

**Удаление эндотоксина  
у пациентов с тяжелым сепсисом  
и септическим шоком**

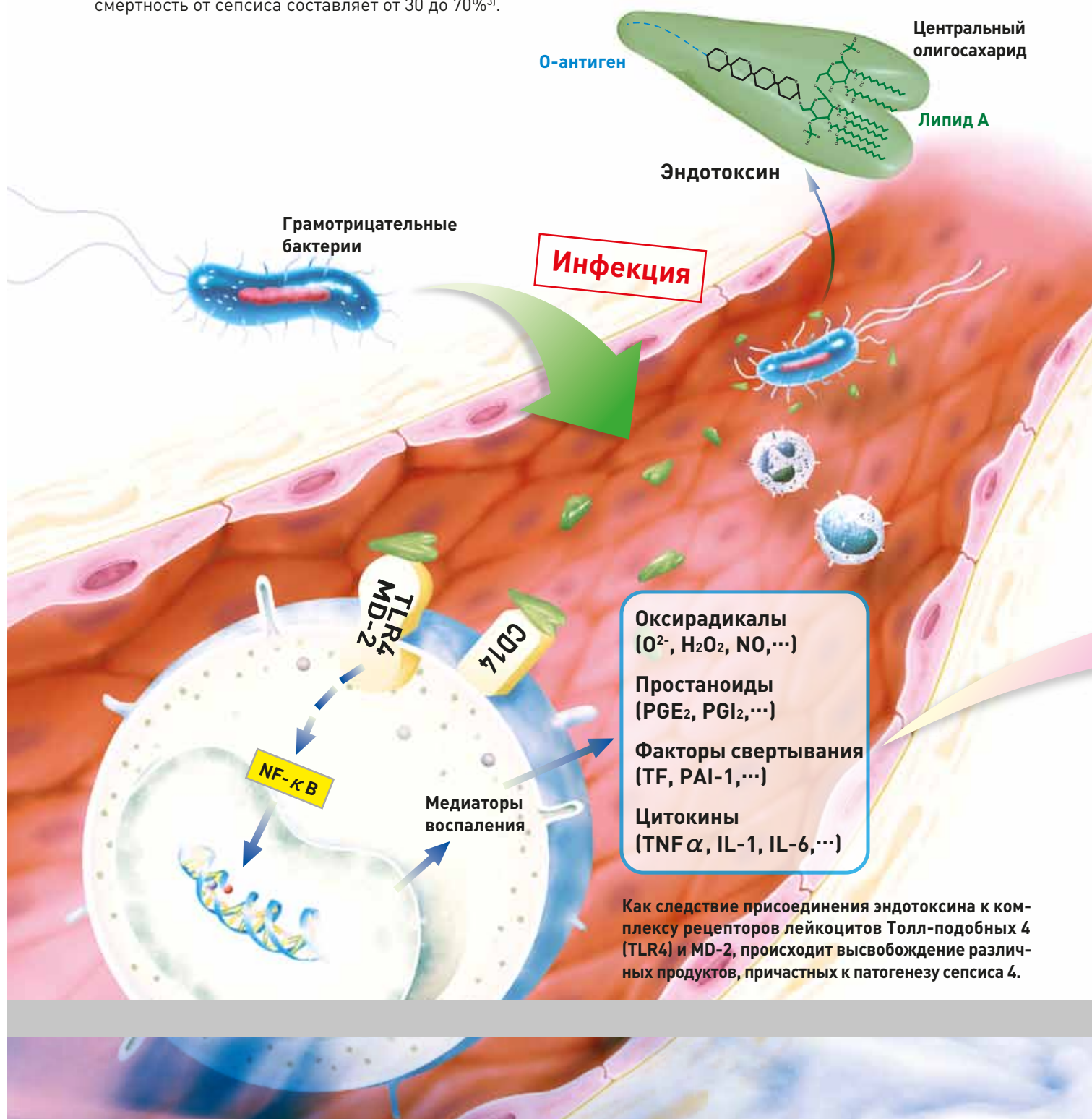


