

Гемоперфузия с полимиксином В для лечения эндотоксического шока

Polymyxin B-Based Hemoperfusion for the Treatment of Endotoxic Shock

Guest Editors

Claudio Ronco, Vicenza

Antonio Artigas, Sabadell

Massimo Antonelli, Rome

4 figures, 1 in color, and 2 tables, 2014

Гемоперфузия с полимиксином Б для лечения эндотоксического шока

Приглашенные редакторы
Клаудио Ронко, г.Виченца
Антонио Артигас, г.Сабадель
Массимо Антонелли, г.Рим

4 рисунка (1 в цвете) и 2 таблицы

Разъяснение о конфликте интересов от приглашённых редакторов

Приглашенные редакторы заявляют, что они не имеют каких-либо финансовых конфликтов интересов.

Публикации были поддержаны неограниченным образовательным грантом от Toray Medical Co., Ltd., Estor S.p.A. и Ferrer Farma.

www.toray-medical.com/en/

www.estor.it

www.ferrerfarma.com

Заявление об ограничении ответственности.

Заявления, взгляды и данные, представленные в этой публикации, принадлежат исключительно авторам и соавторам, а не издателю или редактору(ам). Товарные знаки, которые встречаются в этой книге, не являются гарантией качества, подтверждением качества или выражением благоприятного мнения о той или иной продукции или услугах, а также не указывают на эффективность, качество или безопасность соответствующей продукции или услуг. Издатель и редактор(ы) снимают с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный физическим лицам или собственности в результате использования идей, методов, указаний или продукции, упомянутых в этой книге.

Доза лекарственного препарата.

Авторы и издатель приложили все усилия для того, чтобы выбор лекарственных препаратов и подбор доз, описанные в тексте этой книги, на момент публикации соответствовали

современным рекомендациям и стандартам медицинской практики. Тем не менее, учитывая продолжающиеся научные исследования, изменения нормативных актов, а также постоянный поток информации, связанной с лекарственной терапией и лекарственными реакциями, читателю настоятельно рекомендуется проверять инструкции по медицинскому применению каждого препарата на предмет любых изменений в показаниях, дозах, предостережениях и мерах предосторожности. Это особенно важно, если рекомендованный лекарственный препарат используется недавно и (или) редко.

Все права защищены.

Ни один из фрагментов данной публикации не может быть переведен на другие языки, копирован или использован в любой форме и при помощи любых методов, электронных или механических, включая фотокопирование, запись и микропирование, или системы хранения и воспроизведения информации, без предварительного письменного разрешения издателя.

Содержание

- 6 Предисловие**
Ронко К. (г.Виченца), Артигас А. (г. Сабадель), Антонелли М. (г.Рим)
- 8 Клиническое лечение эндотоксического шока: современное состояние**
Артигас А. (г.Сабадель), Пиччини П. (г.Виченца)
- 14 Удаление эндотоксина: история терапии**
Ронко К. (г.Виченца)
- 20 Новые тенденции в применении гемоперфузии с полимиксином Б: 2006 – 2013**
Круз Д. (г.Сан-Диего, Калифорния)
- 29 Удаление эндотоксина: внедрение метода в Северной Америке**
Фостер Д.; Клейн Д.Дж.; Гудань, Г.; Уокер П.М. (Торонто, Онтарио)
- 36 Будущие варианты (экономически) устойчивого исследования сепсиса**
Ромей Э.; Феррер Р. (Террасса)
- 42 Гемоперфузия с полимиксином Б в клинической практике: картина результатов несвязанного объединенного исследования**
Раннее применение гемоперфузии с полимиксином Б при абдоминальном сепсисе 2 (EUPHAS2*)
объединенная группа
- 50 Указатель авторов / Предметный указатель**

* The Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in the Abdominal Sepsis 2

Предисловие

Липополисахарид (ЛПС), компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, также известный как эндотоксин, является ключевой молекулой в патогенезе сепсиса и септического шока. В клинических исследованиях было показано, что уровень циркулирующего в крови эндотоксина коррелировал с тяжестью заболевания, оцененного с использованием различных шкал, тяжестью органной дисфункции, а также продолжительностью пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и уровнем летальности. Было сделано несколько попыток нейтрализовать циркулирующий ЛПС и его патофизиологические последствия, но результаты были неудовлетворительными. В последнее десятилетие повысилось клиническое значение экстракорпорального удаления эндотоксина методом селективной гемоперфузии. Значительное удаление LPS было достигнуто в различных исследованиях с селективной (направленной) гемоперфузией на картридже с полистирольным сорбентом покрытым полимиксином В (англ. polymyxin B direct hemoperfusion PMX-DHP). Патофизиологическое обоснование метода состоит в связывании и ней-

трализации ЛПС из цельной крови. Тем самым снижается патологический каскад, обычно следующий после распознавания эндотоксина моноцитами, экспрессия комплемента и активация эндотелиальных факторов свёртывания. Появились важные количественные доказательства, что терапия, направленная на элиминацию эндотоксина, может существенно повлиять на ход септического каскада. Тем не менее, исследования, в основном, носили характер наблюдений и были в значительной степени сконцентрированы в Японии и на небольшом числе пациентов. Возникла необходимость в больших клинических исследованиях и большем числе клинических данных, а не только в физиологическом обосновании и эпизодических результатах. После тщательного анализа литературы Европейский консорциум решил начать проспективное рандомизированное клиническое испытание ориентированное на пациентов с тяжелым септическим шоком абдоминального происхождения. Это исследование, названное EUPHAS, представляло собой поворотный пункт в истории этой терапии, впервые продемонстрировав значительное снижение 28-дневной

смертности и снижение оценки SOFA сверх всяких ожиданий. Дальнейшей эволюцией этого важного достижения было начало новых перспективных исследований, как в США, так и в Европе. Мы ожидаем подтверждающие выводы и, возможно, начало применения этой техники на большем спектре пациентов. Этот специальный выпуск Blood Purification представляет из себя сборник имеющейся в настоящее время информации о PMX-DHP терапии. Авторы опубликованных работ принимали участие в качестве преподавателей в 2013 Международных Курсах в Виченца по Неотложной Нефрологии (2013 International Vicenza Course on Critical Care Nephrology). Основываясь на различных исследованиях они представили свой опыт и имеющиеся

доказательства возможностей будущего применения терапии. Мы благодарны издательству Karger за оформление этой публикации с должным профессиональным качеством, авторам, подготовившим ряд выдающихся рукописей, а также Toray Medical Co., Estor S.p.A. и Ferrer Farma, обеспечивших неограниченный грант для подготовки этого издания. Мы уверены, что настоящий сборник статей будет представлять собой важный инструмент для образования, а также замечательной клинической поддержкой для специалистов, вовлечённых в ежедневный процесс лечения критически больных пациентов.

*Клаудио Ронко, г.Виченца
Антонио Артигас, г.Сабадель
Массимо Антонелли, г.Рим*

Современное состояние проблемы лечения септического шока

Антонио Артигас^а, Паскуале Пиччини^б

^а Critical Care Center, Sabadell Hospital, CIBER Enfermedades Respiratorias, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain;

^б Department of Intensive Care, S. Bartolo Hospital, Vicenza, Italy

Ключевые слова

Сепсис — гемоперфузия с полимиксином В — Компания Переживем Сепсис

Реферат

Сепсис является серьезной проблемой здравоохранения и остается важной причиной смерти во всем мире. Имеет место несоответствие достигнутых успехов в нашем понимании биологии сепсиса и создания новых эффективных методов лечения, возникают вопросы к нынешнему подходу к развитию препаратов для лечения сепсиса, и возникает необходимость в более новых и лучших клинических исследованиях. Очистка крови при сепсисе является перспективной терапевтической стратегией для улучшения выживаемости и уменьшения органной недостаточности у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Введение

Сепсис является одним из старейших и трудных для понимания син-

дромов в медицине и одна из основных проблем здравоохранения. В 1992 году международной согласительной группой было принято определение сепсиса как системного воспалительного ответа на инфекцию [1]. Сепсис может возникать в ответ на нескольких инфекционных причин и тяжелый сепсис осложняется острой дисфункцией органов. Септический шок определяется как сепсис, осложненный гипотензией, не смотря на адекватную инфузионную терапию, или гиперлактатемией.

В 2003 году, вторая согласительная комиссия одобрила большинство из этих концепций, указывающих на то, что признаки системного воспалительного ответа встречаются при многих инфекционных и неинфекционных состояниях и, следовательно, не являются полезными в различении сепсиса от других синдромов [2].

Эпидемиология

Несмотря на успехи в поддерживающей терапии пациентов в критических

состояниях, сепсис остается важной причиной смерти во всем мире у взрослых и детей [3, 4]. Недавно были обновлены рекомендации Кампании за Выживание при Сепсисе (англ. Surviving Sepsis Campaign, SSC), унифицировавшей подходы к лечению сепсиса [5]. С учётом достижений в области обучения, улучшения контроля и мониторинга, а также своевременным началом терапии для борьбы с основной инфекцией и поддержки пораженных органов, улучшилось выживание, и, в настоящее время, во многих сериях наблюдений оно приблизилось к 20-30% [6]. Были предприняты некоторые усилия для улучшения соблюдения рекомендаций SSC [7, 8], особенно касательно контроля очага инфекции и раннего начала адекватной антибактериальной терапии. Тем не менее, смертность и расходы на лечение, а также долгосрочные последствия, остаются по-прежнему далёкими от идеала [9-12]

Патофизиология

Процесс сепсиса включает в себя сложные взаимодействия между эндотелиальными клетками, тромбоцитами, лейкоцитами, системой свёртывания, а также многими про и противовоспалительными медиаторами, и часто завершается синдромом полиорганной недостаточности, служащим причиной смерти пациента [13]. В общем случае считается, что провоспалительные реакции, направленные на устранение последствий вторжения болезнетворных микроорганизмов, отвечают за повреждение ткани при тяжелом сепсисе, в то время как противовоспалительные реакции важны для ограничения местного и

системного травмирования тканей легких и вовлечены в повышении восприимчивости к вторичной инфекции. В начале, присутствие микроорганизмов в крови вызывает неспецифический иммунный ответ, характеризующийся стимуляцией моноцитов и продукцией провоспалительных цитокинов, а также активацией различных иммунных процессов. Толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptors, TLR) играют ключевую роль в этом начальном иммунном ответе, действуя подобно естественным датчикам иммунной системы, распознающим наиболее общие компоненты различных микроорганизмов [14]. Активация TLR вызывает воспалительную реакцию, призванную контролировать инфекцию, которая вызывает локальное расширение сосудов, выпуск различных цитотоксических химических веществ и, что очень желательно, уничтожение вторгшегося патогена. Конкретный ответ у данного пациента зависит от возбудителя (массы и вирулентности) и самого хозяина (наследственность, особенности и сопутствующие болезни), с различиями в ответе на местном, региональном и системном уровнях. Хотя механизмы, которые сопутствуют отказу органа при сепсисе были объяснены лишь частично, ключевую роль играет нарушение оксигенации тканей. Ещё несколько факторов, в том числе гипотония, снижение деформируемости эритроцитов, микрососудистый тромбоз, потеря целостности эндотелиального барьера и отек, повреждение митохондрий (и другие) также способствуют снижению доставки кислорода и ухудшают усвоение кислорода клетками при септиче-

ском шоке. Поврежденные митохондрии выделяют во внеклеточную среду алармины, которые могут активировать нейтрофилы и вызывать дальнейшее повреждение тканей [15]. Эндотоксин, также известный как липополисахарид, является составной частью грамотрицательных бактерий и сильным активатором рецепторов TLR4. Распознавание эндотоксина иммунными клетками также играет важную роль в патогенезе септического шока [16, 17].

Терапевтические Стратегии

Решающее значение для лечения сепсиса имеет традиционная терапия антибиотиками и хирургическое вмешательство с целью локализации и устранения очага инфекции, но эти подходы не могут ликвидировать последствия воздействия бактериальных токсинов уже попавших в кровь или эндогенных медиаторов, производимых организмом хозяина в ответ на эти бактерии. За последние годы были сделаны многочисленные попытки вмешательства в воспалительный каскад. Попытки остановить воспалительный каскад с использованием анти-эндотоксиновой стратегии, такие как использование моноклональных антител и вакцин к успеху не привели [18, 19]. Фосфолипидные эмульсии для нейтрализации эндотоксина также не улучшают исход у пациентов с сепсисом. Недавняя Фаза 2 исследования показала недостоверный тренд улучшения выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом, получавших Эриторан тетрагидрат, антагонист рецептора TLR4 [20]. Эта неспособность конвертировать достижения нашего понимания базовых биологиче-

ских механизмов сепсиса в эффективные новые методы лечения поднимает вопрос о нынешних подходах к разработке препаратов для лечения сепсиса. Нам нужны более совершенные доклинические модели, больше целевых разработок лекарственных средств и клинические испытания с улучшением отбора пациентов, способов доставки лекарств и оценки итогов. Поскольку есть корреляция между высокими концентрациями циркулирующих воспалительных цитокинов и активностью эндотоксина у пациентов с сепсисом или септическим шоком [21-23], и поскольку смертность выше при высоких уровнях как про-, так и противовоспалительных цитокинов и эндотоксина, то некоторые центры используют экстракорпоральную очистку крови для того, чтобы модулировать иммунный ответ. В отличие от препаратов, ориентированных на конкретные медиаторы, очистка крови может влиять на широкий спектр молекул.

