



AntiSepsis czy jedna kropla krwi może zmienić leczenie sepsy?

mgr Agnieszka Czajkowska i dr n. med. i n. o zdr. Arkadiusz Kocur

Kierownicy w grancie „AntiSepsis”

Pracownia Terapii Monitorowanej, Farmakokinetyki Klinicznej
i Toksykologii



Czy cierpliwość popłaca?



WIOSNA 2023:

POWSTAJE
POMYSŁ



MAJ 2023:

WYSŁANIE
APLIKACJI DO
AGENCJI BADAŃ
MEDYCZNYCH



LISTOPAD 2023:

POZYTYWNA
DECYZJA



MARZEC 2024:

PODPISANIE
UMOWY



LIPIEC 2024:

ZAKUPY I
ROZPOCZĘCIE
GRANTU

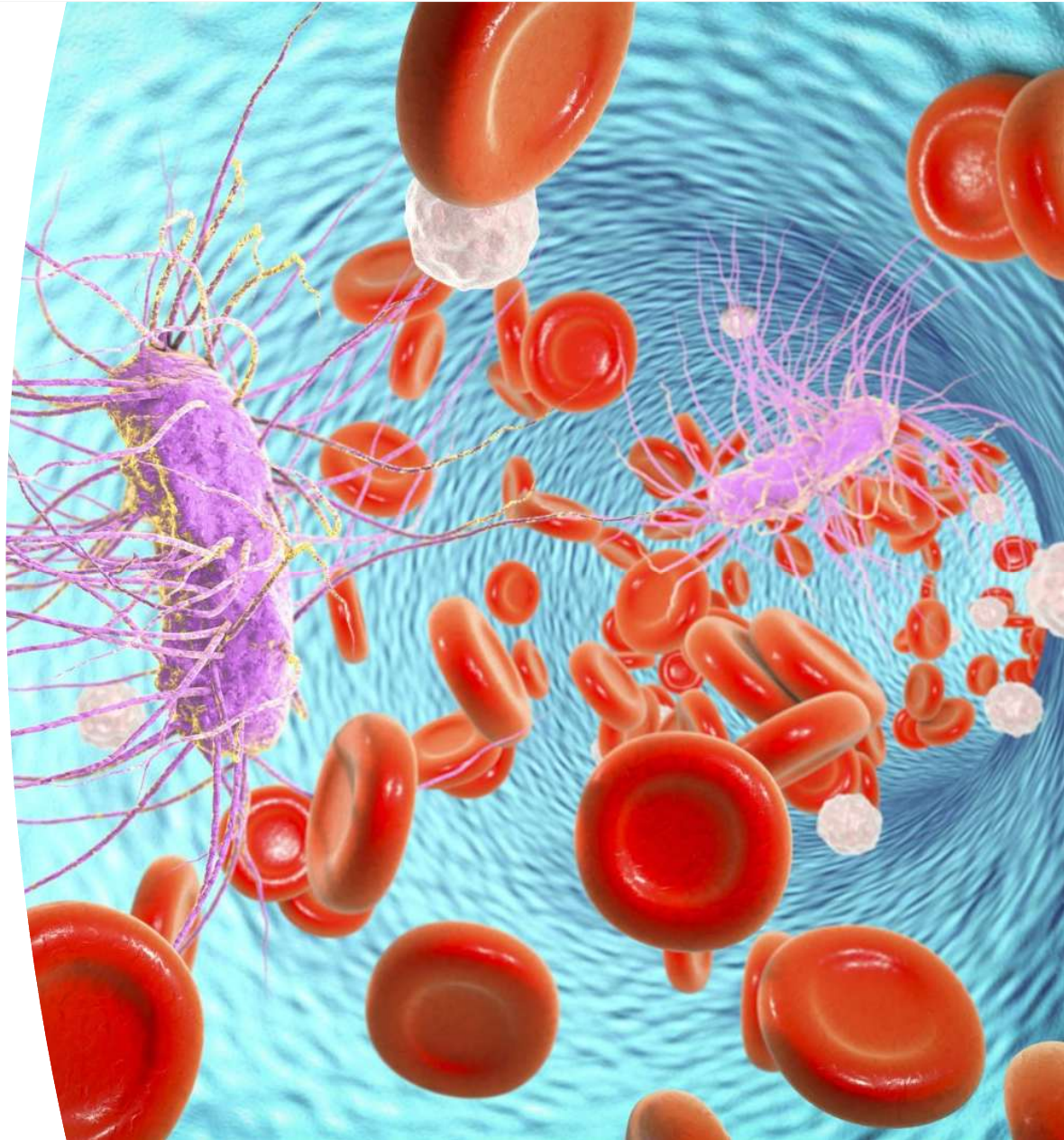
O czym jest grant AntiSepsis?

