

Лечение септического шока методом сорбции эндотоксина

Эффективность, показания и сроки начала лечения

Септический шок, являющийся частой причиной полиорганной недостаточности, возникает вследствие системного воспаления при сепсисе. Это состояние сопровождается массивным выделением в кровь различных видов воспалительных цитокинов, факторов свёртывания и фибринолиза, а также факторов клеточной адгезии. Эндотоксин является одним из основных веществ, запускающих процесс сепсиса. Прямая гемоперфузия (ПГП) с применением картриджа Тореймиксин с иммобилизованным на носителе полимиксином-В (Toraymixin™, Toray Industries, Inc, Токио, Япония) приводит к поглощению и выведению из циркулирующей крови эндотоксина и эффективно улучшает гемодинамику и дыхательную функцию. Два эксперта в области экстренной медицины, доктор Сейсиро Марукава (госпиталь Исейкаи), и доктор Макото Кобаяси (Центр Неотложной Помощи и Интенсивной Терапии в Таджима), обсуждали вопросы эффективности Тореймиксина для лечения септического шока, показания к лечению, а также оптимальные сроки назначения.

Toray Medical Co., Ltd.



Макото Кобаяси, Д.М.Н.

*Директор Центра Неотложной Помощи
и Интенсивной Терапии в Таджима*

Сейсиро Марукава, Д.М.Н.

*Советник Президента госпиталя
Исейкаи, бывш. профессор Кафедры
Неотложной Помощи и Интенсивной
Терапии Медицинского Колледжа*

Эффективность Тореймиксина при лечении септического шока

В последнее время новые методы лечения септического шока часто оцениваются по увеличению выживаемости или уровню восстановления пациентов после выписки из больницы, а не по улучшению клинического состояния больных сразу после лечения. Доктор Кобаяси провел целенаправленное исследование пациентов, у которых развился септический шок после срочной операции по поводу инфекции брюшной полости. Он обнаружил, что показатели гемодинамики и легочной вентиляции в группе, получавшей лечение Тореймиксином, улучшились раньше, результатом чего была более ранняя выписка из ОРИТ по сравнению с контрольной группой.

Марукава: Тореймиксин представляет из себя колонку для гемоперфузии для лечения эндотоксемии и эндотоксического шока путём адсорбции эндотоксина, как причины развития этих состояний. Пониженное давление является характерным признаком эндотоксического шока, и если лечение шока Тореймиксином приводит к повышению кровяного давления, то можно заключить, что лечение было эффективным. Однако, критерии оценки клинических исходов были недавно изменены, и показателями для оценки клинических исходов при лечении Тореймиксином являются смертность и скорость реабилитации пациента после выписки из больницы.

В качестве одного из критериев для оценки терапевтического эффекта вы не назвали "продолжительность пребывания в ОРИТ" в качестве конечного показателя. Этот критерий может быть четко интерпретирован как "восстановление трудоспособности пациента", поэтому, я думаю, мы могли бы признать значимость ваших выводов.

Кобаяси: Пациенты с септическим шоком разделяются на две группы - получавшие стандартное лечение с Тореймиксином (группа «Тореймиксин»), либо стандартное лечение без Тореймиксина (контрольная группа). Я провел исследование, применяя те же самые критерии, такие, как показания, сроки начала лечения Тореймиксином и сроки выписки из ОРИТ (рис.1).

Индексы MAP/CAI* (показатель гемодинамики) и соотношения PaO₂/FIO₂ (индикатор легочной оксигенации) значительно улучшились в группе, получавшей лечение с Тореймиксином. Оценки SOFA (оценка для полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом) также быстро улучшились. Я считаю, что Тореймиксин может ускорить улучшение общесистемного состояния и эти результаты приводят к более ранней выписке пациентов из реанимации.

Марукава: Улучшился ли их прогноз?

Кобаяси: 28-дневная выживаемость составила 67% в группе с Тореймиксином, и 47% в контрольной группе. Мы должны иметь в виду, что гемоперфузия является вспомогательной терапией и не используется для лечения первопричины сепсиса. Если честно, я очень неохотно сравниваю выживаемость в этих двух группах. Это похоже на обсуждение выживаемости в связи с такими мероприятиями, как механическая вентиляция или парентеральное питание.