**TORAY**  
Innovation by Chemistry

**TORAYMYXIN**

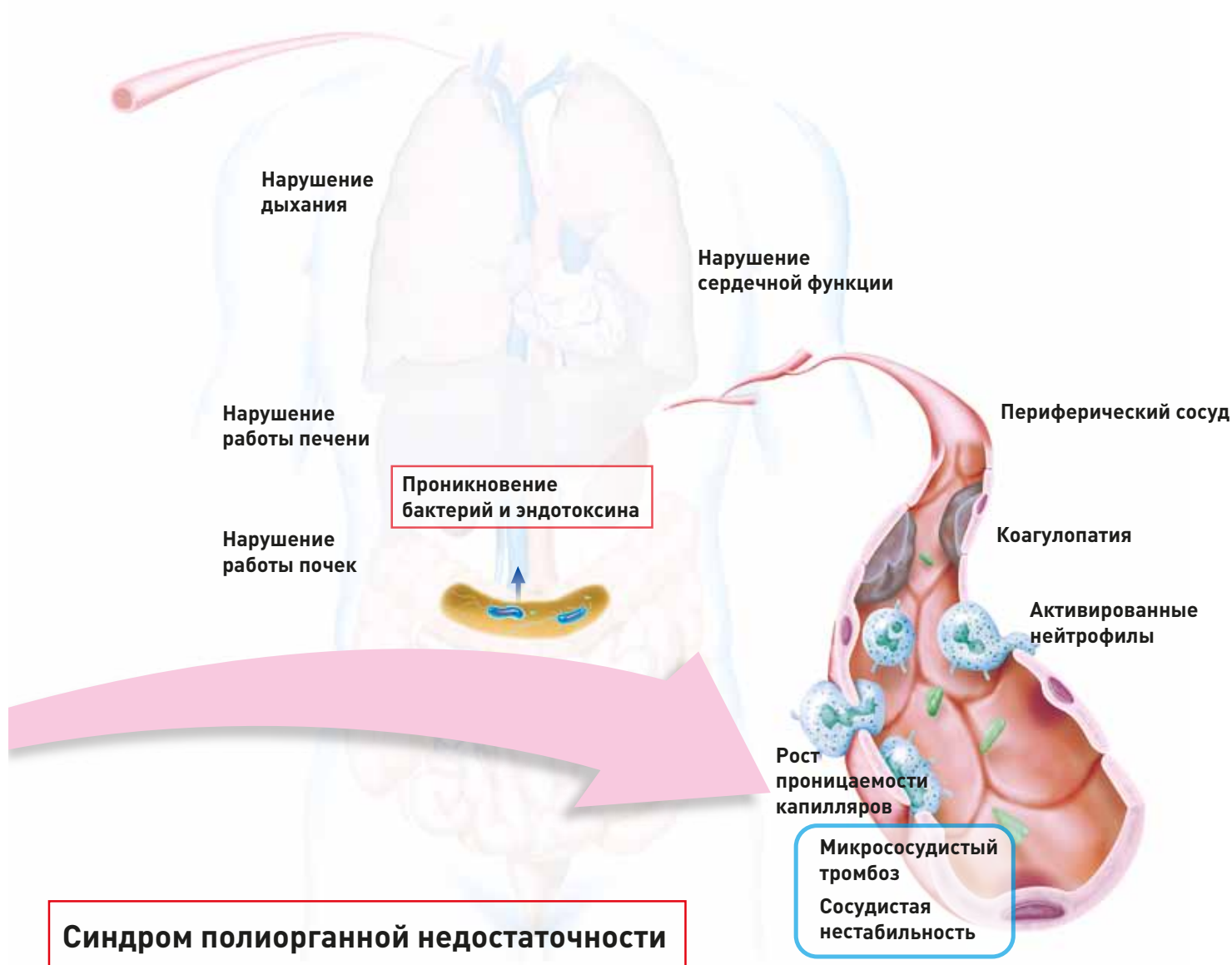
## Сепсис – осложнение, угрожающее жизни