„Wpływ dawkowania ukierunkowanego na cel, opartego na modelu farmakokinetyki klinicznej leków przeciwdrobnoustrojowych, na wynik kliniczny i jakość życia dzieci i noworodków - analiza bezpieczeństwa, skuteczności i opłacalności- akronim: AntiSepsis”



AntiSepsis: czym jest sepsa?

- poważna odpowiedź organizmu na infekcję
- **KIEDY:** gdy patogeny dostaną się do krwiobiegu i zaczną rozprzestrzeniać się po całym ciele
- **EFEKT:** reakcja organizmu zamiast pomóc szkodzi
- **JAK TO SIĘ DZIEJE?** układ odpornościowy wariuje i wydziela substancje, które zaburzają funkcjonowanie organizmu. Tak powstaje uogólniony stan zapalny



Sepsa: objawy

SIGNS OF SEPSIS

Shivering fever or very cold

Extrême pain or general discomfort (worst ever)

Pale or discolored skin

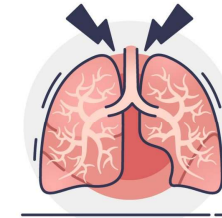
Sleepy, difficult to wake up, confused

I feel like I might die

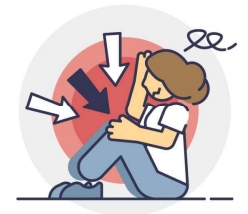
Short of breath



FEVER / SHIVERING
OR VERY COLD



RAPID
BREATHING



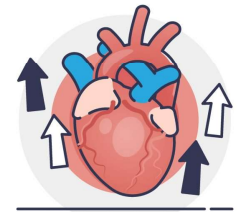
EXTREME PAIN /
PHYSICAL DISCOMFORT



PALE OR
MOTTLED SKIN



DISORIENTED /
CONFUSED AND SLEEPY /
DIFFICULT TO WAKE



ELEVATED
HEART RATE

Dlaczego sepsa jest niebezpieczna?

- niewydolność wielonarządowa
- wstrząs septyczny
- zaburzenia krzepliwości krwi
- zatrucie organizmu zakażenie wieloma patogenami
- zbyt późne rozpoznanie



AntiSepsis: jak wpłynie na leczenie?



1. Zwiększenie możliwości wdrożenia terapii monitorowanej stężeniem leku (TDM):

- u dzieci, szczególnie w sepsie, ważne jest indywidualne dopasowanie terapii (różnice w PK i PD)
- możliwość dostosowania dawki leku w zależności od indywidualnych cech pacjenta
- pokonanie problemów ze zmianami zachodzącymi w organizmie w czasie sepsy i ich wpływu na zachowanie się leku w organizmie

