

PRACA POGLĄDOWA

POZAUSTROJOWE OCZYSZCZANIE KRWI W SEPSIE**EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION IN SEPSIS**

✉ ANDRZEJ KÜBLER

Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu



Andrzej Kübler
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław

Wpłynęło: 03.01.2019
Zaakceptowano: 06.02.2019
Opublikowano on-line: 08.07.2019

Cytowanie: Kübler A. Pozaustrojowe oczyszczanie krwi w sepsie.

Zakażenia XXI wieku 2019;2(3):115–119.

10.31350/zakazenia/2019/3/Z2019021

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Pozaustrojowe oczyszczanie krwi jest uznaną metodą leczenia niewydolności nerek i zatruc. Na podstawie wyników takiego postępowania postawiono hipotezę o leczeniu sepsy przez usuwanie mediatorów procesu septycznego, uwalnianych podczas reakcji immunologicznej na zakażenie. Przeprowadzono badania nad różnymi technikami pozaustrojowymi: hemofiltracją o dużej objętości, hemofiltracją z filtrami o wysokim punkcie odcięcia, hemoadsorpcją lub kombinacjami tych metod. Opisano wiele pozytywnych wyników badań, ale o niewielkiej wartości dowodowej. Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badania kliniczne nie wykazały istotnego obniżenia śmiertelności w wyniku zastosowania tych metod. Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie pozaustrojowego oczyszczania krwi w przyczynowym leczeniu sepsy.

SŁOWA KLUCZOWE: sepsa, pozaustrojowe oczyszczanie krwi, hemofiltracja, hemoadsorpcja, endotoksyna

ABSTRACT:

Extracorporeal blood purification is an acclaimed method of treatment in renal insufficiency or intoxications. Based on the clinical outcomes of this therapeutic management, a hypothesis has been formed that sepsis could be treated by removing inflammatory mediators which are released during immunological response to infection. Studies of various extracorporeal blood purification techniques were conducted, including: high-volume haemofiltration, high cut-off haemofiltration, haemoadsorption or combinations of these methods. Although multiple positive results were described, they usually presented insignificant evidential value. Multicenter, prospective randomized clinical trials did not show any significant decrease in mortality due to instituting these therapeutic methods. Currently there is insufficient evidence to recommend extracorporeal blood purification for causal treatment in sepsis.

KEY WORDS: sepsis, extracorporeal blood purification, haemofiltration, haemo-adsorption, endotoxine

WSTĘP

Pozastrojowe oczyszczanie krwi jest powszechnie uznawane metodą leczenia niewydolności nerek i zatruc. Ta metoda postępowania często jest określana jako leczenie nerkozastępcze, chociaż nie zastępuje całkowicie czynności nerek (np. endokrynnych), skutecznie jednak wspomaga funkcję filtracyjną w takich przypadkach, jak: wzrost stężenia związków azotowych, kwasica tkankowa, zaburzenia elektrolitowe czy przeładowanie płynami.

W tradycyjnym leczeniu nerkozastępczym jest wykorzystywane zjawisko dyfuzji, czyli przechodzenie substancji przez półprzepuszczalne błony na zasadzie różnicy stężeń, określane jako hemodializa. W drugiej połowie XX wieku zaczęto stosować metodę eliminacji pozastrojowej niekorzystnych substancji, opartą na zjawisku konwekcji, czyli różnicy stężeń hydrostatycznych. Metoda ta, nazwana hemofiltracją, szybko znalazła zastosowanie na oddziałach intensywnej terapii (OIT) z uwagi na prostotę postępowania i brak konieczności uzdatniania wody. Wraz z rozwojem obu technik możliwe okazało się ich łączenie zależnie od potrzeb pacjenta, a tę metodę nazwano hemodiafiltracją. Obecnie hemofiltracja i hemodiafiltracja są standardowymi sposobami wspomagania funkcji nerek na OIT, a ich dostępność jest wymagana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z 16 grudnia 2016 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki zdrowotnej w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii (Dz. U. z 2016 r., poz. 2218).