Очистка крови при сепсисе включала различные методы, в том числе высокообъемную гемофильтрацию, гемофильтрацию на высоко-адсорбирующих фильтрах, гемофильтрацию на мембранах с высокой проницаемостью, плазмаферез и гибридные методы, такие как сочетание фильтрации плазмы и адсорбции. Снижение смертности у больных с сепсисом связывают с применением этих методов, что было продемонстрировано в недавнем мета-анализе. Эти результаты, в основном, были получены в исследованиях в Японии [24] при использовании гемоперфузии с полимиксином В. Удаление эндотоксина может быть эффективным под-

ходом при лечении тяжелого сепсиса и рефрактерного септического шока. Устройства для удаления эндотоксина или воспалительных цитокинов были разработаны в качестве стратегии по снижению тяжести состояния и смертности, связанных с сепсисом, особенно с сепсисом, вызванном грам-отрицательными бактериями. Эти устройства также успешно используются у пациентов с грам-положительным сепсисом и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, исходя из предположения, что они могли бы иметь иммуномодулирующее действие в дополнение к удалению эндотоксина [25-27]. Воздействие очистки крови на выживание не ослаблялась в подгруппах с более низким риском смерти, что указывает на необходимость в будущих исследованиях более раннего начала очищения крови, чтобы предотвратить прогрессирование сепсиса [24].

Выводы

Тяжелый сепсис и септический шок представляют собой одни из старейших и наиболее актуальных проблем в медицине. Принимая во внимание достижения в области интенсивной терапии, повышение уровня информированности и распространения принципов SSC, клиницисты улучшили показатели выживаемости при сепсисе. Неспособность конвертировать достижения в области молекулярной биоло-

гии в понимании сложности патогена и ответной реакции на него со стороны человека-хозяина для создания эффективных новых методов лечения указывает на необходимость разработки новых и лучших дизайна и исполнения клинических исследований. В последние годы многие исследования показали, что гемоперфузия с полимиксином В является перспективной стратегией для иммуномодуляции при септическом шоке, и два текущих клинических испытания будут иметь ключевое значение в определении его полезности.

Таким образом, антимикробная терапия, борьба с очагом инфекции и стабилизации гемодинамики имеют решающее значение в лечении тяжелого сепсиса. Гемоперфузия с полимиксином В является эффективным дополнением к лечению септического шока.

Благодарности

Эта работа была поддержана участием FIS 12/ 02548 .

Заявление о конфликте интересов

А. Артигас был приглашен и получил гонорары, чтобы выступать на конференциях и симпозиумах, организованных Ferrer Farma, Toray Co. и ThermoFisher, также он получил гонорары в качестве научного консультанта Ferrer Farma, Almirall и Gambro Co.

П. Пиччини не имеет конфликта интересов.

Библиография

1. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: The ACCPSC-CM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest 1992;101:1481-1483.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS

- International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–1256.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Garcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001;7:1303–1310.
 4. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al: World federation of pediatric intensive care and critical care societies: global sepsis initiative. *Pediatric Crit Care Med* 2011;5:494–503.
 5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228.
 6. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al: Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest* 2011; 140:1223–1231.
 7. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al: Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299:2294–2303.
 8. Levy MM, Dellinger RP, Wovsends SR, et al: The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367–374.
 9. Dombrowskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35:1244–1250.
 10. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al: Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284–1289.
 11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554.
 12. Angus DC, Carl J: Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med* 2003;29:368–377.
 13. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117–123.
 14. Angus DC, van der Poll T: Critical care medicine: severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840–851.
 15. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124:784–801.
 16. Zhang Q, Raoff M, Chen Y, et al: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104–107.
 17. Opal SM: The host response to endotoxin, antipolypyraccharide strategies and the management of severe sepsis. *Int J Med Microbiol* 2007;297:365–377.
 18. Da Silva AMT, Kaulbach HC, Chuidian FS, Lambert DR, Suffredini AF, Danner RL: Brief report: shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of salmonella endotoxin. *N Engl J Med* 1993;328:1457–1461.
 19. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR: Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1994;121:1–5.
 20. Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, et al: E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in Gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1723–1730.
 21. Dellinger PR, Tomayko JF, Angus DC, et al: Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial. *Crit Care Med* 2009;37:2929–2938.
 22. Tidswell M, Tillis W, Larosa SP, et al: Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a Toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis 2010;38:72–83.
 23. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al: Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007;167: 1655–1663.
 24. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA: Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of rand-

- omized trials. Crit Care Med 2013;41:2209–2220.
25. Gogos CA, Drosou E, Basaris HP, et al: Proversus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. J Infect Dis 2000;181:176–180.
26. Taniguchi T, Sato K, Kurita A, Noda T, Okajima M: Efficacy of endotoxin adsorption therapy (polymyxin B hemoperfusion) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* toxic shock syndrome: a case report about five patients. Minerva Anesthesiol 2013;79:758–761.
27. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al: Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 2003;53:58–63.

Удаление эндотоксина: история метода

Клаудио Ронко

Department of Nephrology, Ospedale San Bortolo, Vicenza , Italy

Ключевые слова

Сепсис · Липополисахарид · Полимиксин В

Реферат

Одной из ключевых молекул, вовлеченных в патогенез тяжелого сепсиса и септического шока является липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин, который является компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Клинические исследования показали, что уровень циркулирующего ЛПС коррелирует с тяжестью заболевания (APACHE II), возникновением дисфункции и количеством вовлечённых органов (SOFA) и смертностью при проведении интенсивной терапии. Многие терапевтические стратегии пытались нейтрализовать патогенную активность эндотоксина, чтобы прервать прогрессирование септического процесса в сторону ухудшения клинической картины, т.е. развитию тяжелого сепсиса и септического шока. За последние десятилетия в клинической практике уве-

личилась роль экстракорпоральной гемоперфузии с помощью картриджей на основе полимиксина В (англ. Polymyxin B-direct hemoperfusion, PMX-DHP) для связывания и нейтрализации ЛПС в крови. Это связано с увеличением числа исследований, подтверждающих, что направленная терапия эндотоксического шока может существенно повлиять на развитие септического каскада.

В этом обзоре запланирован целевой подход к эндотоксину, равно подчёркивающий как определенный иммунологический эффект удаления эндотоксина полимиксином В, так и проявления клинических улучшений в плане восстановления функции органов следующего за этим видом терапии.

Предыдущий Опыт

«Классическое» определение сепсиса определяет присутствие возбудителя в качестве уникального условия для постановки его клинического диагноза. Тем не менее, сепсис является клиническим синдромом, который собирает

вместе большое количество инфекционных триггеров и ответных реакций организма хозяина. Биологическая реакция, имеющая одинаковые клинические последствия идентично срабатывает как при посредстве возбудителя, так и вследствие неинфекционных причин.

Среди инфекционных триггеров эндотоксин определен как один из самых важных патоген-ассоциированных молекулярных маркеров (паттернов), или ПАМП. Липополисахарид (ЛПС) является ключевой сигнальной молекулой в патогенезе инфекции, воспаления, сепсиса и полиорганной недостаточности [1]. Участок молекулы эндотоксина липид-А отвечает за большую часть токсичности, связанной с ЛПС, характеризующуюся лихорадкой, диареей, гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью что, в конечном итоге, приводит к смерти. В исследовании MEDIC описана клиническая значимость уровней циркулирующего ЛПС, показана значительная корреляция между уровнем эндотоксина и тяжестью критического состояния, дисфункцией органов и смертностью [2]. К настоящему времени было сделано множество попыток, чтобы нейтрализовать токсичность ЛПС в условиях организма с помощью лекарственных препаратов, но полученные результаты неудовлетворительны [3-5]. Среди всех анти-эндотоксиновых препаратов, полимиксин В показал уникальные связывающие свойства по отношению к ЛПС. Детальный механизм взаимодействия эндотоксина и ЛПС показывает, что начальной фазой является этап бимолекулярного связывания с участием амфипатической молекулы полимиксина В и ламеллярной

фазы ЛПС, происходящего без стерических ограничений. Следующим этапом происходит вставка гидрофобной части полимиксина В в неполярную внутреннюю часть ламеллярной фазы ЛПС, что приводит к образованию мономолекулярной структуры [6]. Наличие этой второй стадии является ключом к эффективности полимиксина В в отношении токсичности эндотоксина. Тем не менее, полимиксин В имел ограничения для внутривенного применения из-за его токсичности для почек и центральной нервной системы [7].

Основы для Понимания Экстракорпоральной Адсорбции Эндотоксина

Так как побочные эффекты полимиксина В хорошо известны, то экстракорпоральный подход, предложенный в 1994 году Toray (Токио, Япония), сразу привлёк к себе внимание, поскольку позволял использовать исключительные связывающие свойства полимиксина В с помощью безопасной техники гемоперфузии. Многие исследовательские группы начали изучение картриджей на основе полимиксина В (PMX-DHP) в различных клинических условиях и септических популяциях с целью выделения среди критически больных пациентов — наилучших кандидатов на эту терапию. Кроме того, многие результаты исследований способствовали объяснению основного механизма действия лечения PMX-DHP в сравнении с взаимодействием ЛПС/полимиксин В *in vitro*.

Структура PMX-картриджа включает в себя полистирольные волокна — носитель ковалентно связанных молекул полимиксина В. Ковалентная связь

предотвращает вымывание полимиксина, защищая пациента от нефротоксических и нейротоксических эффектов.

Гидродинамическое взаимодействие между кровью и полимиксином В было тщательно исследовано. В самом деле, характерные химические взаимодействия между полимиксином В и эндотоксином должны сохраняться даже в присутствии гидродинамических сил, характерных для экстракорпоральных методов лечения для того, чтобы процесс удаления проходил эффективно [8, 9].

Была также исследована способность к адсорбции картриджем эндотоксина. Эксперименты *in vitro* показали, что 2-х часовая гемоперфузия с раствором сыворотки теленка, содержащей 10 нг/мл эндотоксина *Escherichia Coli*, позволяет на 70% уменьшить содержание ЛПС в растворе. Эти концентрации ЛПС обычно упоминаются как клинически значимые [10]. По другим оценкам, проведенным *in vivo*, наблюдалась совокупная способность адсорбции устройством около 640000 единиц эндотоксина [11].

В недавних сообщениях также наблюдалась способность РМХ-DHP удалить активированные моноциты и нейтрофилы [12, 13] *in vivo* и *in vitro*. Эта способность может объяснить вторичный иммуномодулирующий эффект вследствие изоляции цитокин-продуцирующих клеток иммунной системы [14].

Отбор Пациентов и Клиническая Эффективность РМХ-DHP адсорбции эндотоксинов

Использование гемоперфузии с полимиксином В началось в Японии и в течение многих лет применялось только там. Благодаря быстрому введению

страховой компенсации стоимости процедуры в Японии, большинство исследований были проведены также там. Фактически, на основе анализа клинического применения, было решено, что двух циклов гемоперфузии достаточно, чтобы получить клинический эффект. При этом курс с двумя картриджами, а также 2-х часовая длительность процедуры стали обычным протоколом и базой для стандарта страховой компенсации в Японии.

Кроме того, был сделан отбор пациентов на основе констатации или подозрения на присутствие эндотоксического шока.

Хотя были проведены рандомизированные исследования хорошего качества и в них было показано значительное улучшение физиологических параметров и снижение смертности [15-17], научный мир оставался скептически настроенным в отношении эффективности РМХ-DHP, потому что ни в одной стране, кроме Японии, подобного опыта не было. Первый согласованный подход к терапии с РМХ-DHP был описан в 2005 году Винсентом и соавт. [18], которые провели рандомизированное исследование, включавшее только больных с тяжелым абдоминальным сепсисом, потому что активным началом такого сепсиса, наиболее вероятно, будет эндотоксин. Это первое европейское исследование подтвердило впечатляющий эффект РМХ-DHP на гемодинамику пациентов; кроме того, был также продемонстрирован защитный эффект в отношении функции почек. Тем не менее, это исследование не смогло достичь статистической значимости в отношении улучшения функции органов и снижения смер-

ности. Стоит отметить, что, в отличие от японского опыта, для лечения пациентов был использован только один картридж на курс. Мы можем предположить, что подход с одним картриджем неэффективен при эндотоксическом шоке, что предполагает подтверждение японских результатов.

В Италии PMX-DHP был введен в практику в 2003 году и первый клинический опыт подтвердил результаты японских исследований, но сохранялась ограниченность числа клинических случаев и не проводилось надежных клинических исследований. Это типичная ситуация, наблюдаемая в новых технологиях, когда появляющимися клинически значимыми результатами не следует пренебрегать, а, скорее, поощрять дальнейшую работу. Это миссия мира академической науки: собрать данные и наметить повестку дня для научных исследований, чтобы четко определить критерии, необходимые для достижения уровня доказательности, приемлемого не только для специалистов, но и для убеждения основной массы клиницистов, чтобы они пользовались этой технологией.

В 2007 году Круз и соавт. [19] с помощью мета-анализа была обобщена литература, учитывавшая, в общей сложности, 28 публикаций (978 пациентов получивших PMX и 447 получивших обычное лечение) и, в том числе, 9 рандомизированных контролируемых исследований.

