

# Изучение безопасности и эффективности препарата очищенного человеческого C1-эстеразного ингибитора у больных с сепсисом

Н. Б. ЛАЗАРЕВА, А. А. ИГОНИН

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней  
Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Москва

## Safety and Efficacy of Pure Human C1-Esterase Inhibitor in the Treatment of Patients with Sepsis

N. B. LAZAREVA, A. A. IGONIN

Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases,  
I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Одним из новых экспериментальных направлений в фармакотерапии сепсиса является воздействие на систему комплемента путем использования C1-эстеразного ингибитора (C1И), относящегося к группе иммунобиологических препаратов. В открытом проспективном исследовании по изучению безопасности и эффективности препарата C1-эстеразного ингибитора было выявлено его позитивное влияние на уровень летальности пациентов с сепсисом. Введение 12 000 МЕ C1И оказывало выраженное подавляющее действие на активность системы комплемента, а также противовоспалительный эффект за счёт блокады комплемент-зависимого звена системного воспаления. Зафиксированные нежелательные и серьезные нежелательные явления не были связаны с введением исследуемого препарата.

*Ключевые слова:* сепсис, C1-эстеразный ингибитор, безопасность, эффективность.

One of the new experimental trends in pharmacotherapy of sepsis is the use of C1-esterase inhibitor (C1I) from the group of immunobiological agents influencing the complement system. An open prospective study on the safety and efficacy of C1I revealed its positive effect on the death rate among the patients with sepsis. In a dose of 12000 IU, C1I had a significant inhibitory action on the complement system activity, as well as an antiinflammatory effect by blocking the complement-dependent link in the systemic inflammation. The adverse and significant adverse events were not associated with the use of C1I.

*Key words:* sepsis, C1-esterase inhibitor, safety, efficacy.

### Введение

Высокие показатели летальности (30—80%) и тенденция к росту заболеваемости определяют необходимость поиска новых эффективных препаратов для лечения сепсиса [1]. Одним из новых экспериментальных направлений в фармакотерапии сепсиса является воздействие на систему комплемента путем использования C1-эстеразного ингибитора (C1И). C1-эстеразный ингибитор представляет собой белок плазмы крови, единственный из известных ингибиторов классического, альтернативного и маннозо-лектинового пути активации комплемента со свойствами непрямого ингибитора калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем [2]. C1И снижает активацию лейкоцитов [3], взаимодействует с эндотоксином [4] и липолисахаридом [5], препятствует развитию септического шока.

Известно, что к факторам, ассоциирующимся с повышением летальности при сепсисе, относятся гиперактивация системы комплемента [6], а также повышенное потребление и развитие относительной недостаточности C1-эстеразного ингибитора [7].

В ряде клинических исследований были продемонстрированы положительные эффекты применения C1И при сепсисе: блокирование классического пути активации комплемента, улучшение функции почек [8], снижение потребности в вазопрессорах, снижение активации нейтрофилов, уменьшение проявлений синдрома повышенной проницаемости капилляров [9] при отсутствии побочных эффектов.

Поскольку C1И относится к группе иммунобиологических препаратов [10], можно ожидать, что фармакокинетические процессы будут подвержены влиянию патологических процессов, развивающихся при сепсисе, поэтому основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики этого протеина могут различать-

© Коллектив авторов, 2008

Адрес для корреспонденции: 119899, Москва, Ленинские горы, МГУ

Таблица 1. Основные клинические и демографические характеристики пациентов, включённых в исследование

Характеристика пациентов	Опытная группа (n=20)	Контрольная группа (n=22)
Возраст, л	52 (18–69)	50 (28–70)
Пол, n		
• мужской	8	9
• женский	12	13
SAPS II, баллы	24 (13–47)	26 (13–41)
APACHE II, баллы	17 (5–26)	12 (4–29)
Диагноз, n		
• пневмония (внебольничная или нозокомиальная)	15	17
• абдоминальная инфекция	0	2
• абдоминальная инфекция и нозокомиальная пневмония	3	2
• инфекция мягких тканей	2	1
Варианты сепсиса, n		
• сепсис	6	8
• тяжёлый сепсис	12	13
• септический шок	2	1
Сопутствующие состояния		
• травма	1	0
• сердечно-сосудистые заболевания и пороки сердца	10	4
• послеоперационный период	11	6
• лимфопролиферативные заболевания	3	2
28-дневная летальность n (%)	2 (10%)	8 (36%)

ся в зависимости от степени активации про- и противовоспалительных систем.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности и безопасности препарата очищенного человеческого С1-эстеразного ингибитора у больных с сепсисом в составе комплексной терапии при внутривенном введении.