Сепсис является серьезной медицинской проблемой и основной причиной смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Основной причиной сепсиса является генерализованное (системное) воспаление, вызванное инфекциями различной природы (бактериальной, вирусной, грибковой). Механизм развития сепсиса представляет собой сложный комплекс взаимосвязанных явлений, и определить стратегию его лечения бывает достаточно сложно. Неконтролируемая воспалительная реакция на бактериальную инфекцию приводит к коллапсу сердечно-сосудистой системы, за которым следуют синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и смерть<sup>1,2</sup>. В последние десятилетия были предприняты огромные усилия по преодолению этой проблемы. Тем не менее, смертность от сепсиса составляет от 30 до 70%<sup>3</sup>.



## Эндотоксин – важный триггерный фактор сепсиса

Эндотоксин является одним из важнейших компонентов наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий<sup>6)</sup>. Он вызывает системную воспалительную реакцию, характеризующуюся активацией провоспалительных цитокинов, лихорадкой, гипотензией, внутрисосудистым свертыванием крови и высвобождением оксида азота, что и приводит к «эндотоксиновому шоку»<sup>4, 7)</sup>. Чем выше уровень эндотоксина, тем хуже клинический прогноз<sup>8)</sup>. Эндотоксин попадает в кровоток из инфекционного очага или из поврежденного кишечника, в том числе и с бактериями<sup>9)</sup>.