Этот анализ подтвердил значительный эффект лечения PMX на сердечно-сосудистую и легочную функции, а также на риск смертности у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами,

получавшими традиционную терапию. Тем не менее, неоднородность выборки пациентов сделали затруднительными идентификацию критериев включения, равно как и интерпретацию результатов для конкретной популяции пациентов.

Более надежный протокол был разработан для исследования EUPHAS, опубликованного в 2009 г. [20]. В этом проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, были включены шестьдесят четыре пациента с абдоминальным септическим шоком вследствие внутрибрюшной инфекции, нуждавшиеся в срочной операции. Исследование EUPHAS снова показало значительное улучшение стабилизации гемодинамики, способности к газообмену и снижение органной дисфункции у пациентов в группе с PMX по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдалась значительная разница в 28-дневной смертности между группой PMX и группой с обычным лечением.

Наиболее актуальным результатом исследования EUPHAS была идентификация «золотого стандарта» пациентов, для лечения которых наиболее эффективна PMX-DHP в отсутствие надежного метода для определения наличия выраженной эндотоксемии: пациенты после операции на брюшной полости с септическим шоком, не реагирующим на обычные методы лечения.

Продолжающиеся и Будущие Исследования

В недавно опубликованном мета-анализе оценивалась роль очищения крови при сепсисе. Обширное исследование литературы определило 16 клинических

испытаний, включавших исследование гемофильтрации, гемоперфузии и обмена плазмы. Очистка крови оказалась в состоянии снизить смертность пациентов с сепсисом, хотя этот результат был, в основном, обусловлен результатами исследований с применением полимиксина В, подтвердив тем самым его активную роль в изменении течения септического процесса [21].

С учетом этой статистической информации, значительную роль играют наблюдения, поступающие от двух текущих клинических испытаний, так как они предназначены для демонстрации улучшения, измеряемого жестким исходом, то есть смертностью. Французское исследование ABDO-MIX и американское EUPHRATES должны добавить неоспоримые доказательства о роли PMX-DHP для вечной дискуссии между приверженцами метода и скептиками.

Иной подход был использован при организации совместного сбора данных, названного EUPHAS 2. Этот процесс сбора данных может подтвердить результаты литературы, но следует учитывать, что пациенты, включенные в этот проект — это получающие обычное лечение в повседневной клинической практике.

Библиография

1. Beutler B, Rietschel ET: Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol* 2003;3:169–176.
2. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness:

- results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004;190:527–534.
3. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al: Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial — CHESSTrial Study

- Group. *Ann Intern Med* 1994;121:1–5.
4. Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, et al: E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in Gram-negative sepsis: a randomized controlled trial — E5 Study Investigators. *JAMA* 2000;283:1723–1730.

Выводы

История клинического применения терапии PMX-DHP была отмечена усилиями исследователей, ищущих лучшие показания к проведению этого экстракорпорального лечения при лечении сепсиса. Новые перспективные технологии позволяют измерять активность эндотоксина в отношении иммунной системы, таким образом, выявляя пациентов с высоким риском эндотоксического шока даже при разных абдоминальных формах. Тем не менее, должна быть проделана большая работа, чтобы определить правильный выбор времени для вмешательства у пациентов без абдоминальной патологии и характер взаимодействия со стандартной терапией сепсиса, то есть системой контроля за очагом инфекции и назначением антибиотиков.

Активные приверженцы метода внесли весомый вклад путем распространения идеи полезности целенаправленной терапии в эпоху персонализированной терапии и генетического подхода к медицинской помощи.

Заявление о конфликте интересов

Заявления о конфликте интересов отсутствуют.

5. Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al: Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013;309: 1154–1162.
6. Thomas CJ, Gangadhar BP, Suroliya N, et al: Kinetics and mechanism of the recognition of endotoxin by polymyxin B. *J Am Chem Soc* 1998;120:12428–12434
7. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME: Polymyxins: a review of the current status including recent developments. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:870–883.
8. Fiore B, Soncini M, Vesentini S, Penati A, Visconti G, Redaelli A: Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part II: computational fluid-dynamic study. *Int J Artif Organs* 2006;29:251–260.
9. Vesentini S, Soncini M, Zaupa A, Silvestri V, Fiore GB, Redaelli A: Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. *Int J Artif Organs* 2006;29:239–250.
10. Shoji H: Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial* 2003;7:108–114.
11. Sakai Y, et al: New extracorporeal blood purification devices for critical care medicine under development. *Ther Plasmapheresis* 1993; 12:837–842.
12. Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, et al: Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Med Okayama* 2009;63:65–69.
13. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al: Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif* 2010;29:321–326.
14. Mitaka C, Tomita M: Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. *Shock* 2011;36:332–338.
15. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al: Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2003;53: 58–63.
16. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, et al: Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor 4 and β -thromboglobulin. *Inflamm Res* 1999;48:171–175
17. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, et al: Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 2001;19:361–369.
18. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, Wittebole X, De Backer D, Brett S, Marzoc D, Nakamura H, John S: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005;23:400–405.
19. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al: Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47.
20. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–2452.
21. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA: Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41:2209–2220.

Новые тенденции в применении гемоперфузии с полимиксином В: с 2006 по 2013 годы

Динна Н. Круз

Division of Nephrology-Hypertension, University of California, San Diego, Calif., USA

Ключевые слова

Полимиксин В — Эндотоксин — Сепсис

Реферат

Эндотоксин, один из главных компонентов внешней мембраны грамотрицательных бактерий, считается ключевым и ранним компонентом в патогенезе сепсиса. Полимиксин В, связанный с волокнами полистирола (PMX) является основой медицинского устройства, способного удалять циркулирующий эндотоксин путем адсорбции. На сегодняшний день наиболее полным анализом клинического опыта применения данного устройства остается мета-анализ 28 исследований с 1998 по 2006 год. Он показал, что PMX-гемоперфузия ассоциировалась с улучшением артериального давления и снижением дозы допамина, улучшение соотношения PaO_2/FiO_2 и снижение смертности. После этого мета-анализа, было проведено более 50 дополнительных исследований по

PMX. Большинство из них — наблюдения с небольшим размером выборки. Примечательно, что в новых исследованиях заметно повышение интереса к использованию PMX-терапии при интерстициальных пневмониях и идиопатическом легочном фиброзе, а также к более длительному времени процедуры и раннему началу PMX-терапии в целях дальнейшего улучшения клинических результатов. Эти наблюдения освещают важные аспекты PMX-терапии, достойные более строгого исследования в будущих работах.

Предыдущий Опыт

Эндотоксин, один из главных компонентов внешней мембраны грамотрицательных бактерий, считается ключевым и ранним компонентом в патогенезе сепсиса, приводящим к выработке цитокинов и активации комплемента и факторов свертывания. Полимиксин В, связанный с волокнами полистирола (PMX) является основой медицинского устройства, способно-

го удалять циркулирующий эндотоксин путем адсорбции, с возможностью предотвращения прогрессирования биологического каскада сепсиса. Он используется в клинической практике в Японии с 1994 года, а в последнее время и в Европе. На сегодняшний день наиболее полным анализом клинического опыта применения данного устройства остается мета-анализ 28 исследований с 1998 по 2006 год [1]. Он показал, что PMX-гемоперфузия ассоциировалась с улучшением артериального давления и снижением дозы допамина, улучшение соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и снижение смертности. Многие исследования в этот период были обсервационными, а рандомизированные исследования были ограничены размером выборки и отсутствием «маскирования». После этого мета-анализа, было проведено более 50 дополнительных исследований по PMX. Большинство из них являются обсервационными, и размер выборки, в целом, остался маленьким, в большинстве менее чем 50 пациентов (рис. 1). При наличии PMX в некоторых районах Европы, новые исследования шли из этих регионов, в том числе рандомизированное исследование и первый анализ затрат на PMX-терапию [2, 3]. В экспериментальном исследовании тяжелого сепсиса и септического шока абдоминального происхождения было рандомизировано 64 хирургических пациента, получавших либо обычную терапию, либо обычную терапию плюс две сессии PMX-гемоперфузии [2]. Это исследование показало улучшение артериального давления и снижение дозы вазопрессоров при назначении PMX. Помимо улучшения гемодинамики, PMX-тера-

пия, как оказалось, улучшила функцию органов (оценка SOFA) и уменьшила 28 дневную смертность (некорректированный HR: 0,43, 95% ДИ: 0.20-0.94; скорректированный HR: 0,36, 95% ДИ: 0.16-0.80). Ретроспективный анализ эффективности затрат также был проведен на основе данных этого исследования [3]. Этим было показано, что PMX плюс традиционная терапия (против только обычной терапии) может спасти в среднем 4,45 сниженных (6,73 несниженных) лет жизни (ЛЖ) на одного пациента, за дополнительную ожидаемую стоимость лечения 17211 Евро на одного пациента. Средняя удельная стоимость одного года жизни составила 3864 Евро со снижением, что было ниже порогов стоимости рассматриваемых как «приемлемые» по международным стандартам, то есть 60000 Евро за удельный год жизни [4-6]. Хотя этот анализ имеет свои ограничения, в нем подчеркивается необходимость взглянуть на экономическую эффективность терапии в эту эпоху дорогостоящей медико-санитарной помощи. В настоящее время ведутся два крупных рандомизированных клинических исследования PMX (clinicaltrials.gov ID NCT01222663 и NCT01046669), они также рассматриваются в других работах этого издания.

Также в «копилке» новых исследований дополнительно изучаются другие новые аспекты PMX-терапии. Заметна тенденция использования PMX при острой дыхательной недостаточности, использование более длительного времени процедуры и раннее начало PMX-терапии. В этой статье мы кратко рассмотрим выбранные исследования из каждой такой группы.

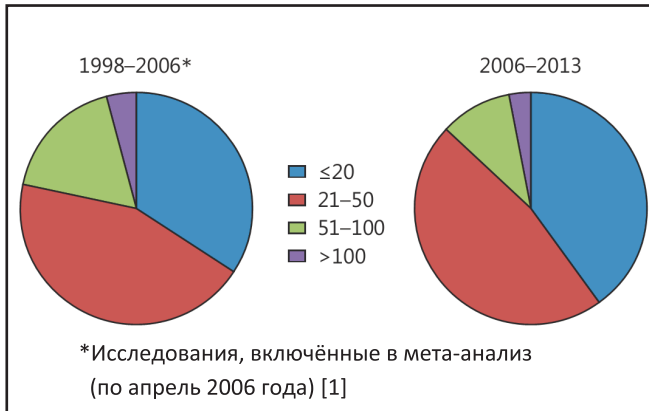


Рис. 1. Размеры выборки в исследованиях на людях, получавших гемоперфузию с РМХ с 1998 по апрель 2006 года (43 исследования) и с мая 2006 года по 2013 (52 исследования).

РМХ при Острой Дыхательной Недостаточности

В последние годы поступает все больше сообщений об использовании РМХ при состояниях сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью, включая острое повреждение легких (ОПЛ) / острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и интерстициальную пневмонию (ИП; таблица 1). Эффект РМХ-терапии на соотношение PaO_2/FiO_2 был рассмотрен в систематическом обзоре Cruz и др. [1], хотя эти данные были доступны только для небольшой части пациентов (151 пациент в 7 исследованиях). Из них три исследования специально включали септических пациентов с ОПЛ/ОРДС [7-9]. В целом, после РМХ отношение PaO_2/FiO_2 увеличилась на 32 единицы (95% ДИ: от 23 до 41 единиц; $p < 0,001$) [1].

Предположительно, первые обнадеживающие результаты у больных с ОРДС натолкнули врачей на идею попытаться применить РМХ и в других видах тяжелой острой дыхательной недостаточности, для которых не было доступно эффективной терапии. Обострение ИП является одним из таких

состояний с высокими показателями смертности [10]. Чаще всего это связано с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), но может также рассматриваться при диффузном поражении соединительной ткани лёгких, медикаментозной ИП и гиперчувствительной ИП. Обострение ИЛФ как правило приводит к диффузному повреждению альвеол и прогрессирующей дыхательной недостаточности. В настоящее время доступная терапия ограничивается эмпирическими высокими дозами кортикостероидов с или без других иммуносупрессивных препаратов. К дополнительным мерам поддержки, в том числе, относятся искусственная вентиляция легких и антибиотики широкого спектра действия, в зависимости от обстоятельств. Там было несколько случаев и серии малых тематических отчетов по улучшению оксигенации после РМХ при ИП.