Powszechna dostępność pozastrojowego oczyszczania krwi na OIT oraz skuteczność takiego postępowania w przypadkach ostrego uszkodzenia nerek oraz zatruc naruszyły myśl o zastosowaniu tej metody w leczeniu ciężkich, ogólnoustrojowych zakażeń. Według aktualnej definicji (Sepsis-3) sepsa to zagrażająca życiu dysfunkcja narządów, spowodowana niewłaściwą (rozregulowaną) reakcją organizmu na zakażenie. Sepsa występuje u 16–25% pacjentów OIT i jest najczęstszą przyczyną ich zgonów. Leczenie polega przede wszystkim na eliminacji źródła zakażenia (jeśli to możliwe), farmakoterapii zakażenia (głównie antybiotykoterapii) oraz wspomaganiu czynności narządów. Wyniki

leczenia nie są zadowalające, śmiertelność sięga bowiem 30–50% [1].

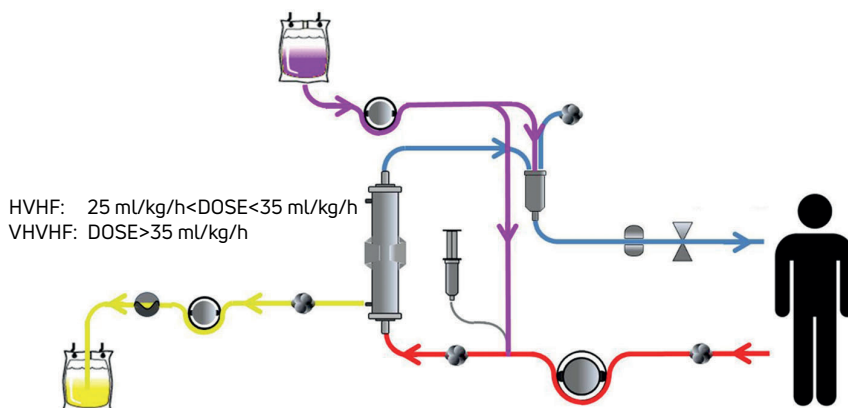
W procesie powstawania sepsy istotną rolę odgrywa immunologiczna reakcja organizmu, wywołana przez czynniki pochodzące ze źródła zakażenia, tak zwane wzorce molekularne związane z patogenem (ang. pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), oraz czynniki pochodzące z uszkodzenia komórek – tak zwane wzorce komórkowe związane z uszkodzeniem (ang. damage-associated molecular patterns – DAMPs). Aktywność najlepiej zbadanego przedstawiciela PAMPs – endotoksyny – rośnie u pacjentów z sepsą i koreluje z ich śmiertelnością. Reakcja układu immunologicznego na zakażenie prowadzi do uwalniania licznych mediatorów reakcji zapalnej, wśród nich prozapalnych i antyzapalnych cytokin. Stężenie cytokin w surowicy gwałtownie wzrasta w przebiegu sepsy, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [1]. W związku z tym postawiono hipotezę terapeutyczną o pozastrojowej eliminacji znajdujących się we krwi PAMPs, DAMPs oraz mediatorów procesu septycznego w leczeniu sepsy [2].

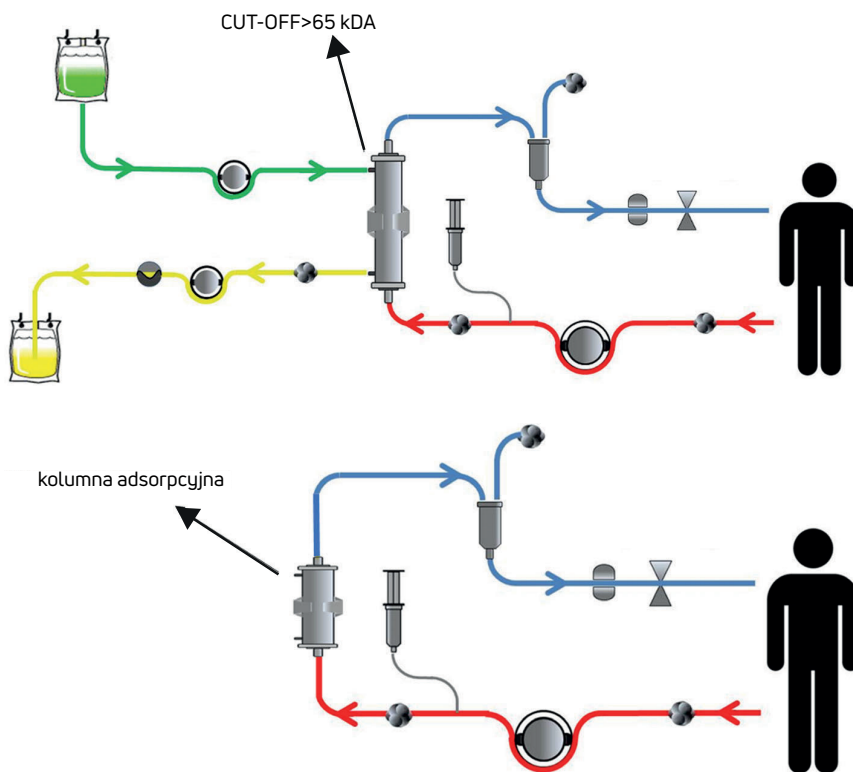
Zastosowanie hemofiltracji z wykorzystaniem błon o możliwości odcięcia (cut-off) 30–60 kDa umożliwiało eliminację przez konwekcję większości mediatorów procesu zapalenia, w tym cytokin [3]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono obecność cytokin w płynie z ultrafiltratu oraz indukcję procesu zapalnego u zdrowych osobników, którym ten płyn podano [4]. To uzasadniało podjęcie obserwacji klinicznych nad eliminacją cytokin w ultrafiltracie; wykazały one brak widocznego wpływu na stężenie cytokin we krwi oraz brak oddziaływania na stan kliniczny pacjentów z sepsą [5]. Seria negatywnych wyników uzasadniła stanowisko ekspertów, że eliminacja cytokin w standardowym leczeniu hemofiltracyjnym nie jest wskazaniem do przyczynowego leczenia sepsy.