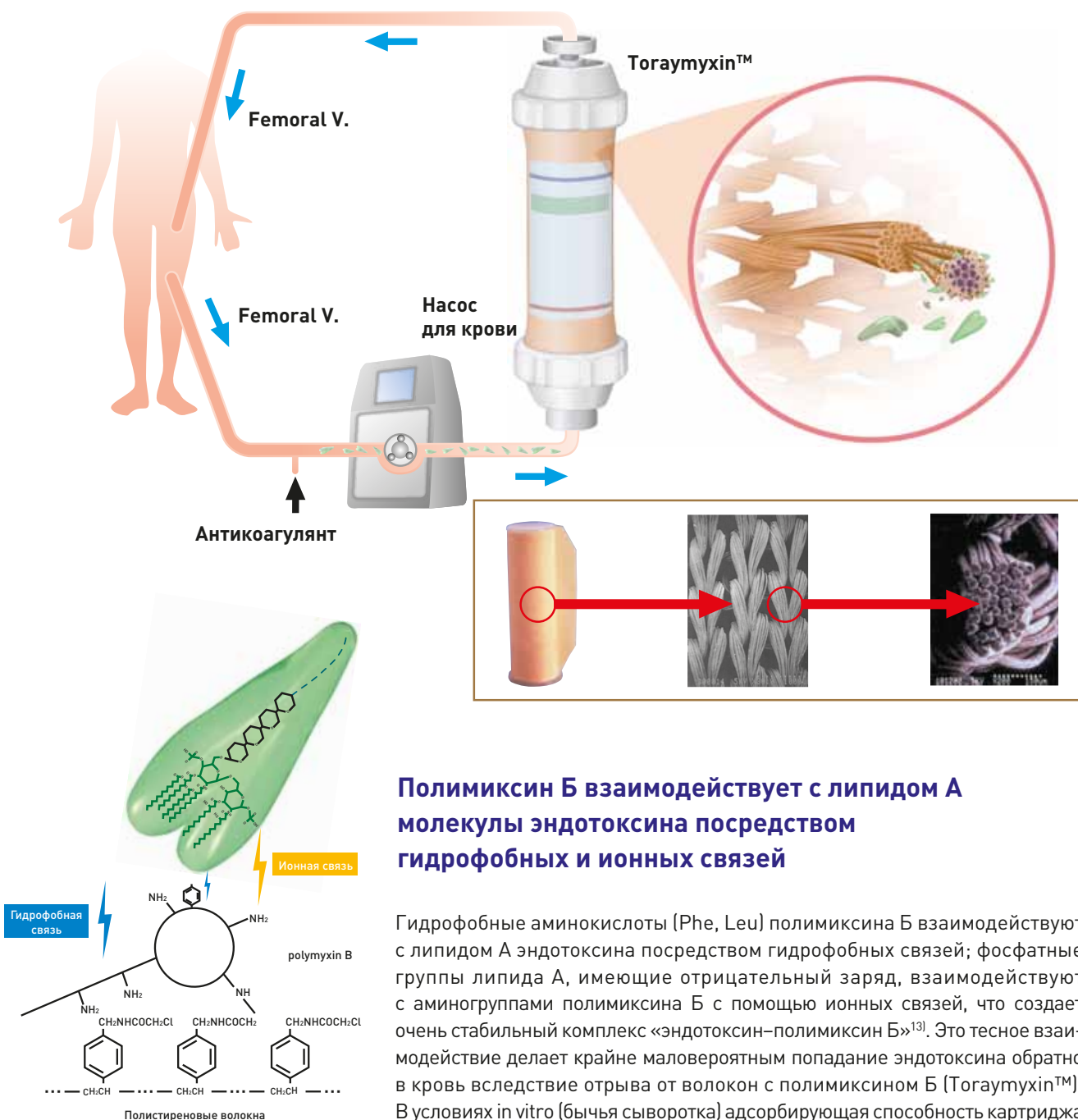


Микрососудистый тромбоз и сосудистая нестабильность приводят к тканевой гипоперфузии и гипоксии с последующей дисфункцией органов.



## Тогамухин™ удаляет эндотоксин из крови

Тогамухин™ – это картридж для процедуры экстракорпоральной гемоперфузии, активным началом которого является полимиксин Б, ковалентно иммобилизованный на полистироновых волокнах<sup>10</sup>. Полимиксин Б является антибиотиком, хорошо известным своей способностью избирательно связывать эндотоксин и нейтрализовать его токсичность<sup>11</sup>. Тогамухин™ удаляет эндотоксин из крови<sup>12</sup>.



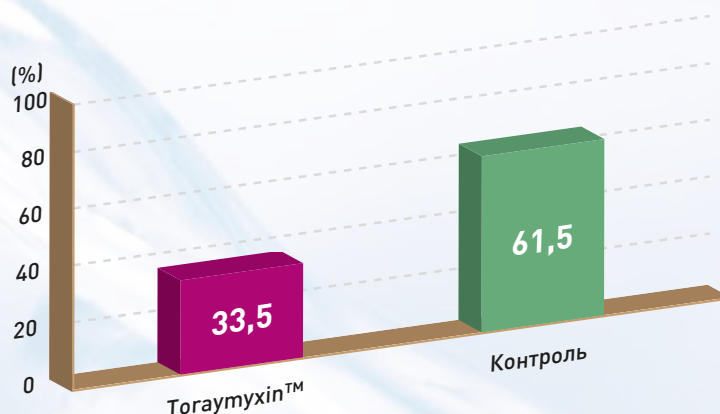
## Тогаутухин™ снижает уровень эндотоксина в крови и улучшает гемодинамику у больных с сепсисом

Был составлен систематический обзор на основе двадцати восьми публикаций о клинических исследованиях применения картриджа Тогаутухин™<sup>15</sup>. После гемоперфузии с использованием картриджа Тогаутухин™ в крови уменьшилось содержание эндотоксина, среднее артериальное давление (САД) увеличилось, и следовательно, была снижена доза допамина/добутамина. Кроме того, после гемоперфузии с применением картриджа Тогаутухин™ увеличилось соотношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