К настоящему времени крупнейшая группа наблюдения представлена Abe и др. [11], включающая 160 больных с обострением ИП, в том числе 73 больных ИЛФ. Все пациенты получали высокие дозы кортикостероидов и

Таблица 1. Отобранные исследования по РМХ и острой дыхательной недостаточности

Исследование	Популяция	Размер группы, чел.	Длительность процедуры РМХ, ч	Соотношение PaO ₂ /FiO ₂	
				До РМХ	После РМХ
Nakamura [7], 2004	ОРДС	12	2	118±48	156±68 ^a
Tojimbara [31], 2004	Абдоминальная хирургия	13	2	288±111	315±104
Vincent [32], 2005	Абдоминальный сепсис	17	2	Увеличение на 29±83 от базового уровня	
Tsushima [8], 2002	ОПЛ/ОРДС	20	2	125±54	163±78 ^a
Kushi [17], 2005	ОПЛ/ОРДС	36	3	244±26,3	289±26,2
Kojika [33], 2006	Перитонит	24	2	252±99,9	281±69,8 ^a
Suyama [34], 2008	Тяжелый сепсис с ОПЛ	73	2	194±83	262±113 ^a
Tsushima [28], 2007	ОРДС	38	2	Увеличение на 27,3 ±6,9 ^a от базового уровня (147±15) у выживших и на 3,3±4,4 от базового уровня (127±31) у невыживших	
Abe [11], 2012	Интерстициальная пневмония	160	12,5±10 (более 2-х)	148,9±87,2	175,1±92,5 ^a
Tachibana [35], 2011	Идиопатический лёгочный фиброз	19	4-6	106 (87-139)	164 (95-225)
Abe [36], 2010	Идиопатический лёгочный фиброз	20	6	103,8±41	161,7±59,8 ^a

Данные о соотношении PaO₂/FiO₂ выражены как среднее ± СО, или медиана с межквартильным диапазоном в скобках.
^aСтатистически значимое отличии от «До РМХ»

процедуру с РМХ, выполняемую один раз в день в течение 2 дней. Среднее общее время гемоперфузии составило 12,5 ч, что подразумевает среднюю продолжительность 6 часов за сессию (обсуждается ниже). Статистическое и клиническое улучшение отношения PaO₂/FiO₂ (от 174±105 до 195±107 единиц, p = 0,003) наблюдалось во всей ко-

горте, без влияния на pCO₂. Подгруппа с ИЛФ также испытала значительное улучшение PaO₂/FiO₂. Выживаемость в этой когорте была 70,1 и 34,5% на 1-й и 3-й месяц, что выгодно отличаются от официальных показателей в литературе [10]. Выжившие показали значительное улучшение отношения PaO₂/FiO₂ после РМХ, а у умерших этого не

произошло. К сожалению, это исследование не включало контрольную группу для сравнения.

Хотя поступает всё больше сообщений о использовании РМХ при обострении ИЛФ (таблица 1), механизмы, посредством которых РМХ может оказывать свой предполагаемый положительный эффект остаются неясными. У многих пациентов в этих исследованиях уровни эндотоксина были либо нормальными, либо необнаружимыми, или о них просто не сообщается. Это означает, что удаление эндотоксина не играет важной роли в наблюдаемых эффектах. После РМХ было зарегистрировано снижение уровня ряда других медиаторов. Список включает в себя IL-6 [12-14], IL-10 [13, 14], IL-18 [15], TNF- α [14, 16], металлопротеиназу-9 и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 [7], ингибитор активатора плазминогена-1 [14, 16, 17], эластазу нейтрофилов [9, 18], тромбоцитарный фактор-4 [15], β -тромбоглобулин [15], растворимый P селектин [15] и эндогенные каннабиноиды [15, 19], такие как анандамид. Некоторые из этих медиаторов вызывают повреждение легких, увеличение проницаемости сосудов и ухудшают внутрилегочного шунтирование. Другим потенциальным механизмом является удаление из обращения активированных клеток, которые высвобождают эти цитокины. Abe и др.. [20] исследовали взаимодействие РМХ-DHP картриджей с активированными нейтрофилами из крови пациентов с септическим шоком, вторичным по отношению к ИП. Они наблюдали, что у этих пациентов большое количество клеток крови адсорбировалось непосредственно на РМХ волокнах, и большинство из

адсорбированных клеток активированные нейтрофилы, сильно экспрессирующие HLA-DR, CD14, CD62L и CD114, типичные рецепторы для распознавания липополисахарида. Эти данные согласуются с результатами Nishibori с соавт. [21], которые показали, что РМХ удаляет моноциты иммунореактивные к CD14 и CD68, клетки, ответственные за активацию сигнальных рецепторов TLR4 и последующее высвобождение медиаторов воспаления.

Уточнение стратегии лечения: Продолжительность Лечения

Устройство РМХ было первоначально разработано для адсорбции эндотоксина. Данные *in vitro* показали, что адсорбционное равновесие для эндотоксина достигнется на 2-3 часу [22]. Большой клинический опыт в Японии получен именно при гемоперфузии продолжительностью 2-3 часа, в общем и целом — 2 часа, и только очень редко более этого времени. Это относится к части, входящей в практику возмещения стоимости лечения — Японская Национальная Система Медицинского Страхования позволяет возмещение 2-х сессий. В последнее время некоторые авторы предположили, что продолжительность лечения РМХ дольше, чем 2 часа может принести дополнительную пользу. Mitaka с соавт. [23] провели ретроспективное сравнение 16 пациентов с септическим шоком. Пять пациентов получили 2-х часовое лечение РМХ. У других 11 лечение было продлено до появления улучшения артериального давления и/или снижения потребности в вазопрессорах, от 6 до 27 часов в целом. Дозы норадреналина, плазменной

концентрации растворимой молекулы адгезии эндотелиальных лейкоцитов 1 (ELAM-1), растворимого фактора межклеточной адгезии 1 (VCAM-1) значительно уменьшились в группе с более длинными сеансами PMX. Кроме того, изменения в соотношении $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и индексе SOFA были значительно лучше в группе с длительной PMX-процедурой, чем в группе с обычной PMX. Аналогичные наблюдения были сделаны Копо и др. [24] в небольшой группе с обострением ИП. У 5 пациентов PMX проводили в течение 2-6 ч, что рассматривалось как «короткая процедура»; у остальных 11 пациентов PMX была выполнена с «большой продолжительностью», т.е. более 6 часов. Авторы ставили целью 12 часов, когда это было возможно и, насколько это можно понять по статье, выбор времени «12 ч» был произвольным.

Отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ увеличилось сразу после PMX-DHP в обеих группах. Но в «длительной» группе, отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ продолжало улучшаться в течение следующих 7 дней, в то время как в «короткой» отношении $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ вновь сократилась через 3 дня после PMX. Авторы утверждали, что в «длительной» группе отмечена значительно более высокая 30-дневная выживаемость. Эти исследования имеют значительные ограничения, в том числе ввиду их наблюдательной природы, несоизмерных размеров выборки между группами с особенно малым размером выборки в «кратковременных» группах в обоих исследованиях, и ненадлежащего использования анализа кривой выживания для групп с малым размером выборки. В настоящее время также отсутствует

четкое биологическое обоснование того, почему более длительные процедуры должны работать лучше. Кроме того, существуют данные о снижении тромбоцитов и лейкоцитов, имеющем более выраженную тенденцию в группах с большей длительностью. Кроме того, было показано, что на PMX-картридже могут в некоторой степени адсорбироваться антибиотики [25, 26]. Предположительно, такая адсорбция может усугубляться при увеличении времени гемоперфузии, и это может повлиять на эффективность антибактериальной терапии. Важно, что оптимальная продолжительность терапии должна быть оценена как с рандомизированным контролируемым исследованием достаточной мощности, так и с позиций фундаментальной науки и при исследовании механизма(ов) действия *in vitro*.

Уточнение стратегии лечения: Время для начала PMX

Минимизация задержки в начале лечения имеет решающее значение в ведении сепсиса, и руководства по лечению сепсиса выделяют раннюю целенаправленную терапию, и определяют время назначения антибиотиков как 1 ч после постановки диагноза тяжелого сепсиса и септического шока [27]. Поэтому логично, что понятие времени до начала PMX терапии также будет рассмотрено на примере нескольких исследований.

Tsushima и соавт. [28] ретроспективно оценили эффективность лечения PMX-DHP у 38 ОРИТ пациентов с первичным диагнозом ОРДС из-за пневмонии или аспирационной пневмонии. Пациенты были разделены на выживших ($n = 21$) и умерших ($N = 17$).

Между 2 группами не было никакого существенного различия в клинических параметрах до РМХ, за исключением значительно более низкого числа тромбоцитов у умерших. Тем не менее, время от начала ОРДС до начала РМХ было значительно дольше у невыживших ($1,6 \pm 0,2$ дней у выживших против $3,7 \pm 0,7$ дней у умерших, $p = 0,007$). Аналогичные результаты были отмечены при оценке времени на ИВЛ до начала РМХ. Авторы предположили, что задержка в начале терапии оказала влияние на выживание. Сопоставимые результаты были замечены у пациентов с колоректальным сепсисом [29] и септической полиорганной недостаточностью [16].

В проспективном открытом многоцентровом исследовании, в выборке из 41 пациента РМХ лечение было начато в пределах 6 часов после диагностики септического шока («ранняя» группа), у 51 пациента лечение начато после 6 ч (медиана 27 ч; «поздняя» группа) [30]. Артериальное давление, тканевая перфузия, оценка SOFA и лёгочная оксигенация улучшились вне зависимости от сроков начала РМХ. Пациенты в «ранней» группе имели значительно меньшую продолжительность ИВЛ и, скорее всего, закончат получать вазопрессоры через 7 дней. Тем не менее, в 28-дневной смертности никаких различий не наблюдалось. Эти первоначальные наблюдения по потенциальной взаимосвязи между сроками начала РМХ-терапии и клиническими исходами поднимают

соответствующие вопросы, которые должны быть рассмотрены в адекватно спланированных и поддержанных клинических исследованиях.

Выводы

Со времени оригинального мета-анализа 2007 года, было проведено и опубликовано более 50 дополнительных исследований по РМХ, что указывает на достаточный научный интерес в этой терапии. Большинство из них являются наблюдательными, с небольшим размером выборки. Тем не менее, можно наблюдать ряд заметных тенденций. Во-первых, существует растущий интерес к использованию РМХ для улучшения оксигенации при ИП и ИЛФ, и было предположено о наличии механизмов кроме удаления эндотоксина.

Во-вторых, данные наблюдений показывают, что большая продолжительность РМХ-терапии может улучшить её результат.

В-третьих, предварительные данные свидетельствуют о лучших результатах при более раннем начале РМХ. Эти наблюдательные исследования поднимают важные вопросы, достойные более серьёзного научного исследования в будущем.

Заявление о конфликте интересов

Dinna Cruz получила поддержку для поездок для участия в научных конференциях во время и после проведения исследования EUPHAS.

Библиография

1. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al: Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. Crit Care 2007;11:R47.

2. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–2452.
3. Berto P, Ronco C, Cruz D, et al: Cost-effectiveness analysis of polymyxin-B immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. *Blood Purif* 2011;32:331–340.
4. Appleby J: Data briefing: the NICE threshold. *Health Serv J* 2007;117:21.
5. Appleby J, Devlin N, Parkin D, Buxton M, Chalkidou K: Searching for cost-effectiveness thresholds in the NHS. *Health Policy* 2009;91:239–245.
6. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M: Controllore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologiadi applicazione di un algoritmo farmaco-economico. *Pharmacoecon Ital Res Art* 2003; 5:53–67.
7. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al: Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004;22:256–260.
8. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, et al: Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory. *J Clin Apheresis* 2002;17:97–102.
9. Kushi H, Miki T, Okamoto K, et al: Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care* 2005;9:R653–R661.
10. Al-Hameed FM, Sharma S: Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117–122.
11. Abe S, Azuma A, Mukae H, et al: Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern Med* 2012;51:1487–1491.
12. Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, et al: Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher* 2002;6:234–240.
13. Ono S, Tsujinomoto H, Matsumoto A, et al: Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 2004;188:150–156.
14. Tani T, Hanasawa K, Kodama M, et al: Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients. *World J Surg* 2001;25: 660–668.
15. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, et al: Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and β -thromboglobulin. *Inflamm Res* 1999;48:171–175.
16. Ikeda T, Ikeda K, Nagura M, et al: Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial* 2004;8:293–298.
17. Kushi H, Nakahara J, Miki T, et al: Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column inhibits activation of vascular endothelial cells. *Ther Apher Dial* 2005;9:303–307.
18. Kushi H, Miki T, Nakahara J, et al: Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase. *Blood Purif* 2006;24:212–217.
19. Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, et al: Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J Anesth* 2006;20:11–16.
20. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al: Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif* 2010;29:321–326.
21. Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, et al: Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Med Okayama* 2009;63:65–69.

22. Shoji H: Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Therapeutic Apher Dial* 2003;7:108–114.
23. Mitaka C, Tsuchida N, Kawada K, et al: A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock. *Shock* 2009;32:478–483.
24. Kono M, Suda T, Enomoto N, et al: Evaluation of different perfusion durations in direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. *Blood Purif* 2011;32:75–81.
25. Shimokawa K, Takakuwa R, Taya K, et al: Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®). *Colloids Surf B Biointerfaces* 2012;90:58–61.
26. Shimokawa K, Takakuwa R, Wada Y, et al: Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®). Part 2: adsorption of two drugs to Toraymyxin PMX-20R cartridges. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;101:350–352.
27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
28. Tsushima K, Kubo K, Yoshikawa S, et al: Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome. *Ther Apher Dial* 2007;11:138–145.
29. Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, et al: Direct hemoperfusion with polymyxin-B-immobilized fiber columns improves septic hypotension and reduces inflammatory mediators in septic patients with colorectal perforation. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:303–311.
30. Takeyama N, Noguchi H, Hirakawa A, et al: Time to initiation of treatment with polymyxin B cartridge hemoperfusion in septic shock patients. *Blood Purif* 2012;33:252–256.
31. Tojimbara T, Sato S, Nakajima I, Fuchinoue S, Akiba T, Teraoka S: Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2004;8:286–292.
32. Vincent J, Laterre P, Cohen J, et al: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005;23:400–405.
33. Kojika M, Sato N, Yae-gashi Y, et al: Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther Apher Dial* 2006;10:12–18.
34. Suyama H, Kawasaki Y, Morikawa S, et al: Early induction of PMX-DHP improves oxygenation in severe sepsis patients with acute lung injury. *Hiroshima J Med Sci* 2008;57:79–84.
35. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al: Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: serum IL-7 as a prognostic marker. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:113–122.
36. Abe S, Hayashi H, Seo Y, et al: Reduction in serum high mobility group box-1 level by polymyxin B-immobilized fiber column in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation. *Blood Purif* 2011;32:310–316.