## Материал и методы

Объектом исследования были пациенты с верифицированным в течение 48 ч с момента появления клинических симптомов диагнозом сепсиса (ACCP/SCCM, 1991 [2]), которым наряду со стандартной терапией сепсиса внутривенно вводился очищенный человеческий С1И по схеме 6000 МЕ—3000МЕ—2000МЕ—1000МЕ каждые 12 ч, в суммарной дозе 12000МЕ за 48 ч. Контрольную группу составили пациенты с верифицированным диагнозом сепсиса, получавшие стандартную терапию при сепсисе.

У всех больных, включённых в исследование, на 1-, 2-, 3-, 5-, 7-, 10-, 15- и 28-й день с момента верификации диагноза сепсиса проводился анализ основных клинических параметров: частота сердечных сокращений, частота дыханий, артериальное давление и показатели температуры тела. У всех пациентов оценивалась тяжесть состояния в соответствии со шкалами тяжести SAPS II, APACHE II. Лабораторная часть исследования включала изучение клинического и биохимического анализов крови, активности свертывающей и противосвертывающих систем крови, определение концентрации С-реактивного белка (иммунотурбидометрический метод), интерлейкина-6 (ELISA тест), прокальцитонина (иммунотурбидометрический метод), С3 и С4 компонентов системы комплемента (иммунотурбидометрический метод) в 1-, 2-, 3-, 5-, 7-, 10-, 15- и 28-е сутки исследования.

Активность С1И в плазме крови измерялась перед включением в исследование и через 5, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 36, 72 ч и 5, 10, 28 сут от начала введения первой дозы С1И. Активность С1И определяли амидолитическим методом в пробе с избытком С1-эстеразы и специфическим хромогенным субстратом MeOC-Lys(epsilon-Cbo)Gly-Arg-pNA, 5 мМ (BerichromC1-ING, BehringDiagnostics, Герма-

ния). Данные о референтных показателях активности С1И были получены при исследовании плазмы крови 11 здоровых добровольцев.

Серьёзные неблагоприятные явления, неблагоприятные явления (НЯ) и нежелательные лекарственные реакции (НЛР) фиксировались на протяжении 28-дневного периода наблюдения. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Федерального закона № 86 «О лекарственных средствах» и правилами проведения качественных клинических исследований в РФ (ОСТ 42-511-99) и Хельсинской декларации о правах человека.

Оценка статистической достоверности различий между двумя независимыми группами проводилась при помощи Манна-Уитни *U*-теста. Для анализа динамики изменений внутри одной группы в разные промежутки времени, использовался парный тест Вилкоксона. Качественные различия между группами оценивались с помощью теста Фишера. Для проведения корреляционного анализа между двумя переменными использовался коэффициент Спирмена. Статистическая достоверность принималась при значении  $p < 0,05$ . Фармакокинетический анализ проводился с помощью программного пакета PK Solutions ver. 2.0.

## Результаты и обсуждение

В исследование было включено 42 пациента с диагнозом сепсис, из них 20 человек составили опытную группу, 22 — контрольную. Демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оценка клинического состояния пациентов с применением шкал тяжести SAPS II и APACHE II не продемонстрировала достоверных различий между контрольной и опытной группами больных при включении в исследование.

Возбудитель патологического процесса был идентифицирован у 12 из 20 больных лечебной группы. При этом у 6 больных была отмечена бактериемия (табл. 2).