### Изменение показателей до и после лечения с применением картриджа Тогаутухин™



### Смертность

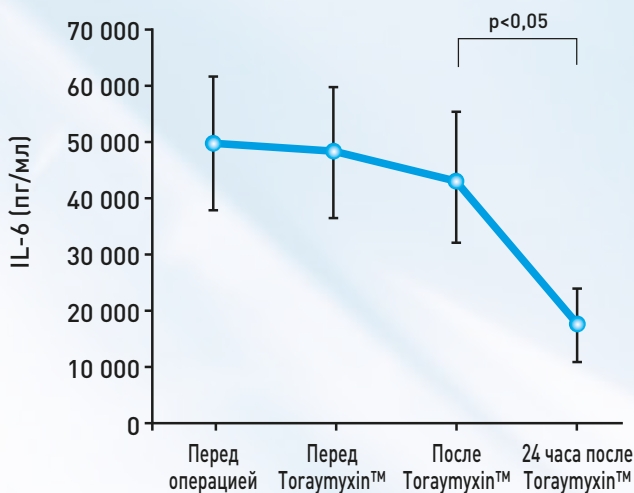


Риск смертности при лечении с использованием картриджа Тогаутухин™ составил 0,53 от контрольного уровня 95% CI (0,43, 0,65) p<0,001. 15 исследований, 920 пациентов

## Снижение содержания медиаторов воспаления и факторов свертывания после гемоперфузии с картриджем Тогаумухин™

При сепсисе процессы свертывания крови и воспаления взаимодействуют друг с другом, что приводит к протромботическому состоянию и дисфункции органов<sup>7)</sup>. Хорошо известно, что уровни IL-6, провоспалительных цитокинов и PAI-1 в плазме, предотвращающие антикоагуляцию, особенно высоки у пациентов с септическим шоком и тяжелым сепсисом. После удаления эндотоксина при помощи картриджа Тогаумухин™ в плазме снижается уровень IL-6<sup>16)</sup> и PAI-1<sup>17)</sup>.

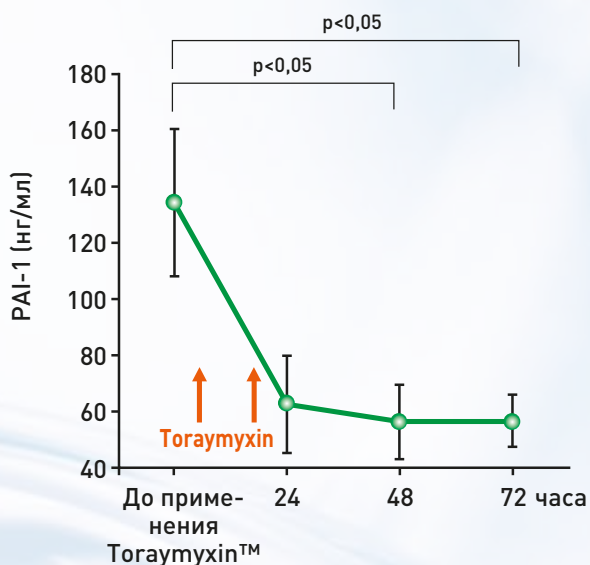
### Уровень интерлейкина-6 (IL-6) в плазме



Сорок пять пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком вследствие перфорации колоректальной части кишечника были подвергнуты лечению гемоперфузией с картриджем Тогаумухин™. [перепечатывается с разрешения издателя<sup>16)</sup>]

IL-6: интерлейкин-6

### Уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме



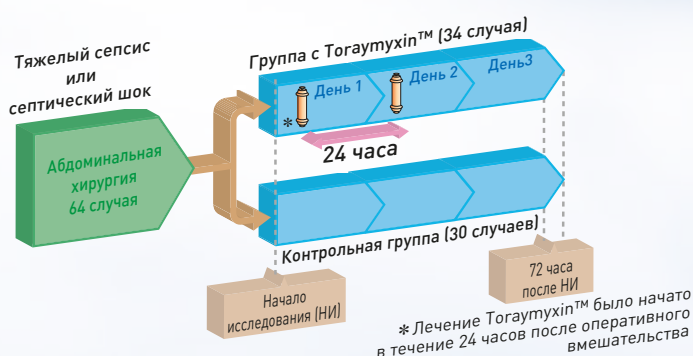
Тридцать шесть пациентов с сепсисом после острого повреждения легких или острого респираторного дистресс-синдрома были подвергнуты лечению гемоперфузией с применением картриджа Тогаумухин™. [цитируется из открытого источника<sup>17)</sup>]