Удаление эндотоксина: начало внедрения метода в Северной Америке

^aДэбра Фостер, ^bДэвид Дж. Клейн, ^aГуальтиеро Гуаданьи,
^aПол М. Уокер

a Spectral Diagnostics Inc., b Department of Critical Care, and the Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada

Ключевые слова

EUPHRATES — Сепсис — Полимиксин В — «Слепое» исследование

Реферат

Исследование EUPHRATES* является первым исследованием сепсиса, включающем активное применение биомаркёров. Это уникальное исследование запущено по «слепому» методу, что приносит дополнительный вклад в надежность его результатов. Эта статья будет описывать ход проведения EUPHRATES с фокусом на 3-х его важных особенностях: (1) управление (и поддержка) тестирования медицинского устройства «слепым» методом; (2) влияние использования диагностического теста, при котором отобранные субъекты с септическим

шоком должны также иметь высокий уровень эндотоксина (>0,60 единиц ЕАА) и (3) управление отбора пациентов в исследовании со сложным дизайном в системе с двумя медицинскими бригадами (реаниматолог как «слепой» провайдер лечения и нефролог, как непредвзятый исполнитель вмешательства). Исследование продолжится и в настоящее время имеет отличные результаты с набором пациентов.

Введение

В медицинской литературе существует большое количество доказательств, демонстрирующих высокую степень безопасности клинического использования картриджа для гемоперфузии с полимиксином В (PMX), а также его эффективности в удалении эндотоксина и снижения смертности у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Непосредственное использование полимиксина В связано с запретом Управления по санитарному надзору

* Evaluating Use of Polymyxin B Hemo-perfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock (Оценка Использования Гемоперфузии с Полимиксином В в Рандомизированном Контролируемом Исследовании на Взрослых пациентах, получающих Лечение при Эндотоксемии и Септическом Шоке).

за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) ввиду риска нефротоксичности и нейротоксичности. Тем не менее, в двух крупнейших рандомизированных контролируемых исследованиях проводившихся за пределами Японии (Vincent и соавт. [1] и Cruz и др. [2]), никаких доказательств нефротоксичности или нейротоксичности с использованием картриджа PMX отмечено не было. Кроме того, не было никаких доказательств системной утечки полимиксина В из картриджа в исследованиях ToraymixinT на человеке и животных.

В середине 2009 года, вооружившись массивом опубликованных данных и результатов недавно завершеного исследования EUPHAS, компания Spectral Diagnostics (Канада) подала заявление и получила одобрение со стороны Центра по Контролю за Оборудованием и Радиационной Безопасностью FDA с просьбой об освобождении устройства от исследования (англ. Investigational Device Exemption, IDE) для программы EUPHRATES.

Исследование EUPHRATES – это двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование стандартной медицинской помощи, дополненной картриджем PMX по сравнению с только стандартной медицинской помощью при эндотоксемии и септическом шоке. В этом исследовании примут участие около 50 клинических исследовательских центров в США и Канаде, с ожидаемым числом включённых пациентов свыше 360 (180 в группу лечения, с учётом 15% убыли). Диагноз септического шока у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) будет устанавливаться при

условии наличия известной или подозреваемой инфекции и гипотонии, требующей поддержки вазопрессорами в качестве основного критерия. Если пациент отвечает всем критериям включения, основанным на клинических показателях, то у него (или суррогатного пациента) будет взята проба крови для определения присутствия повышенного уровня эндотоксина ($> 0,60$ единиц ЕАА) с помощью анализа на активность эндотоксина (англ. Endotoxin Activity Assay, EAATM).

Если ЕАА повышен ($>0,60$ единиц ЕАА) у пациента или его суррогата, то он будет подходить для включения в возможное лечение с PMX. Для условий рандомизации должны по-прежнему полностью удовлетворяться критерии включения/исключения, как это определено совместно с Клиническим Координационным Центром. Рандомизированные пациенты получают либо стандартное лечение при септическом шоке в соответствии с принципами Кампании за Выживание при Сепсисе [6] или стандартное медицинское обслуживание плюс картридж PMX (применяется дважды по 1,5-2 ч на картридж, с интервалом ок. 24 ч между процедурами). Состояние всех пациентов, наблюдаемых клиницистами с использованием стандартных процедур, оценивается включая измерение ЕАА, выполняемое четыре раза в течение первых 72 часов. После 72 часов субъекты будут иметь детальное обследование на 7 день, а затем будет даваться клиническая оценка эффективности и безопасности с недельными интервалами в течение 28 дней, пока пациент находится в больнице.

Для всех субъектов будет выполнено последующее посещение или телефон-

ный звонок, чтобы определить их статус (смертность) примерно через 3 месяца (т.е. на 90-й день), через 6 месяцев и 12 месяцев после рандомизирования пациента.

Если ЕАА не является высокой, то по протоколу допускается второй анализ. Если анализ снова имеет низкое значение, то данные о таких пациентах собирают в минимальном объеме, включая 28-дневную смертность.

Это исследование, в отличие от всех исследований картриджа РМХ, имеет уникальные особенности. Во-первых, FDA настоятельно рекомендовало дизайн исследования включающий в себя двойной слепой метод, во-вторых, обязательно требуются результаты теста ЕАА и, в-третьих, оценка размера выборки составляет 360 субъектов, тем самым делая EUPHRATES крупнейшим рандомизированным исследованием когда-либо проводившимся с применением картриджа РМХ.

«Слепой» метод в испытании медицинского устройства

Для «ослепления» элемента исследования, врачи задействованных ОИТ, медицинские работники, участвующие в записи «слепых» данных, и те, кто участвует в анализе данных (за исключением независимого статистика), «ослеплены» в отношении распределения методов лечения. Во многих североамериканских больницах острый диализ и другие формы заместительной почечной терапии находятся в ведении нефрологов. Это позволяет создать дизайн исследования, включающий в себя две медицинские бригады: нефрологов, которые «открыты» для выполнения вмешательств при исследовании,

и врачи-интенсивисты, которые ведут пациентов и от которых скрыто распределение исследуемого метода лечения. В частности, сотрудник-нефролог, медсестра ОИТ и фармацевт будут знать о распределении лечения, записях о распределении и обработке этих записей (время использования устройства), вводят сопутствующий антикоагулянт (например, гепарин), но собираемые данные по исследованию хранятся «замаскированными» для остального персонала, вовлеченного в исследование.

Нефрологический персонал обучен использовать картридж РМХ у тех пациентов, кто рандомизирован в группу с применением картриджа РМХ и поддерживать сокрытие субъектов, рандомизированных для стандартной медицинской помощи, что достигается имитацией перфузии. Исследовательская группа (главный исследователь и другой персонал ОИТ, участвующие в лечении пациента) и сам пациент (и/или суррогатные субъекты) все остаются в неведении относительно того, в какую группу они включены. Полученные результаты ЕАА известны лечащему врачу, но все последующие результаты ЕАА скрыты.

Ложная перфузия выполняется следующим образом: фактически, вместо картриджа устанавливается трубка-имитатор той же размерности и примерно того же веса, что и картридж РМХ, и всё упаковано в герметичную внешнюю коробку, идентичную той, что используется для картриджа РМХ. Центральный венозный диализный катетер не установлен и гемоперфузия не происходит. Вместо этого, каждый член «открытой» медицинской бригады выполняет установку фиктивно, имитируя все этапы

настоящей процедуры, за исключением того, что диализный катетер обрезан, прикреплен к коже в области типичного бедренного доступа и прикрыт непрозрачной салфеткой применяемой как если бы катетер был установлен в вену. Порты доступа перекрыты. Во время 2-х часового периода мнимой перфузии насос крови и присоединенные к нему магистральи находятся у постели пациента. Машина включена, и, если это возможно, работает в режиме рециркуляции, где линия возврата подключена к линии забора и объект находится вне контура. Это выполняется у постели больного при закрытых занавесках и персонал проинструктирован, чтобы минимизировать видимость трубок таким образом, чтобы не раскрывать распределение групп.

Использование диагностического теста

Исследование EUPHRATES является первым интервенционным исследованием при сепсисе, требующим наличия порогового уровня конкретного биомаркера для рандомизации назначения возможной терапии. Кроме того, измеряемый агент, эндотоксин, является наиболее хорошо изученным и мощным медиатором патологического процесса и лечение конкретно направлено на его прямое удаление. Эта прямая связь между диагностической и терапевтической сторонами лечения или так называемая «Тераностика», суть подход с целью развеять некоторые наиболее существенные критические замечания к прошлым отрицательным результатам исследования сепсиса, которые полагались на традиционные клинические критерии на основе различий в критериях SIRS и консенсус-

ных определениях сепсиса ACCP/SCCM. EUPHRATES уникален в этом подходе и предварительные данные подтверждают, что примерно у 50% отобранных пациентов EAA < 0,6. В этой группе смертность примерно на 25% ниже, чем приближительная композитная смертность 33% в рандомизированной группе.

Эта «персонализированная медицина» является новым подходом в ОИТ, но, по сути, уже революционизировала другие области медицины, включая онкологию и кардиологию. Ингибиторы тирозинкиназы для пациентов с определенными мутациями при раке легких, почечно-клеточном раке и некоторых гематологических злокачественных новообразованиях резко изменили смертность в этих группах заболеваний. В настоящее время регулярно используются пациент-специфические профили метаболизма препарата, чтобы выбрать персонализированные схемы антикоагуляции при остром коронарном синдроме. Для отделений интенсивной терапии Международная Федерация Сепсиса издала декларацию, призывающую «трансформировать диагноз сепсиса из физиологического синдрома в одно или более биохимических нарушений». С практической и статистической точки зрения этот индивидуальный подход должен иметь преимущество, позволяющее достичь большей эффективности лечения в небольших выборках пациентов, скорее всего, получающих выигрыш от терапии. В исследовании EUPHRATES, было подсчитано, что нынешний размер выборки в 360 пациентов, был бы эквивалентен аналогичному исследованию с 1200 пациентами, если бы для насыщения исследуемой

популяции не были бы использованы биомаркеры.

Управление Выборкой

Цели и сроки выборки в первоначальной заявке на IDE были основаны на плане, в который должны были быть включены 20 американских клиник – мест проведения исследования.

Ожидалось, что в исследование будет зачисляться 1 пациент в месяц, что, в общей сложности, даёт около 18 человек в течение 18 месяцев на клинику. Для исследований, направленных на аналогичную популяцию, был предсказан коэффициент охвата 5-10 пациентов на клинику. Это значительно ниже прогнозируемого уровня исследования EUPHRATES, составляющего 18 человек на место для 20 клиник. Например, в исследовании PROWESS [3], спонсированное Eli Lilly, поступили 1690 пациентов в 164 клиниках (в среднем по 10 субъектов на место), а исследование ADDRESS [4], также спонсированное Eli Lilly, включало 516 мест, откуда поступили 2640 пациентов (5 человек на место). В исследовании, спонсируемом Eisai [5] планировалось 2000 пациентов в примерно 159 клиниках (13 человек на место).

Тем не менее, количество клиник, участвующих в EUPHRATES первоначально было ограничено 15-ю по требованию FDA во время их рассмотрения IDE. Они были обеспокоены тем, что включение слишком многих клиник может привести к систематической ошибке, которая затруднит объединение всех данных в конце исследования. Уменьшенное количество мест, санкционированное FDA, и небольшое увеличение размера выборки потребовало увеличе-

ния уровня охвата до 24 человек на место. Для соблюдения хронометража выборки в 28 месяцев, необходимого для EUPHRATES, в 15 клиниках придётся зарегистрировать не менее 0,86 человека в месяц на каждое место.

Начало отбора пациентов для исследования было медленным. К концу 2012 года было только набрано только 78 человек. В 2013 году был реализован более активный план набора, который состоял из следующих элементов:

(1) FDA пошло на встречу, чтобы разрешить до 60 рекрутинговых клиник в США и Канаде.

(2) Признание того, что все стороны, заинтересованные в наборе пациентов для исследования, включая спонсоров, контрактную исследовательскую организацию и клиники, являются равноправными партнерами.

(3) Была реализована строгая процедура отбора мест для исследования, что включало как минимум: (I) способность к подбору пациентов (количество мест ОИТ, соответствующие демографические данные, показатели охвата в предыдущих исследованиях сепсиса); (II) наличие нефролога суб-исследователя с доступом к устройствам для гемоперфузии; (III) возможность контроля все 24 часа, и (IV) опыт работы в клинических исследованиях сепсиса в ОИТ (создана соответствующая инфраструктура).

(4) Создание сетевого журнала для предварительных данных, охватывающего субъектов, имеющих потенциал для включения в исследование и причины исключения, в том числе в связи с EAA < 0,60 единиц.

(5) Условие найма на полный рабочий день специалистов по отбору и

формирование комитета по отбору пациентов.