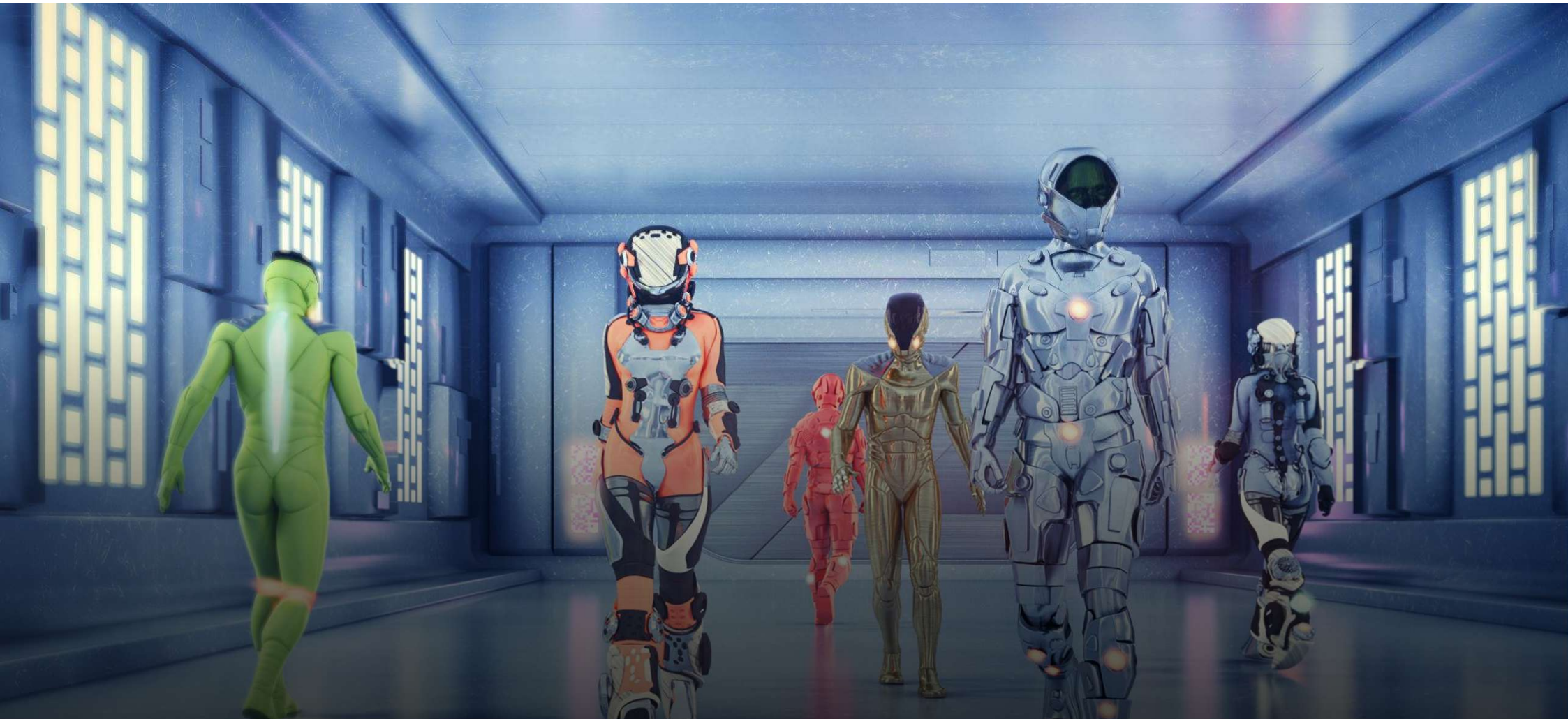
2. Model PK/PD (farmakokinetyczny/farmakodynamiczny)

- precyzyjnie dobrać dawkę leku i określić, jak często należy go przyjmować, aby był skuteczny, ale nie groził negatywnymi skutkami.



3. Powstaną wytyczne dotyczące leczenia przeciwdrobnoustrojowego w pediatrii:

- wytyczne dla lekarzy z innych szpitali, które pozwolą zapewnienie równie dobrej opieki dzieciom w całej Polsce



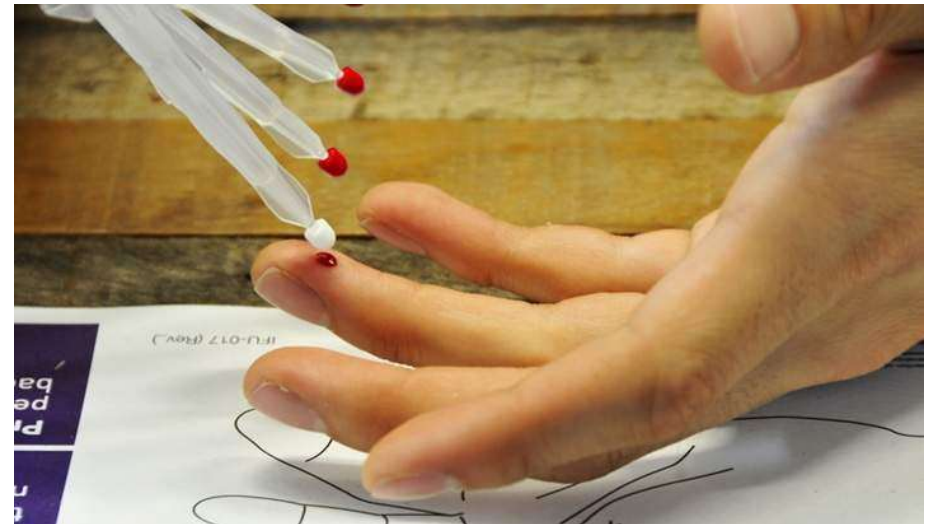
Gdzie w tym science-fiction?

Oto nasze science-fiction

Pierwszy w Polsce LC-MS/MS



Mikropróbkiwanie



Metoda LC-MS/MS (ang. Liquid Chromatography– Tandem Mass Spectrometry)

- jedna z najpotężniejszych i najczęściej stosowanych technik analitycznych w chemii analitycznej, biochemii i diagnostyce medycznej.
- wykrywanie i oznaczanie szerokiego zakresu związków chemicznych (leki, metabolity, białka, hormony, toksyny czy inne biomarkery, zwłaszcza w **bardzo małych stężeniach**)
- Metoda łączy dwie potężne techniki: **chromatografię ciekłą (LC)** oraz **spectrometrię mas (MS/MS)**, tworząc system, który pozwala na precyzyjne rozdzielanie związków, ich identyfikację oraz ilościowe oznaczanie.