PAI-1: ингибитор активатора плазминогена-1

## Тогамухин™ снижает смертность, связанную с тяжелым сепсисом и септическим шоком

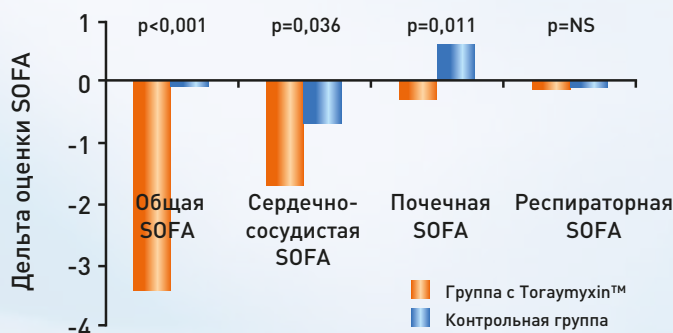
В рандомизированное контролируемое исследование EUPHAS были включены шестьдесят четыре пациента, у которых развился тяжелый сепсис или септический шок вследствие инфекции брюшной полости, требующей неотложного оперативного вмешательства<sup>18)</sup>.

### Процедура исследования



Пациенты были рандомизированы в две группы, и одна группа получала только традиционную терапию в соответствии с рекомендациями Кампании за Выживание Больных Сепсисом (SSC) (контрольная группа: 30 больных), другая группа больных получила гемоперфузию с применением картриджа Тогамухин™ (группа с Тогамухин™: 34 больных) в дополнение к стандартной терапии. Продолжительность гемоперфузии составила 2 часа, а вторую сессию гемоперфузии проводили через 24 часа.

### Изменение оценки SOFA в течение 72 часов



Динамическая Оценка Органной Недостаточности (SOFA) – шкала степени тяжести синдрома полиорганной недостаточности или поражения. Дельта оценки SOFA, являющаяся изменением степени органной дисфункции между базовым уровнем и по истечении 72 часов, показала значительное уменьшение поражения органов в группе с Тогамухин™. По сравнению с контрольной группой на протяжении 72 часов группа с Тогамухин™ показала существенное улучшение общей SOFA, сердечно-сосудистой SOFA и почечной SOFA.

◆ Отрицательные значения дельты оценки SOFA показывают улучшение в органе, отвечающем за функцию, а положительные значения указывают на ухудшение.

### Выживаемость после обычной терапии и гемоперфузии с картриджем Тогамухин™



С поправкой на оценку SOFA, группа с Тогамухин™ показала значительное увеличение 28-дневной (21%) и госпитальной (26%) выживаемости пациентов.



## Целевая группа пациентов и идеальные сроки лечения с применением картриджа Toгамухин™

### Целевая группа пациентов

Toгамухин™ используется в лечении тяжелого сепсиса или септического шока у пациентов, которые отвечают следующим требованиям:

**(А) Эндотоксемия**  
или подозрение  
на грамотрицательную  
инфекцию

и

**(Б) Синдром Системного Воспалительного Ответа (ССВО\*) с нарушением работы как минимум одного органа**



**Тяжелый сепсис или Септический Шок**

\*ССВО определяется наличием, по крайней мере, двух из следующих четырех условий:

- (1) лихорадка или гипотермия (температура тела > 38 °С или < 36 °С)
- (2) тахикардия (ЧСС > 90 уд/мин)
- (3) тахипноэ (частота дыхания > 20 вдохов/мин, или PaCO<sub>2</sub> < 32 мм.рт.ст.)
- (4) уровень лейкоцитов > 12 000 клеток/мм<sup>3</sup>, < 4000 клеток/мм<sup>3</sup> или > 10 % незрелых (молодых) форм

### Идеальные сроки применения картриджа Toгамухин™



ГО: Грамотрицательная  
СПОН: Синдром Полиорганной Недостаточности

После начала септического шока наиболее эффективным является по возможности ранее использование картриджа Toгамухин™. В ходе исследования EUPHAS применение картриджа Toгамухин™ начиналось в течение 24 часов после абдоминального хирургического вмешательства<sup>18)</sup>.