В обязанности специалистов по отбору входит посещение каждого места, где проводится исследование в течение первых 2-3 недель для обеспечения процесса скрининга на месте и, в случае необходимости, выполнить пробный набор так, чтобы место было готово к первому пациенту. Кроме того, специалист по отбору посещает все места на основе ротации для обзора методов скрининга и предоставления, по мере необходимости, средств, выявления недостатков и/или обмена передовым опытом между клиниками для повышения уровня повторного отбора. Комитет по отбору пациентов собирается на ежемесячной основе.

Метрики изучаются, принимая во внимание скорость набора от-места-к-месту (субъектов на место в месяц) и общую скорость набора на исследование. От специалистов по отбору даётся

предварительная оценка активности места и доклад о посещении места. Кроме того, комитет отвечает за содействие положительному командному духу в исследовательских центрах программы EUPHRATES, оценивая ежемесячный набор пациентов, и изменения статуса исследования сообщаются (по электронной почте) всем исследовательским клиникам, выдаются ежеквартальные бюллетени и планируются встречи исследователей. Результат этих стратегий набора представлен на рисунке 1.

Скорость набора за год исследования выросла в два раза в 2013 году по сравнению с 2011 годом. В 2011 году этот показатель составлял 0,17 человека на место в год; в 2012 году этот показатель был 0,20, а в 2013 году исследование EUPHRATES получило уже 0,35 пациента на место в год! При таких темпах, планируемый среднесрочный промежуточный анализ будет проведён в начале 2014 года.

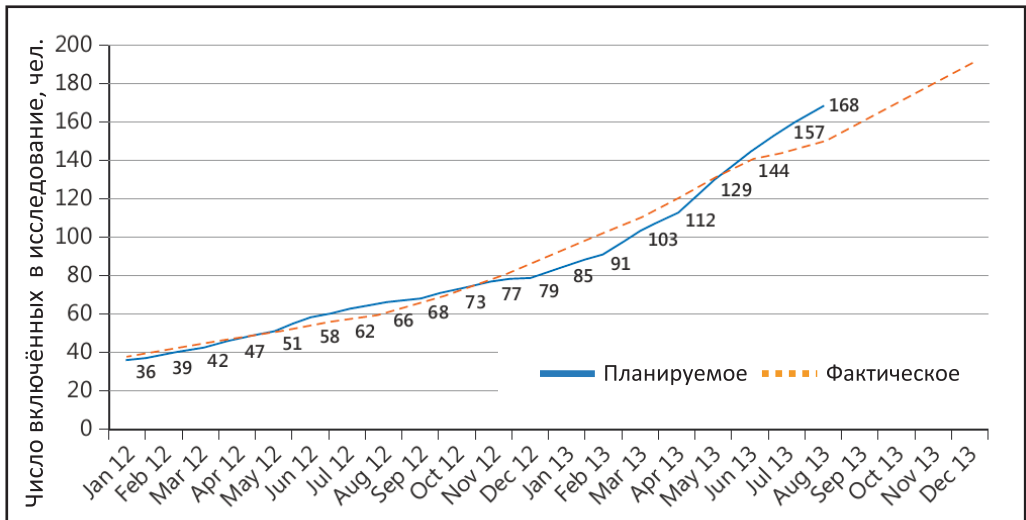


Рис. 1 Кривая набора в исследование EUPHRATES, планируемая и фактическая: с января 2012 года по декабрь 2013 года.

Выводы

Исследование EUPHRATES вобрало в себя ряд уникальных особенностей по сравнению с предыдущими исследованиями сепсиса. Включение клиник было ограничено в количестве и местонахождением (Северная Америка). В дополнение к клиническим критериям отбора, для рандомизации требуется биомаркер.

EUPHRATES устанавливает новый, очень высокий уровень для испытания устройств с добавлением слепого метода, с учётом его влияния на увеличение внутренней достоверности результатов исследования. Индивидуализированные стратегии рекрутинга для каждого места исследования и использование специалиста по отбору

пациентов с течением времени привело к увеличению скорости набора.

При использовании в практике оценки сочетания клинических данных и биомаркера позволит выявить пациентов наиболее пригодных чтобы извлечь выгоду из этого вида лечения, и это значительный шаг вперед в лечении пациентов с сепсисом.

Заявление о конфликте интересов

Доктор Уокер является генеральным директором Spectral Diagnostics, Inc., Торонто, Канада (SDI) ; Доктор Гуаданьи и Дебра Фостер являются вице-президентами SDI. Доктор Клейн является платным консультантом SDI, а также сотрудником — Врачом ОИТ, госпиталя St.Michaels.

Библиография

1. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005;23:400–405.
2. Antonelli M, Fumagalli R, Cruz DN, et al: PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib Nephrol* 2010;167:83–90.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
4. Laterre PF, Abraham E, Janes JM, et al: ADDRESS trial (Administration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. *Crit Care Med* 2007; 35: 1457–1463.
5. Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al: Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013; 20; 309:1154–1162.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.

Будущие возможности для надёжного исследования сепсиса с экономической точки зрения

Эдуардо Ромай^a, Рикард Феррер^{a,b}

^aIntensive Care Department, Mutua Terrassa University Hospital, and ^bCIBER Enfermedades Respiratorias, Terrassa, Spain

Ключевые слова

Эффективность — Действенность — Гемоперфузия с полимиксином В — Терапевтика

Реферат

Неуклонное увеличение расходов на здравоохранение и глобальный экономический кризис требуют от нас переосмысления путей исследования. Неоднородность пациентов является основной проблемой в разработке и координации высококачественных исследований сепсиса. Исследования новых методов лечения и устройств, таких как гемоперфузия с полимиксином В, должны быть оптимизированы не только для потенциальной выгоды в конкретной популяции пациентов (т.е. эффективности), но и для их последующей реализации в реальных ситуациях (то есть действенности) и для экономических затрат (т.е. экономической эффективности). В связи с этим, терапевтика и новые статистические инструменты могли бы помочь

нам получить полезную информацию на основе реальных наблюдений. В этом обзоре мы рассмотрим основные компоненты, необходимые для надёжного исследования гемоперфузии с полимиксином В.

Введение

Рост стоимости здравоохранения в современных обществах, вследствие старения населения и технического прогресса, требуют от нас переосмысления путей проводимых исследований с учётом приоритета производительности и эффективности. Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) по-прежнему лучший способ для создания надёжного, качественного знания. Тем не менее, РКИ должны быть оптимизированы не только для потенциальной выгоды в конкретной популяции пациентов (т.е. эффективности), но и для их последующей реализации в реальных ситуациях (то есть действенности), сохраняя при этом связанные с ними экономические издержки на как

можно более низком уровне (т.е. экономической эффективности).

Сепсис является ведущей причиной внутригоспитальной смертности. На тяжелый сепсис приходится пятая часть всех госпитализаций в отделения интенсивной терапии (ОИТ) и он является основной причиной смерти в некардиологической ИТ [1]. Кроме того, на лечение сепсиса приходится до 40% от общего объема расходов ОИТ. Общая стоимость лечения сепсиса в 2000 году оценивалась в 7,6 млрд. долларов США в ЕС и 16,7 млрд. долларов в США [2].

Неоднородность септических пациентов является основной проблемой в разработке и координации высококачественных исследований. Проведение РКИ при сепсисе затруднено из-за этических ограничений и трудностей в области применения строгих критериев отбора пациентов на лечение, в стандартизации лечения и в анализе сложных результатов. Учитывая эти трудности, соответствующим образом скорректированные наблюдательные исследования могут быть действенным, экономически эффективным дополнением к РКИ.

Доказательная Медицина

Доказательная медицина (ДМ) происходит от клинической эпидемиологии и Guyatt впервые использовал этот термин и понятие в 1991 году [3]. С тех пор ДМ изменила подход к повседневной клинической практике и то, каким образом новые стратегии планируются и внедряются в основные принципы общественного здравоохранения.

ДМ может быть определена как интеграция клинической экспертизы и

предпочтений пациентов с наилучшими имеющимися фактическими данными системных исследований для достижения наилучшего управления лечением [4]. Данные системных исследований оцениваются на основе дизайна исследования, с использованием внутренней достоверности в качестве критерия для иерархического ранжирования [5].

В этой иерархии РКИ, теоретически, наименее необъективный источник доказательств и считается самым мощным способом для получения новых доказательств или оценки эффективности новых или признанных методов лечения. РКИ, особенно крупные глобальные исследования, преобразовали медицинскую практику. Тем не менее, такой подход к исследованиям также имеет недостатки, такие как сложность проектирования и организации испытаний, стоимость их проведения, время, необходимое для набора участников исследования, недостаточная представительность как участников исследования, так и задействованных центров [6].

Ошибочное мнение, что только РКИ производят действительно веские доказательства и что все наблюдательные исследования ненадежны, подрывает многие полезные клинические практики, ценные исследования, и даже систему образования медицинских работников [5]. Любое исследование, будь оно рандомизированное или observational, может иметь недостатки в конструкции или анализе.

Информация, полученная от одного РКИ при сепсисе, вероятно, недостаточна, чтобы перевести определенный вид лечения из эксперимента в клиническую практику. В процессе

получения фактических данных важно объединить информацию из исследований эффективности с дополнительной информацией из других источников:

(1) механистические исследования, демонстрирующие способ действия и биологическую правдоподобность лечения; (2) дополнительные РКИ с лучшим

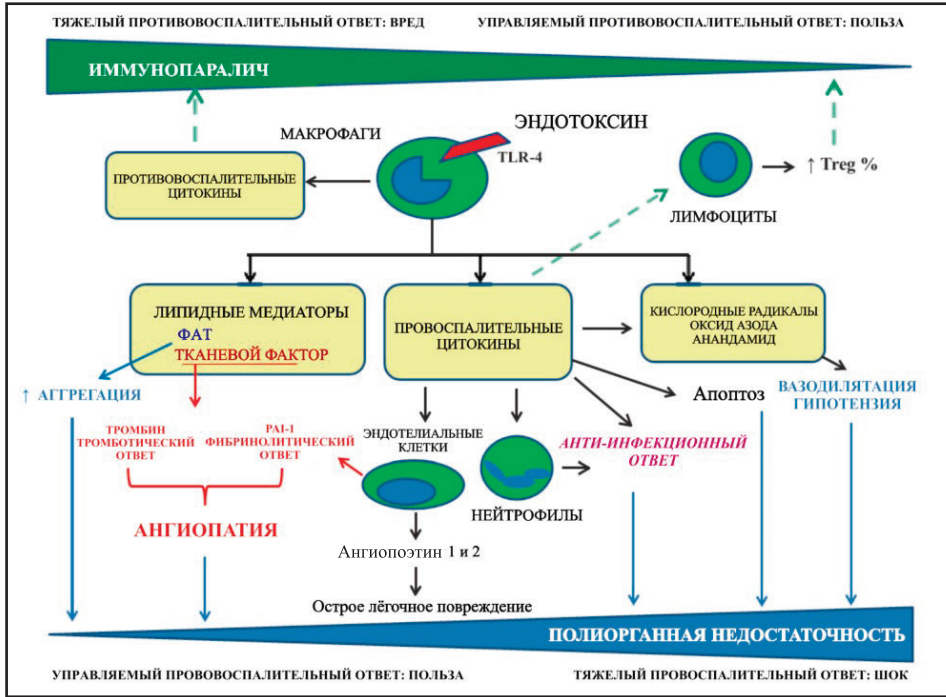


Рисунок 1. Провоспалительный и противовоспалительный ответы на эндотоксин — иммунологические механизмы.

отбором популяции стратегия биомаркеров (тераностика) может помочь ограничить стоимость исследований эффективности; (3) наблюдательные исследования в реальных условиях для оценки действенности, и (4) исследования экономической эффективности.

Надёжное Исследование Применительно к Гемоперфузии с Полимиксином В

Биологическая достоверность

Модели на животных показали, что введение эндотоксина вызывает

синдром воспалительного ответа, что может привести к полиорганной недостаточности. Эндотоксин классически считается одним из основных триггеров септического шока [7]. Антиэндотоксиновые эффекты полимиксина В были впервые сообщены Neter и соавт. [8] в 1958 году; Однако токсичность и ограничения в применении исключают его использование. Наконец, в 1987 году Cohen и соавт. [9] продемонстрировали эффективность полимиксина В для адсорбции при плазмаферезе у крыс. С тех пор иммунологические ме-

ханизмы адсорбции эндотоксина полимиксином В были изучены во многих исследованиях (рис. 1) [10].

Эффективность

В 2009 году Стуз и др. [11] опубликовали результаты исследования раннего использования гемоперфузии с полимиксином В при абдоминальном септическом шоке (EUPHAS), рандомизированном контролируемом исследовании, которое включало 64 пациента с септическим шоком интраабдоминального происхождения, вероятно, вследствие грамотрицательной инфекции или смешанных патогенов, с чем, по-видимому, был связан высокий уровень эндотоксина. В этом исследовании добавление гемоперфузии с полимиксином В к обычной терапии улучшило гемодинамику, снизило дисфункцию органов и 28-дневную смертность у пациентов с тяжелым сепсисом и/или септическим шоком. Жесткие критерии включения этого РКИ способствовали замедлению набора пациентов и, в результате, обусловили скромный размер выборки.

Продолжающееся исследование EUPHRATES* [12] основано на принципе Тераностики, включающем в себя диагностический тест на активность эндотоксина для определения пациентов наиболее подходящих, чтобы получить максимальный эффект от гемоперфузии с полимиксином В.