**Таблица 2. Микробиологическая характеристика пациентов**

Возбудитель	Опытная группа, n	Контрольная группа, n
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2
<i>Pneumocystis carinii</i>	1	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1
Цитомегаловирус + <i>Herpes simplex</i>	1	—
<i>Herpes simplex</i>	1	—
<i>Escherichia coli</i>	2	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	—
Сем. Enterobacteriaceae	—	1
Грамотрицательные кокки	—	2

**Таблица 3. Антибактериальная терапия на момент включения в исследование**

Антибактериальные препараты	Опытная группа, n	Контрольная группа, n
<b>Монотерапия</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
Карбапенемы	4	—
Полусинтетические пенициллины	1	2
Макролиды	—	1
Фторхинолоны	—	1
Цефалоспорины III поколения	—	1
<b>Комбинированная терапия</b>	<b>15</b>	<b>17</b>
Полусинтетические пенициллины + макролиды	—	3
Цефалоспорины III поколения + макролиды	2	5
Карбапенемы + рифампицин	3	—
Карбапенемы + аминогликозиды	4	—
Карбапенемы + гликопептиды	3	—
Карбапенемы + гликопептиды + аминогликозиды	1	—
Полусинтетические пенициллины + фторхинолоны	—	3
Цефалоспорины III поколения + рифампицин	—	3
Цефалоспорины III поколения + метронидазол	—	2
Фторхинолоны + макролиды	—	1

В качестве стандартной терапии антимикробные средства назначались всем больным в обеих группах. Выбор антибактериальных препаратов проводился в соответствии с нозологией и микробиологическими данными (табл. 3).

Предшествующая антибактериальная терапия назначалась у 11 пациентов опытной и 13 больных из группы контроля. Самыми часто назначаемыми антимикробными препаратами в опытной группе были карбапенемы ( $n=15$ ) и цефалоспорины III поколения ( $n=10$ ). Существенных различий в сопутствующей терапии между группами не отмечалось.

В ходе 28-дневного наблюдения было зарегистрировано 20 нежелательных явлений (НЯ) и 19 серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Все НЯ и СНЯ, включая 2 летальных исхода, были непосредственно связаны с тяжестью и осложнениями основного заболевания. Также не отмечалось развития нежелательных лекарственных реакций, включая аллергические. СНЯ, зарегистрированные в течение исследования, приведены в табл. 4.

Анализ 28-дневной летальности с применением метода Каплана-Майера, показал тенденцию к увеличению выживаемости в группе пациентов, получавших СИИ (рис. 1). В исследуемой группе летальность составила 10%, в то время как в контрольной — 36% ( $p=0,09$ , Log Rank Mantel-Cox).

В ходе терапии СИИ не было отмечено достоверных различий между группами в динамике основных клинических параметров. В то же время в опытной группе отмечалась тенденция к более низкому значению суррогатного маркера тяжести SAPS II к 7–10 дню исследования. На фоне проводимой терапии у пациентов группы больных, получавших препарат СИИ, концентрация СРБ достоверно снизилась уже к 3 дню исследования по сравнению с пациентами из группы контроля. Аналогичная тенденция была отмечена для прокальцитонина: 1,39 нг/мл (0,26–100,8) vs. 0,82 нг/мл (0–26,9) и интерлейкина-6: 60,5 пг/мл (7,6–184,7) vs. 15,9 пг/мл (3,8–1376). В то же время в основной группе со 2 дня исследования после введения 12000 МЕ СИИ был обнаружен достоверный рост уровня компонентов системы комплемента — С3 и С4 (рис. 2). У пациентов контрольной группы на протяжении всего периода исследования не было отмечено достоверных изменений концентраций С3 и С4.

На протяжении 28-дневного периода наблюдения у пациентов опытной группы, в отличие от контрольной, отмечено достоверное снижение концентраций ИЛ-6 и прокальцитонина. Уже на вторые сутки была зафиксирована достоверная разница в концентрации ИЛ-6 в опытной и контрольной группах: 48,55 пг/мл (10,8–694) vs. 82,5 пг/мл (9,1–115),  $p=0,03$ ).

Таблица 4. СНЯ, зарегистрированные у 20 пациентов опытной группы

Система органов	Краткое описание СНЯ	Возможная связь с исследуемым препаратом	Количество эпизодов СНЯ*
Дыхательная система	Усиление выраженности острой дыхательной недостаточности	Сомнительная	2
	Увеличение объёма поражения лёгочной ткани на основании данных компьютерной томографии	Отсутствует	1
	Пневмоторакс	Отсутствует	2
	Декомпенсация дыхательной недостаточности	Отсутствует	2
Сердечно-сосудистая система	Декомпенсация сердечной недостаточности	Отсутствует	1
	Ятрогенная артериальная гипертензия, связанная с введением вазопрессоров	Отсутствует	1
	Эпизоды артериальной гипотензии	Отсутствует	1
	Септический шок	Отсутствует	1
ЦНС	Прогрессирование нарушения функции ЦНС	Отсутствует	1
ЖКТ	Усиление выраженности динамической кишечной непроходимости	Отсутствует	1
	Желудочно-кишечное кровотечение	Отсутствует	1
Мочевыделительная система	Олигоанурия, требующая проведения гемодиализа	Отсутствует	1
Послеоперационные осложнения	Расхождение краев послеоперационной раны	Отсутствует	1
	Несостоятельность шва в месте постановки абдоминального дренажа	Отсутствует	1
Исход заболевания	Смерть	Отсутствует	2