HEMOFILTRACJA WYSOKOOBJĘTOŚCIOWA (HVHF)

Stwierdzono, że jeśli eliminacja cytokin w leczeniu standardową hemofiltracją w dawkach około 20 ml/kg/godz. nie jest skuteczna, to może należałoby zwiększyć intensywność

Ryc. 1. Schemat obwodu do hemofiltracji. Filtr do hemofiltracji o zwykłej lub wysokiej objętości. Hemofiltracja o wysokiej objętości – HVHF >25 ml/kg/godz. Hemofiltracja o bardzo wysokiej objętości – VHVHF >35 ml/kg/godz. (według [3]).





Ryc. 2. Schemat obwodu filtracyjnego do hemofiltracji z wysokim punktem odcięcia. Do obwodu włączony filtr o punkcie odcięcia (cut-off) >65 kDa (według [3]).

Ryc. 3. Schemat obwodu do hemoadsorpcji. W obwód włączona kolumna adsorpcyjna (sorbent cartridge) (według [3]).

filtracji. Taka hipoteza prowadziła do przeprowadzenia badań nad hemofiltracją o dużej objętości (ang. high volume hemofiltration – HVHF). Podzielono ją na hemofiltrację wysokiej objętości – HVHF >35 ml/kg/godz. – oraz hemofiltrację o bardzo wysokiej objętości – VHVHF >45 ml/kg/godz. (ryc. 1).

Wstępne, jednośrodkowe i niekontrolowane badania wykazywały korzyści z takiego postępowania w sepsie i wstrząsie septycznym. Przeprowadzono więc badania kliniczne, stosując nawet skrajnie wysokie objętości 75–120 ml/kg/godz. przez czas ograniczony do 6–8 godzin; określono to jako pulsacyjną, wysokoobjętościową hemofiltrację. Ponieważ wyniki obserwacji klinicznych były niejednoznaczne, wykonano duże prospektywne badanie kliniczne nazwane IVOIRE. Badanie to nie wykazało zmniejszenia śmiertelności, poprawy funkcjonowania krążenia, skrócenia czasu pobytu na OIT oraz w szpitalu [6].

HEMOFILTRACJA LUB HEMODIAFILTRACJA Z ZASTOSOWANIEM FILTRÓW O WYSOKIM PUNKCIE ODCIĘCIA (HIGH CUT-OFF – HCO)

Zamiast stosować bardzo wysokie objętości filtracji, można wykorzystać błony półprzepuszczalne o wysokim punkcie odcięcia umożliwiające eliminację cząsteczek o wielkości >65 kDa (ryc. 2). Takie filtry są stosowane u pacjentów z rabdomiolizą lub ze szpiczakiem.

W sepsie wyniki nie były jednoznaczne. Obserwowano znaczącą utratę albumin i innych ważnych dla organizmu cząsteczek, to zaś ograniczało stosowanie tej techniki. Badanie porównawcze filtrów konwencjonalnych i HCO (HICOSS) zostało zatrzymane z uwagi na brak pozytywnych wyników, w związku z tym rozwój tej metody uległ zahamowaniu, choć możliwości dalszych technologicznych usprawnień były przewidywane [7].

HEMOADSORPCJA (HEMOPERFUZJA)

W celu pozaustrojowego oczyszczania krwi można wykorzystać jeszcze inne zjawisko, czyli adsorpcję określonych substancji poprzez kolumnę adsorpcyjną umieszczoną w obrębie obwodu pozaustrojowego (ryc. 3). Metoda ta, o znanych możliwościach w zakresie usuwania substancji toksycznych (trucizn), została wykorzystana również w badaniach nad terapią sepsy.

Metody hemoadsorpcji mogą być specyficzne i niespecyficzne. Przykładem niespecyficznej metody eliminacji mediatorów reakcji zapalnej jest CytoSorb, filtr przeznaczony pierwotnie do eliminacji beta-2 mikroglobulin u przewlekle dializowanych pacjentów. Zastosowanie tego filtra prowadzi do gwałtownej eliminacji cytokin u septycznych pacjentów poddanych hemoadsorpcji, szczególnie IL-6. Filtr ten nie eliminuje endotoksyny oraz IL-10. W wielu doniesieniach pozytywnie oceniono przydatność opisanego leczenia, ale tę opinię powinny potwierdzić kontrolowane badania kliniczne [8].

Hemoadsorpcja specyficzna w leczeniu sepsy polega głównie na eliminacji endotoksyny. Najlepiej poznana technika stosowana w tym celu polega na użyciu adsorbenta zawierającego antybiotyk, polimyksynę B (PMX), wiąże on specyficznie i neutralizuje endotoksynę. Adsorbent PMX powstały i rozwinęły się w Japonii, gdzie pojawiło się wiele doniesień wykazujących korzyść kliniczną z zastosowania filtrów PMX w leczeniu sepsy. Adsorbent PMX (Toraymyxin) w Japonii zostały uznane za rutynową metodę leczenia sepsy, refundowaną w systemie opieki zdrowotnej. Prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone w 10 ośrodkach we Włoszech (EUPHAS) wykazało poprawę hemodynamiczną oraz zmniejszenie się stopnia dysfunkcji narządowej po zastosowaniu hemoperfuzji z filtrami PMX u pacjentów we wstrząsie septycznym spowodowanym zakażeniami wewnątrzbrzusznymi. Obserwowano również zmniejszenie się śmiertelności 28-dniowej z 53% do 32% [9]. Tych korzystnych wyników nie potwierdziło duże kliniczne badanie ABDO-MIX, przeprowadzone w ośrodkach francuskich [10]. Wyniki metaanaliz dotyczących tej metody zazwyczaj były pozytywne [11]. Prospektywne, randomizowane badanie przydatności filtrów PMX u pacjentów z wstrząsem septycznym przeprowadzono w 55 szpitalach w USA i Kanadzie (EUPHRATES). W odróżnieniu od wcześniejszych badań, w klasyfikacji pacjentów do grupy badanej opierano się nie tylko na obrazie klinicznym, lecz również na stwierdzeniu podwyższonej aktywności endotoksyny w surowicy ($>0,6$). Ogłoszone niedawno wyniki tego największego dotychczas kontrolowanego badania nie wykazały zmniejszenia 28-dniowej śmiertelności u pacjentów leczonych hemoadsorpcją PMX [12].

Do eliminacji endotoksyny stosowano też inne filtry adsorpcyjne, np. Alteco. Przeprowadzone obserwacje wprawdzie wykazały u pacjentów ze wstrząsem septycznym

poprawę hemodynamiczną oraz obniżenie się stężenia endotoksyny, jednak nie miały one charakteru badań kontrolowanych [13]. Innym sposobem postępowania jest wykorzystanie filtrów umożliwiających zarówno hemofiltrację, jak i adsorpcję. Jeden z takich filtrów, AN69, (oXiris) wykazał korzystne oddziaływanie na funkcje organizmu u pacjentów z sepsą, ale dokładna ocena jego przydatności wymaga dalszych badań [14]. Uzyskane dotychczas wyniki kontrolowanych badań klinicznych nie potwierdzają przydatności rutynowego stosowania hemoadsorpcji w leczeniu sepsy.

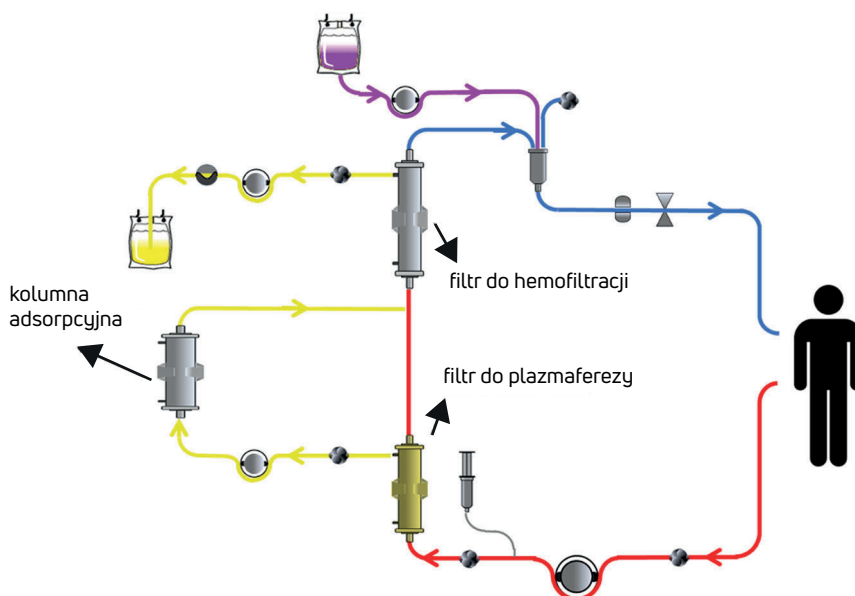
PERSPEKTYWY ROZWOJU TECHNIK OCZYSZCZANIA KRWI W SEPSIE

Adsorpcja może być wykorzystana w różnych systemach pozaustrojowych jako wspólny element hemodializy, hemofiltracji lub plazmaferezy. Takim zaawansowanym systemem jest sprzężone połączenie rozdzielu osocza (plazmaferezy) z adsorpcją osocza, następnie z hemofiltracją (ang. coupled plasma filtration adsorption – CPFA) (ryc. 4).

System taki był stosowany w kilku niewielkich badaniach, a także w randomizowanym badaniu klinicznym COM-PACT, które zostało przerwane z uwagi na brak zakładanych korzyści dla pacjentów oraz kłopoty techniczne związane z obsługą tak złożonego systemu leczenia [15]. Jednak systemy łączące różne elementy pozaustrojowego oczyszczania krwi cechują się dużym potencjałem rozwojowym i w niedalekiej przyszłości mogą się okazać bardzo przydatne [16].

Opisane pozytywne wyniki stosowania w małych grupach lub pojedynczych przypadkach technik, w których wykorzystuje się filtrację lub adsorpcję, mają uzasadnić ich zastosowanie w opornych na leczenie przypadkach wstrząsu septycznego w ramach terapii ratunkowej. Metody te jednak

Ryc. 4. Schemat obwodu do sprzężonej filtracji i adsorpcji (PFA). W obwód włączony filtr do plazmaferezy, kolumna adsorpcyjna i filtr do hemofiltracji (według [3]).



mogą się łączyć z poważnymi powikłaniami, typowymi dla technik pozaustrojowych; należą do nich: krwawienia, problemy związane z antykoagulacją, zaburzenia czynności układu krzepnięcia, problemy z dostępem naczyniowym. Innym istotnym objawem niepożądanym jest utrata albumin i elementów żywienia, zaburzenia elektrolitowe oraz utrata leków. Szczególnie utrata antybiotyków jest niebezpiecznym objawem u chorych z sepsą, u nich bowiem antybiotykoterapia stanowi podstawę leczenia. Pozaustrojowe oczyszczanie krwi w różny sposób wpływa na eliminację antybiotyków. Wysoki klirens nerkowy cechuje antybiotyki hydrofilne (większość antybiotyków beta-laktamowych), natomiast antybiotyki lipofilne (makrolidy, oksazolidiony, amfoterycyna, kaspofungina) mają wysoki klirens pozanerkowy. Eliminacja antybiotyków podczas leczenia pozaustrojowego jest złożona i zależna od techniki i parametrów postępowania. Niezależnie od procesów konwekcji i dyfuzji adsorpcja może wywierać wpływ na eliminację antybiotyków (aminoglikozydy). Dlatego dawkowanie antybiotyków uzależnione od ich stężenia w osoczu stanowi optymalną metodę zapewnienia skuteczności i bezpieczeństwa antybiotykoterapii podczas stosowania technik pozaustrojowych.

Metoda pozaustrojowego oczyszczania krwi jest bardzo atrakcyjna, toteż jej rozwój mają na względzie dalsze badania dotyczące wykorzystania w układach dializacyjnych hodowli komórek nerkowych (bio-nerka) [17] czy też zastosowania pola magnetycznego do oczyszczania krwi (bio-śledziona) [18].

Obecnie można stwierdzić, że nie ma dostatecznych dowodów naukowych umożliwiających rutynowe stosowanie pozaustrojowego oczyszczania krwi w przyczynowym leczeniu sepsy. Badania jednak nie ustaną, aby jak stwierdził w 2003 r. prof. Claudio Ronco, sławny badacz metod leczenia nerkozastępczego: „spełniło się marzenie, że sepsę będzie można kiedyś leczyć terapią pozaustrojową tak skutecznie, jak obecnie leczy się niewydolność nerek”.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

Ryciny 1–4 pochodzą z pracy Ankawi G, Neri M, Zhang J i wsp. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Critical Care* 2018;22(1):262, udostępnionych na podstawie licencji Creative Commons Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowe (CC BY 4.0). Ryciny zmodyfikowano i udostępniono na tych samych warunkach.

PIŚMIENNICTWO

- Kübler A. Sepsa. Edra Urban & Partner, Wrocław, 2017.
- Forni LG, Rizzi Z, Ronco C. Extracorporeal renal replacement therapies in the treatment of sepsis. Where are we? *Semin Nephrol* 2015;35(1):55–63. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.01.006
- Ankawi G, Neri M, Zhang J i wsp. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Critical Care* 2018;22(1):262. doi:10.1186/s13054-018-2181-z
- Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of sepsis patients. *Crit Care Med* 1993;21(4):522–526.
- Cole L, Bellomo R, Hart G i wsp. A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(1):100–106.
- Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P i wsp. High volume versus standard – volume hemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study). *Intensive Care Med* 2013;39(9):1535–1546. doi:10.1007/s00134-013-2967-z
- Villa G, Zoragoza JJ, Shorma A i wsp. Cytokine removal with high cut-off membrane. Review of literature. *Blood Purif* 2014;38(3–4):167–173. doi:10.1159/000369155
- Kopelmann K, Jarczak D, Scheller M i wsp. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care* 2017;21(1):74. doi:10.1186/s13054-017-1662-9
- Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R i wsp. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(23):2445–2452. doi:10.1001/jama.2009.856.
- Payen DM, Guilhot J, Lanney Y i wsp. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015;41(6):975–984. doi:10.1007/s00134-015-3751-z
- Chang T, Tu YK, Lee CT. Effects of Polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review. *Crit Care Med* 2017;45(8):e858–e864. doi:10.1097/CCM.0000000000002362.
- Delinger PhR, Bogshen SM, Antonelli M i wsp. Effect of targeted Polymyxin B hemoperfusion on the 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level. *JAMA* 2018;320(14):1455–1463. doi:10.1001/jama.2018.14618.
- Adamik B, Zieliński S, Śmiechowicz J, Kübler A. Endotoxin elimination in patient with septic shock. An observation study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63(6):475–483. doi:10.1007/s00005-015-0348-8.
- Turani F, Candidi F, Barchetta R i wsp. Continuous renal replacement therapy with the adsorbent membrane oXiris in septic patients. *Crit Care* 2013;17(Suppl 2):P63. doi:10.1186/cc12001
- Livigni S, Bertolini G, Rossi C i wsp. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomized controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(1):e003536. doi:10.1136/bmjopen-2013-003536
- La Manna G, Doneti G. Coupled plasma filtration adsorption: a multipurpose extracorporeal detoxification therapy. *Blood Purif* 2018;46(3):228–238. doi:10.1159/00049023.
- Song JH, Humes HD. Renal cell therapy and beyond. *Semin Dial* 2009;22:603–609.
- Kang JH, Super M, Yung CW i wsp. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. *Nat Med* 2014;20(10):1211–1216. doi:10.1038/nm.3640