EUPHRATES решает многие методологические вопросы, которые оказались проблематичными для предыдущих ис-

следований, включая измерение уровня эндотоксина в крови. Это исследование представляет собой значительную возможность для проверки клинической эффективности удаления эндотоксина при критическом состоянии у больных сепсисом с помощью сфокусированного подхода Тераностики, который включает решающую стадию отбора пациентов, при лечении которых может быть достигнут наилучший результат.

Действенность

Одним из доступных способов доказать действенность метода являются группирующие исследования в мета-анализах или в систематических обзорах. В 2007 году систематический обзор, проведённый на основе 28 опубликованных исследований, включавших более 1400 пациентов получавших лечение в семи странах, предположил наличие нескольких полезных преимуществ гемоперфузии с полимиксином В по сравнению с обычной терапией сепсиса и септического шока [13].

Гемоперфузия с полимиксином В повышала артериальное давление, сокращала использование вазоактивных препаратов и снижала уровень эндотоксина. Кроме того, гемоперфузия с полимиксином В ассоциировалась со значительно более низким риском смертности.

Наблюдательные исследования являются доступными и играют важную роль в процессе генерации знаний. Однако эти исследования могут быть подвержены разного рода искажениям. Случайная погрешность может быть существенно снижена за счет привлечения значительно большего количества людей с определенным исходом

* Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock / Оценка Использования Гемоперфузии с Полимиксином В в Рандомизированном Контролируемом Исследовании на Взрослых пациентах, получающих Лечение при Эндотоксемии и Септическом шоке

заболевания, тем самым предоставляя полезные доказательства каких-либо крупных эффектов лечения или относительно необычных результатов (например, редких, но серьезных побочных эффектов) [14].

Такой статистический метод, как мера склонности, также может помочь уменьшить предвзятость в анализе эффективности в наблюдательных исследованиях. Полезность оценки меры склонности в наблюдательном исследовании сепсиса была продемонстрирована в работе Исследовательской Группы Edusepsis, рассмотревшей влияние на госпитальную летальность тяжелого сепсиса лечения, включенного в руководство Кампании за Выживание при Сепсисе в проспективном многоцентровом обсервационном исследовании. Эффективность каждого случая лечения сепсиса оценивалась по баллам склонности с использованием логистической регрессии, в том числе, включая в качестве независимых переменных все клинические переменные, терапевтические цели и три оставшиеся процедуры. Основной находкой исследования, стала связь раннего назначения антибиотиков широкого спектра действия с лучшей выживаемостью, что подчеркивает необходимость разработки стратегий, сокращающих время начала лечения антибиотиками во всех больницах [15].

С целью оценки терапии гемоперфузией с полимиксином В, проводится наблюдательное международное исследование EUPHAS II [16]. Это исследование могло бы представить обновленную информацию об оптимальном времени начала для лечения, эффективность для различных клинических состояний,

влияние различных комбинаций лечения, и других важных вопросах.

Экономическая Эффективность

На основе опубликованных данных EUPHAS Берто и др. опубликовали пока единственное исследование экономической эффективности гемоперфузии с полимиксином В [17]. Прямые медицинские затраты, проанализированные в исследовании, включают общее число койко-дней, дней в ОИТ, дней лечения катехоламинам, дней на заместительной почечной терапии, дней на механической лёгочной вентиляции, а также использование устройства с полимиксином В. Госпитальная летальность от всех причин была экстраполирована на выживание через ожидаемые годы жизни пациента или исследуемой группе. Ожидаемая продолжительность жизни одного пациента в каждой группе лечения была рассчитана как сочетание продолжительности жизни по таблицам смертности Итальянского Национального Института Статистики и внутрибольничной смертности выявленной в исследовании EUPHAS. Хотя авторы и ограничивают свои выводы контекстом итальянской системы здравоохранения, они приходят к выводу, что гемоперфузия с полимиксином В является экономически эффективным вмешательством для лечения сепсиса абдоминальной этиологии.

Выводы

Получение убедительных доказательств лечения тяжелого сепсиса по доступной цене является серьёзной задачей. Эти свидетельства должны включать информацию о биологической достоверности, эффективности, действенности и экономической эф-

фективности Терапии, что может помочь лучшему подбору пациентов для дорогостоящих испытаний эффективности, а также использование оценки меры склонности и других статистических корректировок может также помочь в получении достоверной

информации из данных наблюдений в реальных условиях.

Заявление о конфликте интересов

Д-р Р.Феррер является членом консультативного совета и получил оплату от Grupo Ferrer.

Библиография

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–1310.
2. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M, et al: An international survey: public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:167–170.
3. Haynes RB: What kind of evidence is it that evidence-based medicine advocates want health care providers and consumers to pay attention to? *BMC Health Serv Res* 2002;2:3.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312: 71–72.
5. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887–1892.
6. Lauer MS, D'Agostino RB: The Randomized Registry Trial — the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013; 369:1579–1581.
7. Cinel I, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37:291–304.
8. Neter E, Gorzynski EA, Westphal O, Luderitz O: The effects of antibiotics on enterobacterial lipopolysaccharides (endotoxins), hemagglutination and hemolysis. *J Immunol* 1958;80:66–72.
9. Cohen J, Aslam M, Pusey CD, Ryan CJ: Protection from endotoxemia: a rat model of plasmapheresis and specific adsorption with polymyxin B. *J Infect Dis* 1987;155:690–695.
10. Bello G, Di Muzio F, Antonelli M: Endotoxin filtration in Gram-negative sepsis. *Clin Pulm Med* 2013;20:137–143.
11. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–2452.
12. ClinicalTrials.gov: Safety and efficacy of polymyxin B hemoperfusion (PMX) for septic shock (EUPHRATES). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01046669> (accessed September 23, 2013).
13. Cruz DN, Perazella MA, Bel-lomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al: Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47.
14. MacMahon S, Collins R: Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity. II. Observational studies. *Lancet* 2001;357:455–462.
15. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Resp Crit Care* 2009;180:861–866.
16. EUPHAS 2. <http://www.euphas2.eu> (accessed September 23, 2013).
17. Berto P, Ronco C, Cruz D, Melotti RM, Antonelli M: Cost-effectiveness analysis of polymyxin-B immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. *Blood Purif* 2011;32:331–340.
18. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A: Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 507539.

Гемоперфузия с полимиксином В в клинической практике: материалы из несвязанного совместного реестра

Раннее Применение Гемоперфузии с Полимиксином В
при Абдоминальном Сепсисе 2 Групповое Исследование (EUPHAS2**)

* The Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in the Abdominal Sepsis 2

Ключевые слова

Полимиксин В — Toraymixin — исследование EUPHAS2

Реферат

После публикации EUPHAS, в Италии значительно увеличилось клиническое применение гемоперфузии с полимиксином В (Toraymixin). Тем не менее, не было проведено структурированного сбора данных для выделения особенностей пациентов, получивших лечение. Таким образом, для того, чтобы лучше определить структуру предполагаемого сбора данных названного EUPHAS2, среди пользователей была проведена работа по ознакомлению с совместным реестром клинических данных. Не были введены ни критерии включения, ни терапевтические ограничения, что подчеркнуло приверженность клиническим доказательствам, предоставленным в предыдущих рандомизированных контролируемых испытаниях, также не включены необычные или

пограничные практики в отборе пациентов для лечения картриджами на основе полимиксина В (PMX-DHP). Эта первая ретроспективная фаза сбора данных включила пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, получавших Toraymixin в течение последних 3 лет, до июля 2013 года. В исследовании EUPHAS2 приняли участие тридцать одна больница, данных собраны о 306 больных. Включенные в исследование пациенты были сгруппированы в соответствии с основным источником сепсиса: абдоминальный (41,8%) и не-абдоминальный (58,2%). Пациенты с абдоминальным сепсисом имели характеристики хорошо соответствующие выбранным для рандомизированного контролируемого исследования EUPHAS с точки зрения времени времени включения, тяжести заболевания, 28-дневной смертности и госпитальной летальности. Их 28-дневная смертность составила 35% при значительном сокращении динамического индекса органной не-

достаточности (SOFA) после 72 часов лечения ($p < 0,001$). Пациенты с не-абдоминальным сепсисом были неоднородными и лишь немногие из них были протестированы на активность эндотоксина, что не позволило надежно оценить реальную эффективность лечения и контроля дисфункции органов. Их 28-дневная смертность составила 49% и SOFA существенно не изменилась до и после лечения. В заключение, клинический опыт подтверждает результаты оригинального рандомизированного исследования EUPHAS с точки зрения исхода для пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом. Прежде чем рекомендовать лечение с колонками Toraymixin, как эффективную терапию, необходимы специальные исследования, ориентированные на популяции пациентов с граммотрицательной инфекцией не-абдоминального происхождения.

Введение

В научной литературе содержится более ста исследований использования и преимуществ экстракорпорального удаления эндотоксина на основе картриджей с полимиксином В (PMX-DHP; Toraymixin). Большинство из этих исследований были проведены исключительно в Японии.

Исследование EUPHAS [1], включившее десять отделений интенсивной терапии в Италии, было первым рандомизированным исследованием, призванным обеспечить убедительные доказательства преимуществ удаления эндотоксина методом PMX-DHP. В этом исследовании пациенты, у которых развился септический шок после

экстренного хирургического вмешательства по поводу внутрибрюшной инфекции, были рандомизированы для получения терапии с двумя сеансами экстракорпоральных процедур с PMX или же обычной терапии. В группе с PMX наблюдалось меньше дисфункции органов и снижение 28-дневной смертности, несмотря на преждевременное прекращение исследования в результате выявленного сильного клинического преимущества этого метода. Вследствие раннего прерывания исследования, были подвергнуты критике высокая ориентированность популяции пациентов и недостаточность размера выборки для оценки смертности [2].

EUPHAS определялось хорошо описанной популяцией пациентов, которую можно эффективно лечить методом PMX-DHP, но из Японии поступает много предложений по лечению не-абдоминальных пациентов, несмотря на отсутствие серьезных клинических данных [3, 4].

Тем не менее, в течение 5 лет после EUPHAS не было никакого формального сбора данных о клиническом опыте. В целях возмещения отсутствия клинической информации и был спроектирован и реализован проект EUPHAS2 (см. в Приложении список участников EUPHAS2). EUPHAS2 является состоящим из двух этапов сбором данных о всех пациентах, получавших Toraymixin, посредством Интернета. Во-первых, это ретроспективная фаза, предназначенная для проверки предыдущих результатов и характеризующая фактическое клиническое применение этой терапии. Этот этап будет полезен для второй, перспективной фазы, на-

правленной на оценку соответствующих данных, которые будут собраны, и для установки правильного времени сбора данных.

Реестр мог успешно выделить адекватность клинических данных, предоставленных для рандомизированных контролируемых испытаний, а также необычные или пограничные практики в отборе пациентов для PMX-DHP. В этой статье мы представим анализ первой, ретроспективной, фазы.

Материалы и методы

Колонка Toraymuhin представляет из себя устройство для гемоперфузии, содержащее полимиксин В, антибиотик с высоким сродством к эндотоксину, связанный и иммобилизованный на полистирольных волокнах. Это устройство может эффективно связывать эндотоксин и удалять его из пациентов.

Пациенты из 31 больницы с диагностированным тяжелым сепсисом и септическим шоком абдоминальной этиологии или иного происхождения, но с выявленным высоким уровнем активности эндотоксина (ЕАА>0.6) [5, 6], измеряемым методом хемилюминесценции в цельной крови, сопровождаемым тяжелым сепсисом или септическим шоком, получали до двух гемоперфузий PMX-DHP (второй цикл применялся через 24 ч после первого при ЕАА>0,6).

Все пациенты были предназначены для ведения с применением стандартных протоколов интенсивной терапии, принятых в текущих рекомендациях. Диагноз тяжелого сепсиса и септического шока был сделан в соответствии с определениями Компании за Выжи-

вание при Сепсисе [7]. Все участвующие центры получили одобрение их этических комитетов на сбор клинических данных.

Собранные данные включали выживаемость, продолжительность пребывания на лечении и сопутствующие методы лечения (прессорные амины, вентилляцию, непрерывную заместительную почечную терапию), статус гемодинамики и органной дисфункции на протяжении 72 ч лечения. Оценки тяжести состояния отслеживались при поступлении, диагностике тяжелого сепсиса/септического шока и включении в исследование. Не было введено никаких ограничений для критериев включения, независимо от источника инфекции или времени регистрации. Статистический анализ ретроспективного этапа проекта включал: Т-критерий Стьюдента или дисперсионного анализа, и Критерий Уилкоксона для связанных выборок, в случае необходимости, с рассматриваемой статистической значимостью $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение или медианы и диапазона, в случае необходимости.

Результаты

Сбор ретроспективных данных проводился в 31 больнице (24 в Италии, 7 в Индии), были сделаны записи данных 306 пациентов, получавших Toraymuhin. Основными обнаруженными источниками инфекции были брюшная полость (128 больных, 41,8%), легкие (57 пациентов, 18,6 %), другие (такие как мочевые пути; 68 пациентов, 22%), кардиохирургия (23 пациентов, 7,5%) и неидентифицированный (30

пациентов, 9,8%). Вся популяция была разделена на две группы: абдоминальную и не-абдоминальную (таблица 1).

Таблица 1. Демографические и базовые характеристики абдоминальных и не-абдоминальных септических пациентов.