Zasada metody

1. Chromatografia cieczowa (LC): rozdział składników próbki

- **CEL:** rozdzielanie próbki za pomocą chromatografii cieczowej tj. połączenia kolumny chromatograficznej i tzw. fazy ruchomej
- pod wpływem sił oddziaływania pomiędzy składnikami próbki a materiałem wypełniającym kolumnę, różne związki rozdzielają się w czasie i wychodzą z kolumny w różnych momentach, co pozwala na ich separację.

2. Jonizacja próbki:

- przekształcenie próbki w chmurę kropelek naładowanych dodatnio lub ujemnie, które wędrują dalej do spektrometru mas

3. Spektrometria mas (MS): analiza mas

- jony są kierowane do analizatora mas (MS), gdzie mierzy się ich stosunek masy do ładunku (m/z) rozdział jonów na podstawie ich masy i ładunku, a potem ich wykrywanie.
- analizator mas wybiera jony o określonym stosunku m/z , tworząc widmo masowe (tzw. precursor ion scan), które daje informację o obecności różnych jonów w próbce.

Zasada metody cd.

4. Fragmentacja jonu (MS/MS): szczegółowe informacje o związku

- jon z próbki osiąga określoną wartość w analizatorze masowym, jest **fragmentowany** w **komorze fragmentacji (tandem MS, czyli rozbijany** na mniejsze kawałki (produkty fragmentacji). Następnie fragmenty są analizowane w drugim etapie spektrometrii mas.
- **drugi etap MS** – Produkty fragmentacji dzielone są na podstawie ich m/z, tworząc kolejne widmo masowe (tzw. **product ion scan**), które pozwala na **dokładną identyfikację struktury związku** na podstawie charakterystycznych wzorców fragmentacji.

5. Identyfikacja i kwantyfikacja

- umożliwiają analizę jakościową i ilościową.



Prawdziwe science-fiction





Ile krwi pobierane jest do badań?

- Średnia objętość krwi pobieranej na badania laboratoryjne w czasie hospitalizacji wynosi:
 - od 5 ml do 10 ml/ jedno pobranie
 - od 30 ml do 100 ml/ przez pobyt w szpitalu

CZY TO DUŻO?

Ile krwi ma człowiek?



80–85 ml/kg

3kg → 240-255ml



75–80 ml/kg

9kg → 675-720ml



70–75 ml/kg

15kg → 1050–1125ml



70–75 ml/kg

25kg → 1750–1875ml



65–70 ml/kg

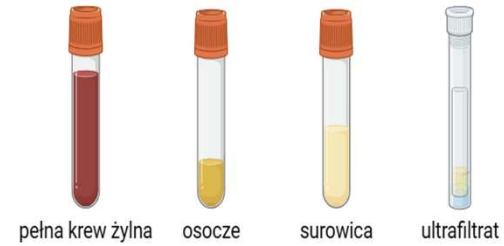
50kg → 3250–3500ml

Mikropróbkowanie

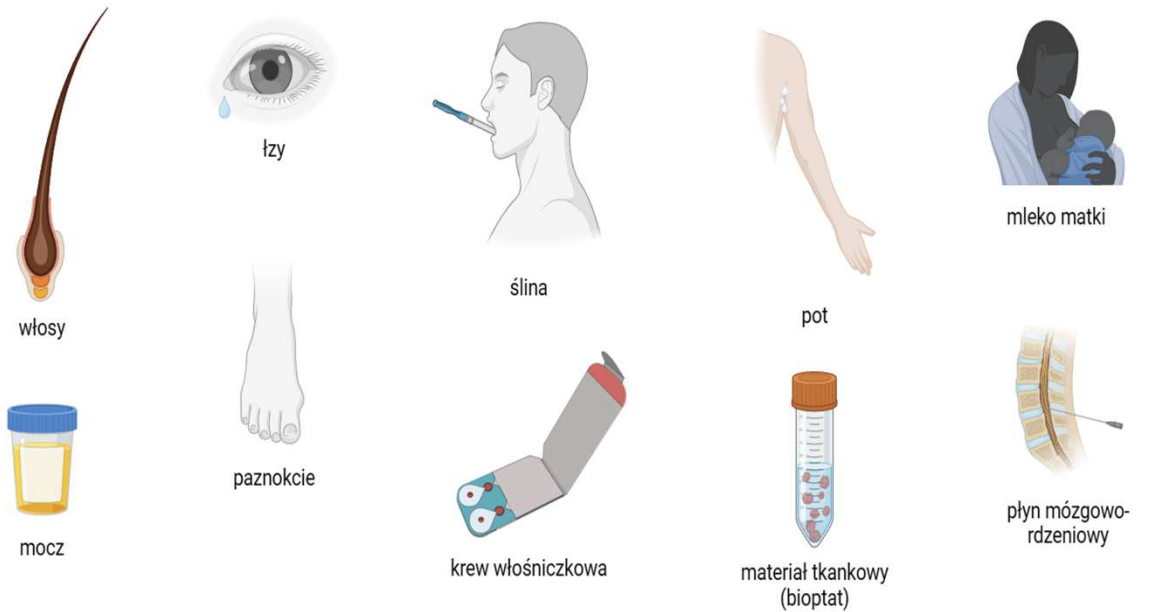
- **Microsampling:**

- pobieranie bardzo małych próbek, w przypadku krwi poniżej 50µl

MATERIAŁ RUTYNOWO STOSOWANY W TERAPEUTCZNYM MONITOROWANIU LEKÓW



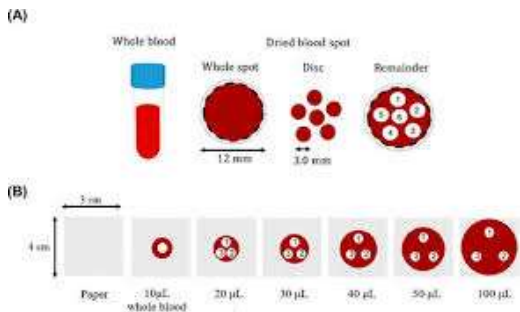
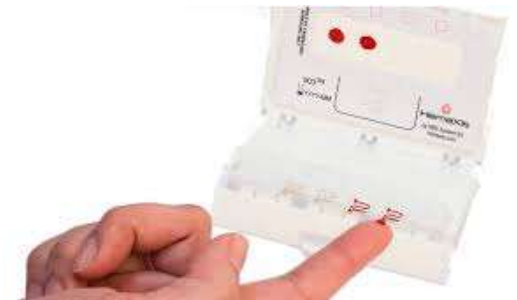
ALTERNATYWNY MATERIAŁ BIOLOGICZNY STOSOWANY W TERAPEUTCZNYM MONITOROWANIU LEKÓW





Narzędzia do microsamplingu

Narzędzia do microsaplingu

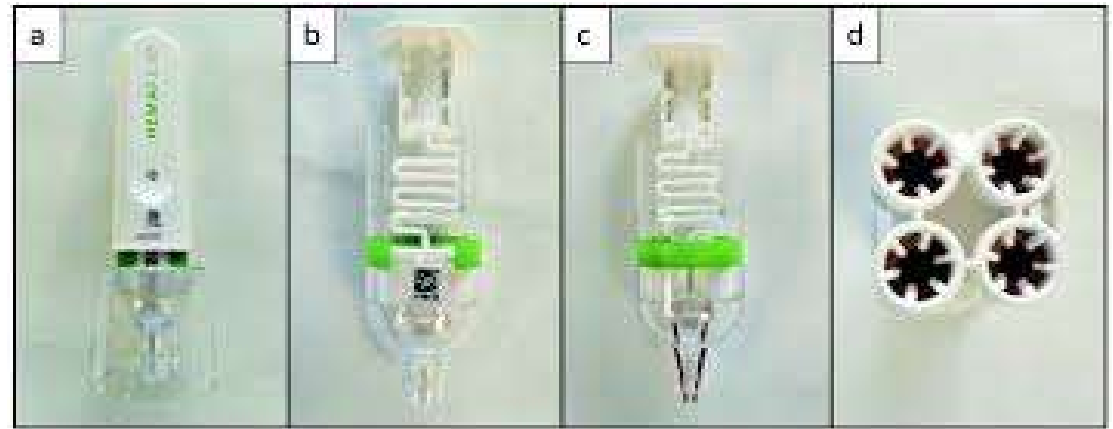




Narzędzia do microsamplingu



Narzędzia do microsaplingu



Podsumowanie

- AntiSepsis to innowacyjny projekt ze względu na zastosowane narzędzia:
 - niezwykle czułą i potężną analitycznie technikę LC-MS/MS
 - zastosowanie microsamplingu- wzrost bezpieczeństwa pacjentów
 - szansę na powstanie polskich rekomendacji leczenia sepsy u dzieci



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