### Картридж Тогамухин™

Адсорбирующая способность в условиях in vitro (бычья сыворотка)	64000 нг эндотоксина или 640000 ЭЕ
Длина	225 мм
Диаметр (max)	63 мм
Объем заполнения	135 ± 5 мл
Волокна (сухой вес)	56 ± 3 г
Давление сопротивления	< 250 мм. рт. ст.
Максимальное давление	500 мм. рт. ст.
Стерилизация	Пар высокого давления
Срок годности	2 года после стерилизации

### Способ применения

Метод	Прямая гемоперфузия (ПГП)
Скорость кровотока	100 (80–120) мл/мин
Длительность гемоперфузии	2 часа
Промывка	не менее 4 л физиологического раствора
Заполнение	500 мл гепаринизированного физ. раствора (4 Ед/мл)
Антикоагулянт	Гепарин болюсно 3 000 Ед, 20 Ед/кг веса тела/час в ходе процедуры. Максимальная доза для пациента во время процедуры – 2 000 Ед/час

### Требуемое оборудование

Насос для крови для экстракорпоральных процедур, скорость тока крови – 20–200 мл/мин, с контролем давления на входе (Pi) и выходе (Po), а также инфузионный насос для подачи антикоагулянтов
Комплект магистралей для крови, совместимый с применяемым насосом
Двухпросветный катетер 12F или 14F

- Стерильно
- Для однократного применения
- Не подлежит регенерации для повторного использования
- Не использовать при вскрытой или поврежденной упаковке
- Не использовать при светло-желтом цвете индикатора стерильности
- Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией

## Литература

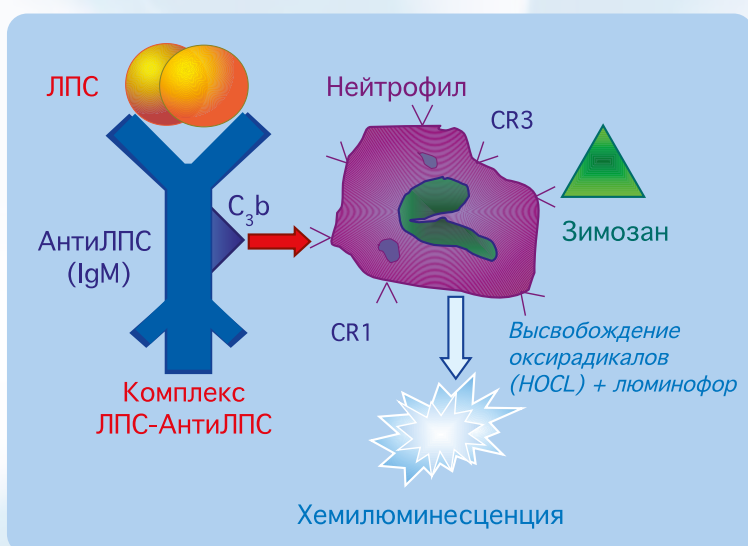
1. Vincent J.L. et al.: Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis, Crit Care 9: S9-S12, 2005
2. Abraham E. et al.: Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction, Crit Care Med 35: 2408-2416, 2007
3. Riedermann N.C. et al.: Novel strategies for the treatment of sepsis, Nat Med 9: 517-524, 2003
4. Cohen J.: The immunopathogenesis of sepsis. Nature 420: 885-891, 2002
5. Jerala R.: Structural biology of the LPS recognition. Int J Med Microbiol 297: 353-363, 2007
6. Stewart I., et al.: Cyanobacterial lipopolysaccharides and human health – a review. Environ Health 5: 1-23, 2006
7. Kuhlen R. et al. eds.: 25 years of progress and innovation in intensive care medicine. (Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2007), 163-176.
8. Marshall J.C. et al.: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study, J Infect Dis 190: 527-534, 2004
9. MacFie J. et al.: Bacterial translocation studies in 927 patients over 13 years. Br J Surg 93: 87-93, 2006
10. Shoji H. et al.: Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. Ther Apher 2: 3-12, 1998
11. Cardoso L.S., et al.: Polymyxin B as inhibitor of LPS contamination of Schistosoma mansoni recombinant proteins in human cytokine analysis. Microb Cell Fact 6: 1-6, 2007
12. Aoki H. et al.: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. Am J Surg 167: 412-417, 1994
13. Vesenini S. et al.: Multi-scale analysis of the toramycin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. Int J Artif Organs 29: 239-250, 2006
14. Sakai Y. et al.: New extracorporeal blood purification devices for critical care medicine under development. Therapeutic Plasmapheresis (XII): 837-842, 1993
15. Cruz D.N., et al.: Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. Crit Care 11: 1-12, 2007
16. Shimizu T. et al.: The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. Eur Surg Res 42: 109-117, 2009
17. Kushi H. et al.: Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. Critical Care 9: R653-661, 2005
18. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al.: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 301: 2445-2452, 2009
19. Sakamoto Y., Mashiko K., Obata N., Matsumoto H., Hara Y., Kutsukata N., Yokota H. Effectiveness of early start of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber columns judging from stabilization in circulatory dynamics in surgical treatment patients. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2010; 14(1): 35-39
20. Dholakia S., Inwald D., Betts H., Nadel D. Endotoxaemia in paediatric critical illness – a pilot study. Critical Care 2011, 15: R141
21. Mitaka C., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. Shock. 2011 Oct; 36(4): 332-8.
22. Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Ярустовский М.Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах. Инфекции в хирургии, No 2, 2011