	Абдоминальные	Не-абдоминальные	Р
Пациенты, чел.	128	178	
Возраст, лет	63,6±14,3	57,5±15,6	<0,001
Мужчин/Женщин	81/47	119/178	NS
Входная оценка SAPS II	49,4±20,6	49,5±18,4	NS
Входная оценка APACHE II	21,3±7,2	22,1±7,2	NS
Входная оценка SOFA	11,3±3,1	10,7±3,4	NS
Оценка SOFA терапии PMX	11,9±4,2	12,9±4,7	NS

Характеристики абдоминальных пациентов

Септический шок был наиболее распространенным диагнозом клинического состояния (110/128 пациентов). Хотя динамическая оценка органной недостаточности (SOFA) несколько увеличилась,

не наблюдалось значительной разницы в тяжести на момент диагностики и вовремя лечения. Время от постановки диагноза тяжелого сепсиса/септического шока до включения в выборку было 24 ч у 103 пациентов, 48 ч у 13 пациентов и более 48 ч у 13 пациентов. SOFA значительно снизилась через 72 ч после применения колонки Toraymixin, с 11,9±4,2 до 9,2±5,4 ($p<0,001$). Анализ выживаемости показал 28-дневную смертность на уровне 35%, а госпитальную смертность на 44%.

Характеристики не-абдоминальных пациентов

Наиболее распространенным описанным клиническим состоянием был септический шок (119/178 пациентов). SOFA была значительно ниже при поступлении, чем при включении в выборку, от 10,7±3,4 до 12,9±4,7 ($p<0,001$), и никаких существенных изменений не наблюдалось через 72 ч после применения колонки Toraymixin (12,1±5,4) (рис. 1). Время от постановки диагноза до зачисления в выборку было 24 ч в 105 пациентов), 48 ч у 35 пациентов и более 48 ч в 38 пациентов. Анализ выживаемости показал 28-дневную смертность на 49%, а госпитальную смертность 55%.

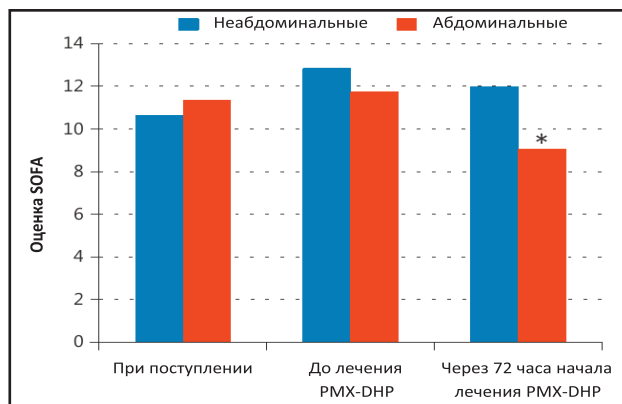


Рис. 1. Рост оценки SOFA в абдоминальной и не-абдоминальной группе (* $p<0,001$, оценка SOFA до vs. SOFA после PMX-DHP).

Обсуждение

Пациенты с абдоминальным сепсисом были выбраны в качестве идеальной группы для лечения PMX-DHP в связи с высокой вероятностью наличия грамотрицательного эндотоксина, циркулирующего в кровотоке. Исследование EUPHAS считается основным ориентиром для доказательства преимуществ Toraymuhin при абдоминальном септическом шоке. Проект EUPHAS2 был разработан для проверки воспроизводимости результатов, полученных при гемоперфузии с полимиксином В при опосредованном эндотоксином тяжелом сепсисе/септическом шоке [8]. Реестр включил данные 3-х лет лечения в реальных клинических условиях. В то время как Италия была страной первоначально участвовавшей в этом реестре данных, к этому совместному проекту вскоре присоединилась Индия. Более того, когда еще не был начат сбор данных, к проекту также подключились центры интенсивной терапии из Испании, Швейцарии и Японии.

В абдоминальной группе, отсутствие улучшения в SOFA, наблюдаемой от постановки диагноза сепсиса до начала лечения колонкой Toraymuhin, указывает на плохой ответ на стандартную терапию. Более того, большинство пациентов были включены в исследование в течение 48 ч, что совпадает с критериями включения исследования EUPHAS. Несмотря на задержку, оценки SOFA улучшились на 72 часу. Выживаемость можно сравнить с той, которая была в EUPHAS — 28-дневная смертность 32% и в стационаре 41%.

Вторая половина пациентов, включенных в базу данных EUPHAS2 при-

надлежала к новым, развивающимся показаниям, таким как лёгочные [3, 4] или кардиохирургические, связанным с септическим шоком. Растущий интерес к этим новым приложениям PMX-DHP был впервые проявлен в Японии. В этой популяции уровень смертности был сходным с таковым для септического шока в последних эпидемиологических исследованиях [9, 10]. Тем не менее, существуют определенные различия в абдоминальной группе, которые могут повлиять на результаты: время включения в исследование 20% не-абдоминальных больных превысило 48 ч, что свидетельствует о задержке вмешательства, при которой клиническое состояние ухудшилось до такой степени, что оно не могло быть восстановлено путем удаления эндотоксинов. Это нашло свое отражение в оценках SOFA у включённых в исследование, значительно больших, чем при поступлении, и которые ни значительно снизились, ни повысились в течение 72 ч после лечения PMX-DHP. Отсутствие исторической и надежной контрольной группы ограничивает оценку эффективности колонки Toraymuhin. Даже если смертность выглядит большей, чем у пациентов абдоминальной группы, не-абдоминальные пациенты не имели прогрессирования ухудшения функций органов, несмотря на тяжесть состояния. Контрольная группа может прояснить преимущество прерывания воспалительного каскада [11-14], создаваемого колонкой Toraymuhin при типе заболевания, где контроль источника проводился только антибактериальной терапией, а хирургическое вмешательство не выполнялось (напр. при пневмонии). Задержка

применения колонки Toraymixin у этих больных можно объяснить недостатком наличия ЕАА во многих больницах (только у 69 из 178 пациентов был измерен ЕАА до включения в исследование). Отсутствие раннего измерения ЕАА ограничивает диагностику эндотоксемии результатами посевов. Учитывая, что источник инфекции отличный от абдоминального, физиологически колонизирован грам-отрицательными бактериями, такое клиническое понимание не может быть полезным в клинической диагностике эндотоксемии.

В заключение, сбор данных EUPHAS2 показывает, что применение модели EUPHAS для включения в исследование пациентов выглядит успешным для применения в реальных клинических ситуациях. В то время как эта база данных может выявить новые популяции пациентов, которые потенциально могут извлечь выгоду из этой терапии, должен быть выполнен дальнейший анализ, чтобы определить влияние отдельных клинических переменных на общий результат лечения пациентов.

Заявление о конфликте интересов

Группа по совместному проведению EUPHAS2 получила исследовательский грант от Toray для создания и управления электронной базой данных.

Приложение

Объединённая группа по проведению EUPHAS 2:

Massimo Antonelli, Giuseppe Bello, Riccardo Maviglia, Salvatore Lucio Cutuli: Intensive Care Unit, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico 'A. Gemelli', Roma, Italy

Claudio Ronco, Dinna Cruz: Nephrology and Transplantation Unit, ULSS 6 P.O. San Bortolo, Vicenza, Italy

Vito Marco Ranieri, Erica Martin: Intensive Care Unit, Università di Torino, Ospedale 'Le Molinette', Torino, Italy

Roberto Fumagalli, Gianpaola Monti, Sergio Vesconi, Gianpaolo Casella: Intensive Care Unit, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano, Italy

Pasquale Piccinni: Intensive Care Unit, ULSS 6 P.O. San Bortolo, Vicenza, Italy

Michele Debitonto, Egidio Fasanella: Intensive Care Unit, ASL BAT P.O. Tatarella, Barletta, Italy

Gianmario Monza: Intensive Care Unit, A.O. Sant'Anna P.O. Cantù, Cantù, Italy

Angelo Blasetti, Rosaria Coletta: Intensive Care Unit, ASL Aquila P.O. 'S.S. Filippo e Nicola', Avezzano, Italy

Michele D'Ambrosio, Gilda Cinnella, Intensive Care Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Foggia, Italy

Annunziata Mattei, Eugenio Piscitelli: Cardio-Thoracic Intensive Care Unit, A.O. dei Colli P.O. Monaldi, Napoli, Italy

Gaetano Centonze, Marco Cucurachi: Cardiac Intensive Care Unit, ASL Lecce P.O. 'V.Fazzi', Lecce, Italy

Giuseppe Altieri: Intensive Care Unit, ASL Foggia P.O. 'T. Masselli Mascia', San Severo, Italy *Goffredo Del Rosso, Maria Polidoro:* Nephrology Department, ASL Teramo P.O. 'Mazzini', Teramo, Italy

Raj Kumar Mani: Intensive Care Unit, Artemis Health Institute, Gurgaon, India

Nicola Stigliano: Cardiac Intensive Care Unit, Casa di Cura Villa Verde, Taranto, Italy

Luigi De Trana, Giuseppe Pittella, Gianluca Paternoster: Cardiac Intensive Care Unit, A.O. 'San Carlo', Potenza, Italy

Raffaele Caione, Daniela Puscio: Intensive Care Unit, ASL Lecce P.O. 'V. Fazzi', Lecce, Italy

Omender Singh: Intensive Care Unit, Max Super Speciality Hospital, New Delhi, India

Giuseppe Pulito, Anna Sara Idra: Intensive Care Unit, ASL Lecce P.O. 'Veris Delli Ponti', Scorrano, Italy

Pracee Sathe: Intensive Care Unit, Ruby Hall Clinic, Pune, India

Diego Cingolani, Gabriele Falzetti: Intensive Care Unit, ASUR Marche P.O. Senigallia, Senigallia, Italy

Pietro Vecchiarelli: Intensive Care Unit, ASL Viterbo P.O. Belcolle, Viterbo, Italy

Francesco Giunta, Francesco Forfori: Intensive Care Unit, Università Pisana P.O. S. Chiara, Pisa, Italy

Giacomo Castiglione: Intensive Care Unit, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italy
Vivek Nangia: Rajan Dhall Fortis Hospital, New Delhi, India

Roberto Madonna, Cristina Urbano: Intensive Care Unit, ASL Grosseto P.O. Misericordia, Grosseto, Italy

Brunello Pezza: Intensive Care Unit, A.O. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta, Italy

Gupta Sachin: Intensive Care Unit, Medanta Medicity, Gurgaon, India

Pradeep M. D'Costa: Intensive Care Unit, ICEM Hospital, Pune, India

Carlo Capra: Intensive Care Unit, A.O. Busto Arsizio P.O. Saronno, Saronno, Italy

Luciano Crema, Leonor Tamayo: Intensive Care Unit, A.O. Istituti Ospitalieri, Cremona, Italy

Samavedam Srivanas: Intensive Care Unit, Care Hospital Hyderabad, India

Yogendra Pal Singh: Intensive Care Unit, Max Super Speciality Hospital, Patparganj, New Delhi, India

Библиография

1. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–2452.
2. Vincent JL: Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009;302:1968, author reply 1969–1970.
3. Abe S, Azuma A, Mukae H, et al: Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern Med* 2012;51:1487–1491.
4. Kono M, Suda T, Enomoto N, et al: Evaluation of different perfusion durations in direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. *Blood Purif* 2011;32:75–81.
5. Romaschin AD, Walker PM: Endotoxin activity in whole blood by neutrophil chemiluminescence — A novel analytical paradigm. *Clin Chem* 2000;46:1504–1506.
6. Romaschin AD, Klein DJ, Marshall JC: Bench-to-bedside review: clinical experience with the endotoxin activity assay. *Crit Care* 2012;16:248.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.
8. Novelli G, Ferretti G, Ruberto F, Morabito V, Pugliese F: Early management of endotoxemia using the endotoxin activity assay and

- polymyxin B-based hemoperfusion. *Contrib Nephrol* 2010;167:91–101.
9. Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al: The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013;17:R65
 10. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, et al: Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a regional multicenter observational Cohort. *Minerva Anesthesiol* 2013;79: 993–1002.
 11. Starr RG, Lader AS, Phillips GC, Stroman CE, Abel FL: Direct action of endotoxin on cardiac muscle. *Shock* 1995;3:380–384.
 12. Stetson CA: Vascular effects of endotoxins. *Bull NY Acad Med* 1961;37:486–492.
 13. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, et al: Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med* 2008;34:1638–1645.
 14. Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, et al: Effects of hemoperfusion with an immobilized Polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:405–412.

Указатель авторов

Artigas, A.

Cruz, D.N.

Группа по совместному проведению EUPHAS2

Ferrer, R. 18 Foster, D.

Guadagni, G.

Klein, D.J.

Piccinni, P.

Romay, E.

Ronco, C.

Walker, P.M.

Предметный указатель

«Слепое» исследование

Эффективность

Действенность

Эндотоксин

EUPHAS2

EUPHRATES

Гемоперфузия

Липополисахарид

Полимиксин В

Сепсис

Компания за Выживание при Сепсисе

Тераностика

Тореймиксин

Гемоперфузия с полимиксином В для лечения эндотоксического шока

Не для продажи

Подписано в печать 15.05.2014. Формат 70x100 ¹/₁₆.
Гарнитура Minion. Печ. л. 3,25.
Тираж 300 экз. Заказ № 2748.

Отпечатано в цифровой типографии ООО «Буки Веди»
на оборудовании Konica Minolta
119049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 4, стр. 1 А
Тел.: (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com