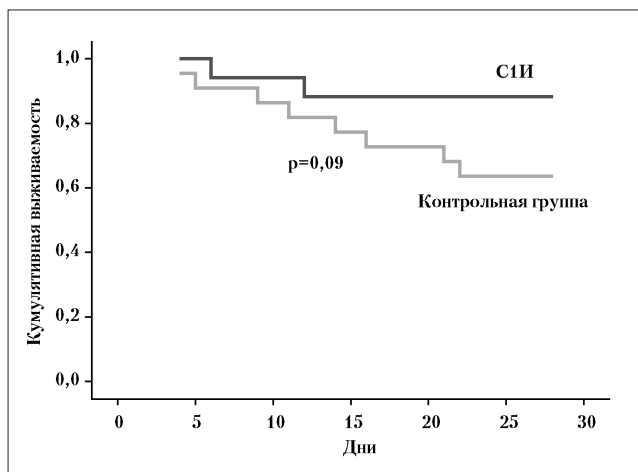


Рис. 1. Анализ летальности (кумулятивная кривая выживаемости Каплана-Майера) на протяжении 28-дневного периода наблюдения пациентов с сепсисом, получавших препарат С1И (опытная группа) и пациентов контрольной группы.

Исходная активность С1И оказалась сопоставимой в опытной и контрольной группах на момент включения в исследование: 1,50 МЕ/мл (1,40—1,80) vs. 1,51МЕ/мл (1,16—1,82). Минимальная активность эндогенного С1И у больных контрольной группы наблюдалась на 2-й день исследования и составила 1,42МЕ/мл (1,04—1,82), к 10 дню наблюдался достоверный прирост активности С1И: 1,92МЕ/мл (1,5—2,38), которая сохранялась на данном уровне и на 28-е сутки. Максимальная активность С1И — 3,26МЕ/мл (2,59—3,7) у пациентов опытной группы наблю-

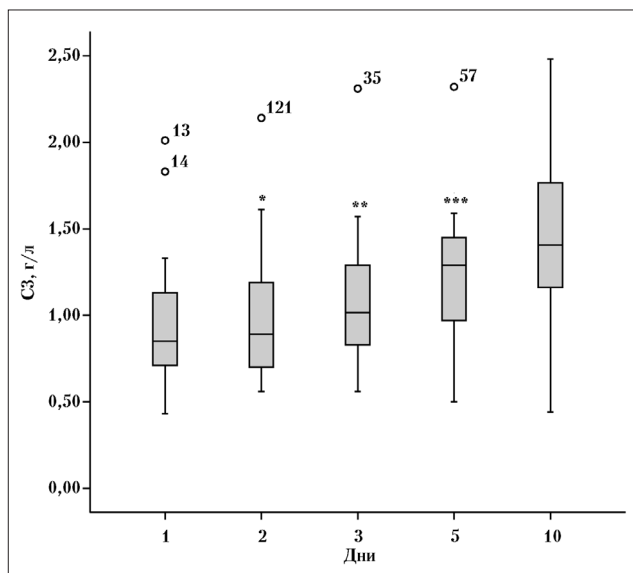


Рис. 2. Динамика концентрации С3 компонента компонента у пациентов опытной группы за 10 дней исследования.

\* —  $p$  (день 2-й — день 3-й) = 0,03;  
 \*\* —  $p$  (день 3-й — день 5-й) = 0,02;  
 \*\*\* —  $p$  (день 5-й — день 10-й) = 0,02.

далась через 36 ч от начала введения препарата, затем было отмечено постепенное снижение активности с достижением близкой к исходной концентрации — 1,58 МЕ (1,42—2,57) к 28 дню.

За время исследования не было зафиксировано ни одного СНЯ и НЯ, связанного с введением препарата С1И. Все зарегистрированные НЯ и СНЯ (включая летальные исходы) полностью со-

относятся с патогенезом и тяжестью сепсиса или сопутствующей патологией. Например, у ряда пациентов сепсис развился как осложнение гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, либо после химиотерапии. Зафиксированные в этих случаях СНЯ и НЯ были связаны с патогенезом данных заболеваний.

Подобные выводы соотносятся с рядом наблюдений, сделанных в работах других авторов, изучавших эффективность и безопасность С1-эстеразного ингибитора при сепсисе. В обсервационном исследовании С. Е. Наск и соавт. [9] в ходе наблюдения за 5 пациентами с клинической картиной тяжёлого септического шока, находящимися на механической вентиляции лёгких и получавшими инотропную поддержку на фоне введения суперфизиологических доз С1И, не было зафиксировано ни нежелательных эффектов препарата, ни летальных эпизодов. Целью работы (двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование) С. Caliezi и соавт. [8] служила оценка эффективности и безопасности парентерального введения С1И у пациентов, поступивших в реанимационные отделения с диагнозом сепсиса или септического шока. За время 90-дневного наблюдения не было получено сведений о возникновении побочных эффектов, патогенетически связанных с введением за двое суток 12000 МЕ С1И. Схожие результаты были также получены при назначении суперфизиологических доз С1И при ожоговом шоке, при синдроме повышенной проницаемости капилляров у больных после трансплантации костного мозга, при лечении реперфузионного синдрома после аорто-коронарного шунтирования.

Среди больных, получавших инфузии препарата С1И, отмечалась тенденция уменьшения ле-

тальности, по сравнению с контрольной группой, на что указывает характер данных, полученных при статистическом анализе с применением метода Каплана–Майера.

На истощение системы комплемента в результате повышенного потребления указывало снижение значений С4, С3, С1И в начале исследования до введения С1И, наблюдавшееся в рамках неконтролируемой системной воспалительной реакции. На фоне введения препарата С1И отмечался прирост концентрации С3, С4 и С1И, наряду со снижением уровня С-реактивного белка.

## Заключение

В открытом проспективном исследовании по изучению безопасности и эффективности препарата С1-эстеразного ингибитора было выявлено его позитивное влияние на уровень летальности пациентов с сепсисом. Кроме того, инфузия 12000 МЕ С1И продемонстрировала выраженный ингибирующий эффект в отношении активности системы комплемента, а также противовоспалительные свойства за счет блокады комплемент-зависимого звена системного воспаления. Зафиксированные нежелательные и серьезные нежелательные явления не были связаны с введением исследуемого препарата.

Наблюдаемая в данном исследовании взаимосвязь исходной активности С1И с содержанием нативных компонентов комплемента (С3 и С4), приростом их концентрации после первого введения 6000 МЕ С1-эстеразного ингибитора свидетельствуют об относительном дефиците С1И у больных с сепсисом и отражает зависимость между степенью этого дефицита и ответом на введение лекарственного препарата С1-эстеразного ингибитора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. et al.* 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. *Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
3. *Zeerleder S., Caliezi C., van Mierlo G.* Administration of C1 inhibitor reduces neutrophil activation in patients with sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 529–535.
4. *Liu D., Cai S., Gu J. et al.* C1 inhibitor prevents endotoxin shock via a direct interaction with lipopolysaccharide. *The Journal of Immunology* 2003, 171: 2594–2601.
5. *Davis A. E., Cai S., Liu D.* C1 inhibitor: biologic activities that are independent of protease inhibition. *Immunobiology* 2007; 212: 4–5: 313–323.
6. *Hack C. E., Nuijens R. J., Felt-Bersma F. et al.* Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. *Am J Med* 1989; 86: 20.
7. *Nuijens J., Eerenberg-Belmer A., Huijbregts C. et al.* Proteolytic inactivation of plasma C1 inhibitor in sepsis. *J Clin Invest* 1989; 84: 443–450.
8. *Caliezi C., Zeerleder S., Redondo M.* C1-inhibitor in patients with severe sepsis and septic shock: beneficial effect on renal dysfunction. *Crit Care Med* 2002; 30: 1722–1728.
9. *Hack C. E., Ogilvie A. C., Eisele B.* C1 inhibitor substitution therapy in septic shock and in vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med* 1993; 19: 19–28.