать полученные данные,
- выявить информационные потребности опрошенных.

Теоретические и экспериментальные исследования: две группы методов

Информационно-аналитические

Анализ нормативной документации:

- WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам»
- Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 N2045-р (ред. от 11.09.2021). «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации»;

Социологические

Анкетирование аптечных сотрудников по проблеме недостаточного и побочного действия антибиотиков



Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 N 2045-р (ред. от 11.09.2021) «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации»

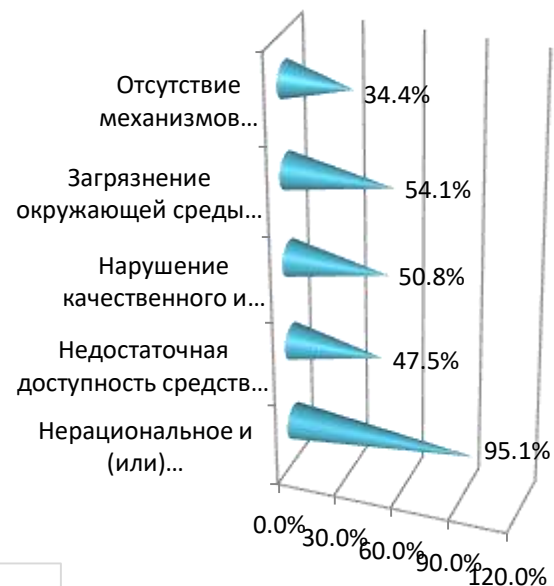
Отношение к государственной политике



Наиболее востребованное направление ограничения АР



Основная причина распространения АР

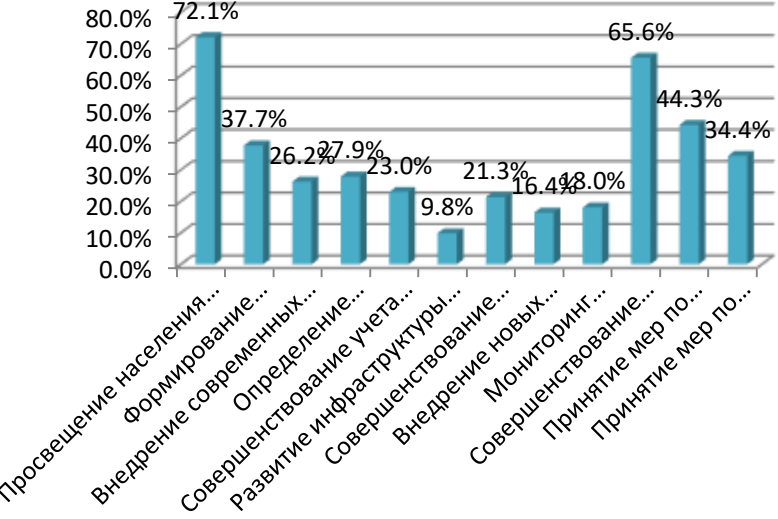


Распределение ответов респондентов по оценке важности государственной политики по предупреждению и ограничению антибиотикорезистентности

Распределение ответов респондентов по направлениям государственной политики в области предупреждения и ограничения распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам в Российской Федерации

Распределение ответов респондентов по выбору основных причин, влияющих на появление и распространение антимикробной резистентности

1 **Меры по борьбе с АР в регионах**

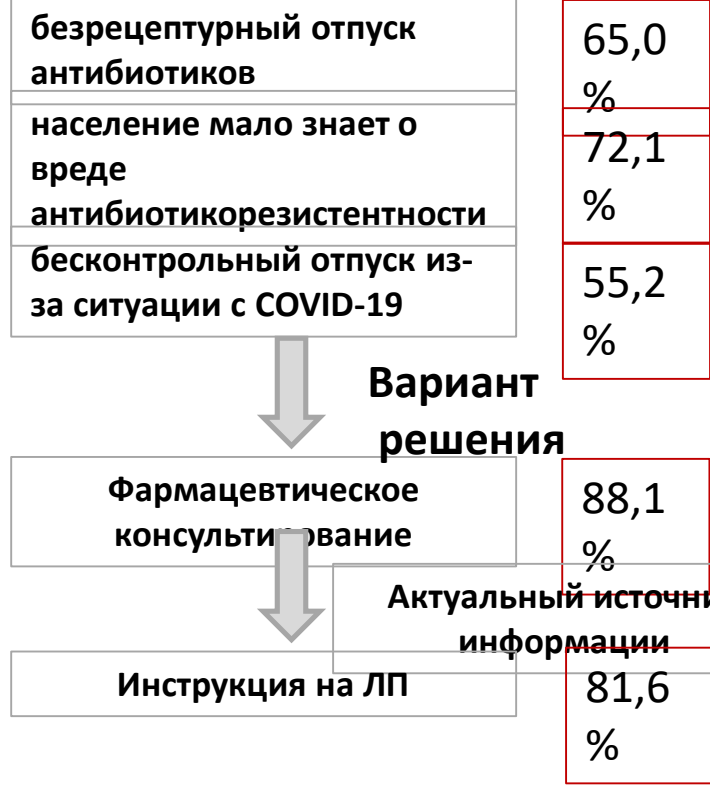


Распределение ответов респондентов по предпринимаемым мерам в борьбе с антибиотикорезистентностью в регионах