## ЕАА™ – новые возможности для диагностики эндотоксина при сепсисе

Эндотоксин является наиболее важным микробным посредником, оцениваемым при диагностике сепсиса, и до недавнего времени не было надежного и быстрого способа точно измерить его содержание в кровотоке.

В 1998 г. канадский исследователь Ромашин сообщил о хемилюминесцентном методе диагностики эндотоксина в цельной крови [Journal of Immunological Methods [Romaschin AD, et al. 1998; 212:169-185]].

### Хемилюминесцентный анализ



ЕАА™ (Endotoxin Activity Assay) – это анализ на активность эндотоксина. Тест основан на реакции взаимодействия липида А с весьма специфическими антителами в присутствии собственных нейтрофилов пациента. В соответствии с биологическими принципами иммунитета, комплекс «антиген–антитело» фагоцитируется нейтрофилами, инициированными зимозаном. Нейтрофилы претерпевают ряд внутриклеточных реакций, приводящих к выбросу оксидантных радикалов, которые взаимодействуют с реагентом люминофором. Произведенные во время этой реакции фотоны учитываются в хемилюминесцентном счетчике. Величина суммы выделяемого света за единицу времени пропорциональна концентрации комплексов «антиген–антитело» в крови пациента.

ЕАА™ является достаточно быстрым тестом (всего 30 минут!), имеет очень высокую чувствительность и специфичность к ЛПС. Обеспечивая врачей надежной и своевременной информацией, тест помогает выявить пациентов с высоким риском тяжелого сепсиса и получить максимальную пользу от ранней целенаправленной терапии. В настоящее время это единственный тест для оценки эндотоксина в цельной крови, допущенный FDA.

Для проведения теста лаборатория должна быть оснащена хемилюминометром типа Berthold SmartLine TL (или аналогичным).



**SPECTRAL**  
Diagnostics

### ООО «Б/Б МЕДИКЛ»

Россия, 117437, Москва, ул. Островитянова, д. 11, корп. 1  
Тел./факс: +7 (495) 544-3902  
info@bbmed.ru www.bbmed.ru

1 Подробная информация о современных возможностях диагностики и лечения сепсиса и септического шока представлена на сайте: [ProSepsis.ru](http://ProSepsis.ru)