Марукава: Я согласен. Я чувствую себя несколько неудобно при оценке всех медицинских процедур для жизненно-важных прогнозов, особенно в плане уровня реабилитации пациентов, возвращающихся к активной жизни. Однако, мы должны следовать современным методам оценки терапевтических эффектов.

С другой точки зрения, возьмём ваши исследования целевых пациентов с абдоминальным сепсисом. Вы, должно быть, обнаружили, что правильно оценить их как "группу" было довольно сложно, поскольку картина сепсиса резко отличается от пациента к пациенту. Кроме того, существует трудность выбора однородной популяции пациентов, требуемой для оценки результатов лечения и выживаемости.

* MAP / CAI: (среднее артериальное давление) / (катехоламиновый индекс **)

** катехоламиновый индекс = допамин (мкг/кг/мин) + добутамин (мкг/кг/мин) + норадреналин (мкг/кг/мин)х100

Рис. 1-1 Улучшение оценок SOFA (оценка для полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом) при лечении Тореймиксином.

В пилотном контролируемом исследовании было задействовано 44 пациента в каждом из трех медицинских учреждений. Целевая популяция была представлена пациентами с сепсис-индуцированной гипотензией, даже после радикальной хирургической операции в связи с брюшной инфекцией, независимо от вида инфекции - того грам-отрицательной или грамположительной. Двадцать пять пациентов получали лечение Тореймиксином (Тореймиксин группа), 19 - стандартное лечение (контрольная группа).

Во время лечения Тореймиксином, скорость потока крови при гемоперфузии составляла 80 мл/мин в течение 2 часов.

Оптимальное время свёртывания поддерживалось между 150 и 200 сек с антикоагулянт (нафамостата мезилат), чья доза корректировалась соответствующим образом.

У пациенты в группе с Тореймиксином было отмечено быстрое улучшение их оценок SOFA и сроки пребывания в отделении интенсивной терапии у них были короче, чем у пациентов в группе контроля.

(Journal of the Japanese Society for Abdominal Emergency Medicine 27(1): 45-49, 2007.)

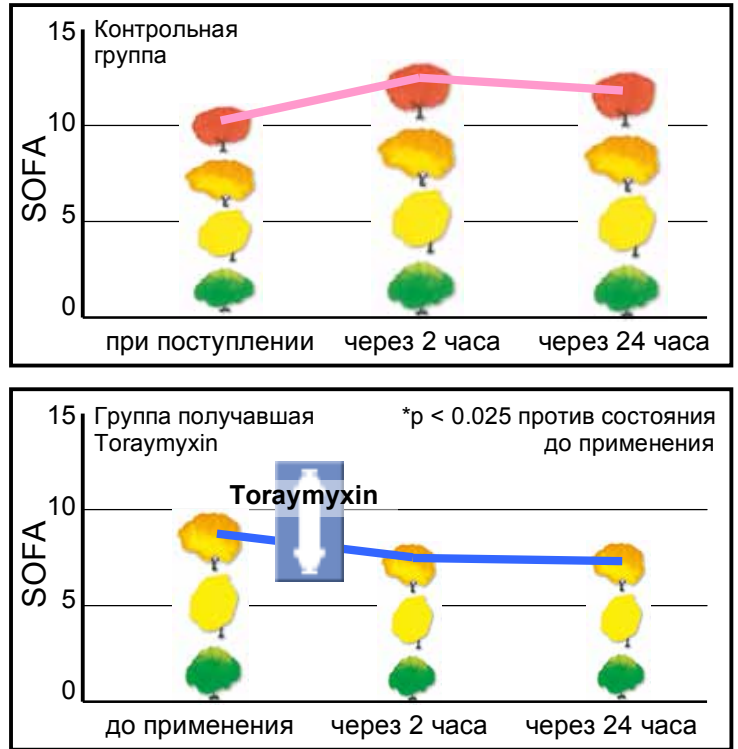
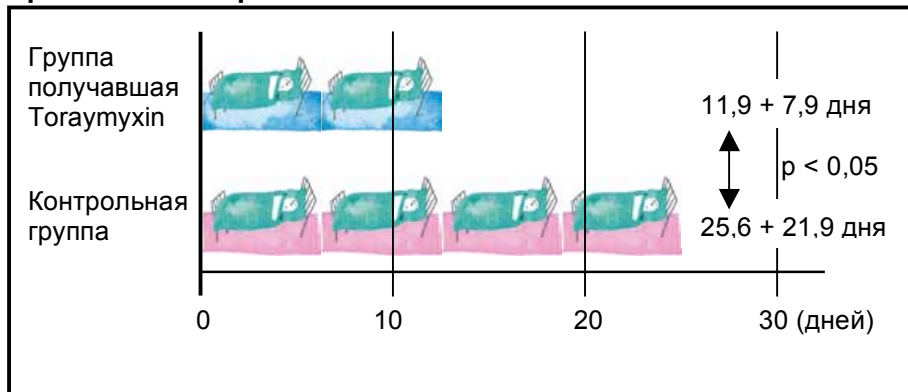


Рис. 1-2 Сравнение продолжительности пребывания в ОРИТ при лечении Тореймиксином и без него.



Показания к назначению лечения Тореймиксином

Похоже, что Тореймиксин имеет более выраженный эффект у септических пациентов в состоянии "теплого шока", чем у пациентов с "холодным шоком". Таким образом, мы заключаем, что Тореймиксин более показан для применения при "теплом шоке". Медицинские учреждения без ОРИТ не должны откладывать перевод пациентов туда, где ОРИТ есть и ждать, пока у пациентов не начнёт развиваться органная недостаточность, особенно если один из следующих признаков: (1) неустойчивость сердечного ритма после внутривенной инфузии (ВВИ), (2) систолическое артериальное давление падает ниже 90 мм.рт.ст., или (3) требуются катехоламины для поддержания артериального давления.

Марукава: Каким пациентам вы рекомендовали бы лечение Тореймиксином?

Кобаяси: Я бы сказал, что это больные сепсисом, вызванным грам-отрицательной или грам-положительной инфекцией и вызванной сепсисом гипотонией, не поддающиеся радикальному лечению. В частности, это пациенты, которые находятся в состоянии "теплого шока" (рис.2). С другой стороны, у меня сложилось впечатление, что пациенты с "холодным шоком" не так хорошо реагируют на лечение.

Марукава: "Теплый шок" является гипердинамическим состоянием, при высоком сердечном индексе (СИ) и низком системном сосудистом сопротивлении. Я так понимаю, что "теплый шок" это когда состояние пациента ещё может быть компенсировано. У вас есть какие-то другие критерии?

Кобаяси: В моем исследовании, оставшиеся в живых получали лечение Тореймиксином в течение 10 часов после начала септического шока, в то же время как невыжившие получали его, в среднем, после 25 часов. Лечение чаще всего задерживается из-за того, что медицинские учреждения не имеют опыта или необходимого оборудования, и тех, кто не в состоянии адекватно оценить состояние пациента и распорядиться о немедленном переводе больного в медицинский центр, который может обеспечить должный уход.

Марукава: Особенно важно, это не потерять драгоценное время при лечении больных. Что вы можете посоветовать, чтобы предотвратить эти задержки с началом лечения?

Кобаяси: Пациенты с септическим шоком должны быть немедленно переданы в передовые медицинские центры, которые могут обеспечить интенсивную терапию, если они имеют, по крайней мере, один из следующих симптомов: (1) неустойчивость сердечного ритма после инфузионной терапии, (2) снижение систолического артериального давления ниже 90 мм.рт.ст., и (3) потребность в катехоламинах для поддержания артериального давления (рис.2).

Марукава: Я знаю, что даже при септическом шоке, если у пациента всё еще сохранены почечная или дыхательная функции, врачи, как правило, бывают излишне самоуверенны и начинают относиться к ситуации, как к не имеющей достаточно серьезных оснований для немедленных действий. Это происходит уже около двадцати лет, с тех пор как в Японии была принята новая концепция органной недостаточности. Однако, как правило, для начала лечения используются именно диагностические критерии органной недостаточности. Как вы только что упомянули, если артериальное давление не может быть стабилизировано даже при внутривенной инфузионной терапии или становится необходимым введение катехоламинов, то в этой ситуации, я считаю, врачи должны рассматривать ситуацию, как признак органной недостаточности или нарушение работы всего организма.

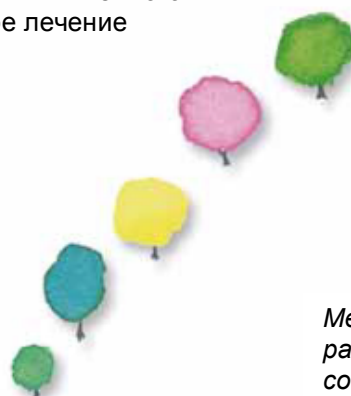
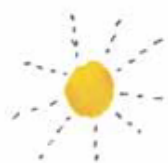
Кобаяси: Я полностью с вами согласен. Вскоре после того как врач диагностирует "теплый шок", он должен немедленно решить, какое лечение будет лучшим для пациента.

Рис. 2. Критерии для перевода пациентов в продвинутое медицинские центры, способные обеспечить интенсивную терапию, а также критерии для начала лечения Тореймиксином [Медицинский Центр Таджики по Чрезвычайным Ситуациям и Интенсивной Терапии]

В случае, если давление не может быть удержано даже при внутривенной инфузии жидкости, или если становится необходимым назначение катехоламинов, врачи должны рассматривать ситуацию, как признаки дисфункции органа или организма. Как только пациентам ставится диагноз "септический шок", они должны быть переданы в медицинский центр, где интенсивная терапия может быть обеспечена немедленно.

- **Когда начинать лечение Тореймиксином**

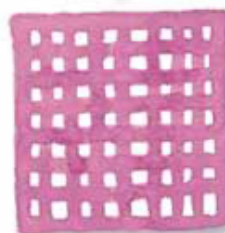
Пациенты, которые страдают от сепсиса независимо от того, вызван ли он грам-отрицательной или грам-положительной инфекцией, и которые находятся в состоянии вызванной сепсисом гипотонии или "теплого шока", несмотря на адекватное лечение причинного очага инфекции.



*Медицинский центр,
располагающий
современными методами
лечения*

- **Когда нужно переводить пациентов**

- (1) частота сердечных сокращений не стабилизируется даже после внутривенных вливаний
- (2) систолическое артериальное давление ниже 90 мм.рт.ст.
- (3) становится необходимым введение катехоламинов



*Больница, не располагающая
современными методами
лечения*

Тореймиксин: сроки начала лечения

Тореймиксин показан для пациентов, чья дыхательная и гемодинамическая функции не улучшились даже после лечения антибиотиками, инфузионной терапии и/или введения катехоламинов. В качестве основного правила для врачей неотложной медицинской помощи мы рекомендуем стратегию ранней целенаправленной терапии (РЦТ) с использованием Тореймиксина.

Кобаяси: Я считаю, что можно ожидать терапевтический эффект, если радикальное лечение обеспечивается с самого начала шока и если как можно скорее начато применение Тореймиксина. Мы следуем модифицированному протоколу РЦТ, который включает в себя Тореймиксин. (Рис.3)

Марукава: Что является вашей целью для улучшения гиповолемии, которая является одной из терапевтических мишеней?

Кобаяси: Уровень центрального венозного давления (ЦВД) должен быть установлен на 8 мм.рт.ст., но в случае брюшной инфекции мы проводим внутривенные вливания до достижения 12 мм.рт.ст. Когда мы оцениваем ЦВД больных на механической вентиляции, мы не можем получить точные данные, поскольку положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) влияет на значение ЦВД. Поэтому для оценки мы используем эхокардиограмму для измерения дилатации левого желудочка и центральных вен.

Марукава: Как вы назначали катехоламины?

Кобаяси: Как основной препарат, во-первых, мы используем допамин, начиная с 5 мкг/кг/мин до 15 мкг/кг/мин, а затем, одновременно назначаем норадреналин со скоростью до 0,1 мкг/кг/мин. Если артериальное давление по-прежнему не увеличивается, то мы рассматриваем применение Тореймиксина.

Марукава: Таким образом, будете ли вы рекомендовать измерение ЦВД и эхокардиографию не только специалистам ОРИТ и отделениям неотложной помощи, но и к другим врачам?

Кобаяси: Я полагаю некоторые врачи посчитают эхокардиографию слишком хлопотной для оценки гиповолемии. Вместо этого, я предлагаю использовать Тореймиксин в следующих ситуациях:

1. ЦВД выше 8 мм.рт.ст.
2. Необходимость в катехоламинах (с более чем 5 мкг/кг/мин допамина) для поддержания систолического давления выше 90 мм.рт.ст.

Марукава: Можете ли вы предложить какие-либо другие стратегии для упрощения критериев, необходимых для начала применения Тореймиксина?

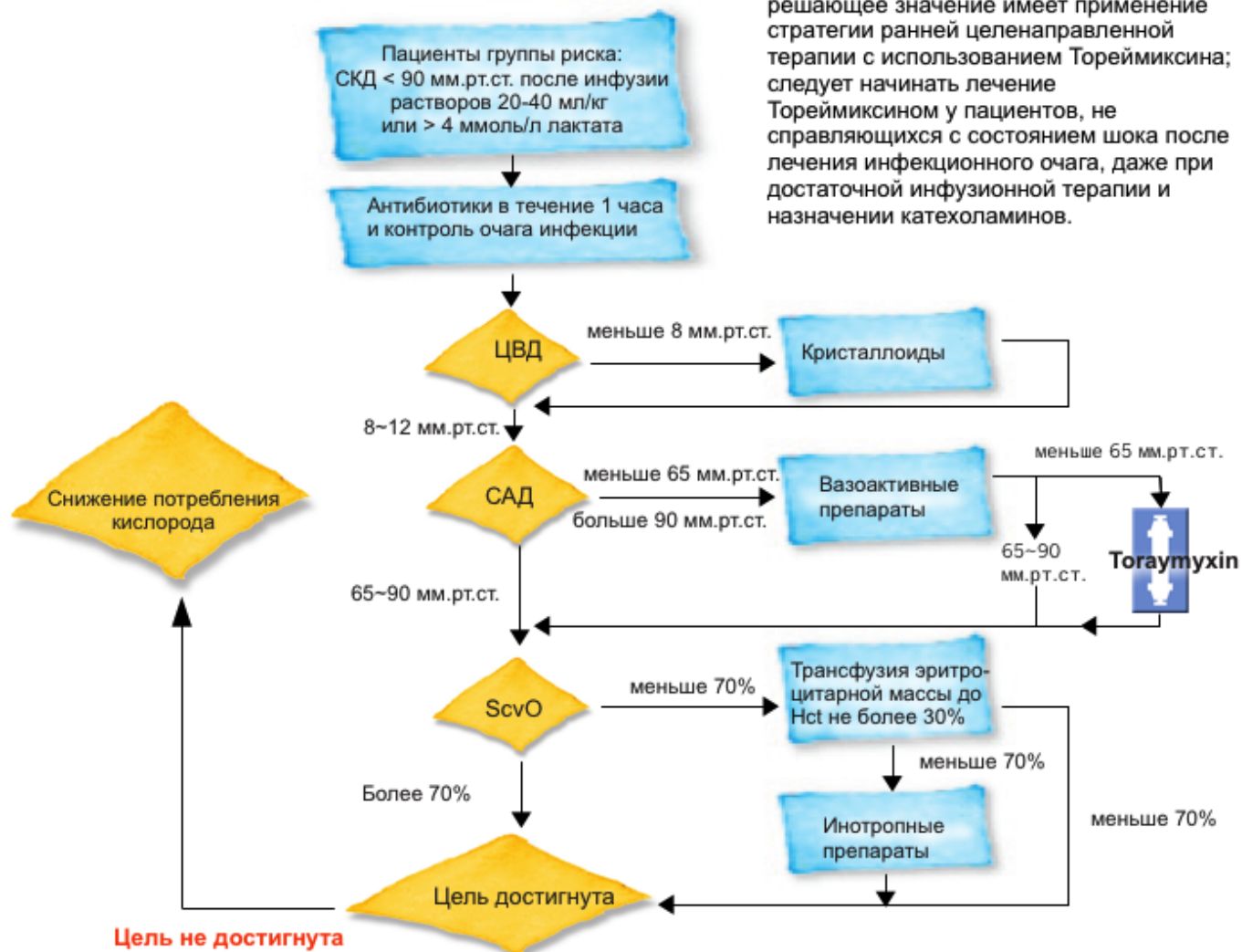
Кобаяси: Я проводил клинические исследования многие годы и обнаружил, что число пациентов, которым я назначаю Тореймиксин, сокращается каждый год. Я назначаю лечение Тореймиксином для каждого пациента индивидуально, основываясь на моём опыте, часто исходя из предположений, типа "Я, возможно, пропустил подходящий момент для начала лечения Тореймиксином этого пациента" или "Состояние этого пациента может улучшиться и без Тореймиксина".

Марукава: Я думаю, вы можете сказать, что чем больше опыта накапливает врач, тем более консервативным или "тонким" становится его подход к лечению. Связь между заболеванием и механизмом действия, обуславливающим эффективность Тореймиксина, остается неясной и могут быть и другие заболевания, для которых Тореймиксин будет работать, как вы показали на примере идиопатического легочного фиброза. Мой последний вопрос: "Как вы думаете, должны ли мы определиться с показаниями для применения Тореймиксина и начала лечения?"

Кобаяси: Да.

Марукава: Таким образом, мы делаем вывод, что мы должны лечить пациентов, основываясь на предложенной вами стратегии.

Рис. 3. Стратегия ранней целенаправленной терапии с использованием Тораймиксина



Для того чтобы получить значимый эффект от лечения Тореймиксином, решающее значение имеет применение стратегии ранней целенаправленной терапии с использованием Тореймиксина; следует начинать лечение Тореймиксином у пациентов, не справляющихся с состоянием шока после лечения инфекционного очага, даже при достаточной инфузионной терапии и назначении катехоламинов.

Комментарии

Макото Кобаяси:

Мы провели исследование целевых пациентов, у которых развился септический шок после срочной операции по поводу инфекции брюшной полости, и обнаружили, что Тореймиксин не только значительно улучшает гемодинамику и дыхательную функцию пациентов, но и значительно сокращает продолжительность пребывания в ОРИТ, по сравнению с пациентами, которые не получали лечения с Тореймиксином.

До сих пор эффект применения Тореймиксина в значительной степени объясняли адсорбцией и удалением эндотоксина из крови. Однако, недавние исследования показали, что адсорбция и удаление других посредников, таких как эндогенные каннабиноиды, высвобождаемых из моноцитов, макрофагов и тромбоцитов на ранней стадии эндотоксинового шока, подавляет выработку воспалительных цитокинов, таких как HMGB-1 - "медиатора смерти", выбрасываемого в кровоток на более позднем этапе.

Пациенты с септическим шоком и септической полиорганной недостаточностью крайне трудно поддаются лечению. Я считаю, что Тореймиксин в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов лечения из имеющихся.

Я убежден, что стратегия использования Тореймиксина в Ранней Целенаправленной Терапии весьма существенна. Согласно этой стратегии, прежде всего, врач должен убедиться, что нет положительной динамики в течении септического шока, несмотря на локализацию и лечение инфекционного очага, достаточную инфузионную терапию и введение катехоламинов, а затем должен немедленно назначить пациенту лечение Тореймиксином.

Сейсиро Марукава:

Хотя это и не применимо для всех пациентов, но некоторые из них могут оправиться от септического шока, если они получают лечение Тореймиксином. Я очень надеюсь, что у многих больных септическим шоком Тореймиксин может быть очень эффективен при условии точной оценки врачом показаний для его применения. Преследуя эту цель, мы не должны забывать основной принцип клинической медицины - диагностика септического шока должна быть как можно более ранней и лечение инфекции, вызвавшей сепсис, должно быть начато немедленно.

Я считаю, что главная обязанность врачей, практикующих в неотложной медицине и интенсивной терапии, состоит в сохранении настолько большего числа жизней, насколько это возможно. Они должны диагностировать сепсис как можно раньше, и если они считают, что они не могут обеспечить надлежащее лечение в своих условиях, то они должны передать этого пациента в учреждение неотложной помощи и интенсивной терапии, специализирующееся на лечении септического шока.

Мы начинаем лечение Тореймиксином как можно раньше. Стандартная практика для использования Тореймиксина - только после комплексного назначения катехоламинов. Однако, во многих специализированных учреждениях лечение Тореймиксином в настоящее время начинают одновременно с введением катехоламинов. Пациенты, получавшие Тореймиксин, оправлялись от септического шока тем скорее, чем раньше было начато лечение. Тореймиксин проявил себя одним из наиболее эффективных методов лечения для улучшения гемодинамики при септическом шоке.