Распределение ответов респондентов по наличию компонентов стационара для реализации СКАТ

Причины второго порядка развития АР



! **Актуальность обучения по АР** **94,1%**



Выводы:

- ✓ показано, что стартовая эмпирическая терапия у пациентов старческого возраста при ВП была неэффективна в 26,5%, что подтверждает важность изучения микробиологического спектра и факторов риска (тяжесть течения ВП, пол, коморбидность, микробиологический спектр, предшествующая АБТ, показатель ЧИ);
- ✓ показано по результатам нашего исследования, что 100% пациентов имели коморбидную патологию с преобладанием ЦВБ и патологии ССС (АГ – 83,9%; ИБС (45,6%); ХСН (44,9%); ЦВБ (40,9%); ФП (26,9%); СД (21,3%); ХОБЛ (19,0%); анемии (18,03%); БА (13,7% и др.);
- ✓ выявлено, что антибиотико-ассоциированные НР выявлены у 48 (16%) пациентов с ВП старческого возраста : диарея – (42%), гепатопатия – (21%), лейкопения – (15%), анемия – (10%), нефротоксичность – (8%), неокклюзионный тромбоз латеральной подкожной вены у 1 пациента (2%) и нейротоксичность в 2% случаев;
- ✓ выявлены маркеры нефротоксичности, которые являются специфичными и высоко чувствительными на ранней, доклинической стадии ОПП (биомаркеры KIM-1, цистатин-С, кластерин);



Выводы:

- ✓ изучено количественное определение маркера кластерина с использованием лабораторного набора Human Clusterin ELISA Kit, производитель Abcam, каталожный номер ab174447;
- ✓ изучено количественное определение цистатина с использованием лабораторного набора Human Cystatin ELISA Kit, производитель Abcam, каталожный номер ab119589;
- ✓ проведено пилотное исследование определения маркеров почечного повреждения Clusterin, Cystatin C в плазме крови пациентов, получавших ванкомицин;
- ✓ отмечено, что маркеры почечного повреждения Clusterin, Cystatin C и применение ТЛМ отражают токсическое действие ванкомицина на ранних стадиях ОПП в отличие от СКФ;
- ✓ показано, что нефротоксический эффект биомаркера кластерина зависел от дозы, а не от времени экспозиции ванкомицина и ОПП носила обратимый характер;
- ✓ отмечено, что нефротоксический эффект биомаркера цистатина C зависел от времени, прошедшего с момента поступления ванкомицина в организм пациента, при этом ОПП могло продолжаться далее;



Выводы:

- ✓ выявлены основные причины, влияющие на появление и распространение антимикробной резистентности, по результатам социологического исследования- это нерациональное и (или) бесконтрольное применение противомикробных препаратов (95,1%);
- ✓ показана целесообразность ДПО специалистов в сфере обращения лекарственных средств;
- ✓ показано, что подробное описание рисков потенциальных DDI в ИМП способствует предотвращению применения нежелательных комбинаций, ранжировать сигналы, подтвержденные экспертами ВОЗ в соответствии с уровнем потенциального риска, что снижает риски возникновения НР;



В ХОДЕ ВЫПОЛНЕНИЯ НИР:

- разработаны и внедрены методические рекомендации " Определение клинико-фармакологических предикторов риска нежелательных лекарственных реакций антибиотиков", для использования в работе экспертных подразделений;
- разработан проект методических рекомендаций "Применение маркеров нефротоксичности антимикробных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей", для разработки и планирования доклинических и клинических исследований новых лекарственных средств;
- получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022669265 " Моделирование рациональной комбинированной фармакотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей";
- подготовлена 1 обучающая лекция "Новые маркеры нефротоксичности – применение при антибиотикотерапии»" для использования в учебном процессе учреждений Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России);
- опубликовано 6 научных статей в журналах с импакт- фактором выше 0,3, из них 2 статьи в журнале индексируемом в международной базе цитирования Web of Science и Scopus;
- участие с 5 докладами на российских и международных научных (научно-практических) семинарах и конференциях, из них 2 доклада с международным участием.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения