

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ НА ЭЛИМИНАЦИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СЕПСИСЕ



Р. Э. Якубцевич¹, Н. В. Белявский²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Введение. Сепсис и септический шок составляют весомую долю причин смертельных исходов в отделениях интенсивной терапии. Гемосорбция в сочетании со стандартной терапией сепсиса уменьшает смертность в среднем на 5-7%, значительно снижает потребность пациентов в вазопрессорной поддержке.

Цель исследования. Изучить доступные в литературе данные о воздействии гемосорбции на динамику уровней антибиотиков в плазме крови пациентов.

Материал и методы. Проанализированы результаты более 20 исследований разных гемосорбентов в терапии сепсиса.

Результаты. Получены данные о значительном влиянии сорбентов CytoSorb и Toraymuhin B на фармакокинетику ряда антибиотиков. В отношении белорусских сорбентов «Протеазосорб» и «ЛПС-гемо» данные отсутствуют.

Выводы. Степень элиминации антибактериальных препаратов во время гемосорбции зависит от конкретных особенностей каждого сорбента. Необходимо тщательно изучить все возможные побочные эффекты для максимально эффективного применения гемосорбции в терапии сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, гемосорбция, CytoSorb, Toraymuhin, антибактериальные препараты.

Для цитирования: Якубцевич, Р. Э. Воздействие экстракорпоральной гемосорбции на элиминацию антибактериальных препаратов при сепсисе / Р. Э. Якубцевич, Н. В. Белявский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 1. С. 10-15. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-10-15>.

Введение

Сепсис и септический шок составляют весомую долю причин смертельных исходов в отделениях интенсивной терапии по всему миру [1]. По некоторым оценкам, в США стоимость лечения одного пациента с сепсисом составляет более 50 тысяч долларов при средней летальности 30-40%. Развитие септического шока увеличивает летальность до 90-100%, несмотря на проведение оптимальной терапии [2]. Таким образом, высокая летальность и большие объемы финансовых затрат свидетельствуют о необходимости постоянного совершенствования существующих подходов к терапии сепсиса, а также поиска новых методов лечения.

Согласно критериям SCCM/ESICM, сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию [3]. Патогенетическое это выражается в избыточной продукции цитокинов, инициированной множеством факторов, в том числе бактериальным эндотоксином. Эффект цитокинов стимулирует чрезмерную активацию генерализованного воспалительного ответа, что служит пусковым механизмом развития основных клинических проявлений сепсиса – лихорадки, гипотонии, нарушения проницаемости капилляров, потери внутрисосудистого объема жидкости, депрессии миокарда [4, 5].

Таким образом, можно выделить наиболее важные факторы патогенеза сепсиса – бактериальный эндотоксин и провоспалительные цитокины. Сорбционные методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК) позволяют эффективно модулировать оба этих фактора [6].

В последнее время активно исследуются возможности применения специфических гемосорбентов для элиминации цитокинов и продуктов жизнедеятельности бактерий [7]. Применение гемосорбции в сочетании со стандартной терапией сепсиса уменьшает смертность в среднем на 5-7%, а также значительно снижает потребность пациентов в вазопрессорной поддержке [8]. В то же время нельзя сказать, что гемосорбенты обладают исключительной избирательностью действия.

Рациональная антибиотикотерапия является основой этиотропного лечения сепсиса. Важно как можно скорее назначить наиболее эффективные препараты, поскольку промедление даже в течение часа оказывает негативное действие на выживаемость пациентов [9]. Лекарственные препараты, в том числе антибактериальные, также могут подвергаться элиминации посредством процедуры гемосорбции, поэтому необходимо своевременно выявлять и учитывать этот эффект в комплексной терапии сепсиса с применением методов экстракорпорального очищения крови. В этой связи представляет большой интерес проведение анализа данных о влиянии разных гемосорбентов на концентрации антибактериальных препаратов в плазме при сепсисе.

Цель исследования – изучить доступные в литературе данные о воздействии гемосорбции, применяемой в комплексной терапии сепсиса, на динамику уровней антибиотиков в плазме крови пациентов.

Материал и методы

Проанализированы результаты более 20 исследований эффективности разных гемосорбен-

тов в терапии сепсиса, а также их возможных побочных эффектов, связанных с адсорбцией антибактериальных препаратов.

Результаты и обсуждение

Один из часто используемых на Западе и в России гемосорбентов в терапии сепсиса – CytoSorb (США). Производителем заявлена эффективная элиминация цитокинов, анафилотоксина, миоглобина, свободного гемоглобина, билирубина, разных токсинов и тяжелых металлов [8]. В ряде исследований была продемонстрирована эффективность в терапии септического шока, выраженная в существенном снижении необходимых доз симпатомиметиков для поддержания оптимальной величины артериального давления после проведения сеансов гемосорбции [10, 11, 12]. Тем не менее, в других исследованиях указывается на то, что адсорбция антибактериальных средств также возможна. В одной из работ изучалась способность CytoSorb к элиминации разных классов антибактериальных препаратов – бета-лактамов, фторхинолонов, аминогликозидов, гликопептидов [13]. В результате было установлено, что практически все исследуемые препараты в той или иной степени поглощаются сорбентом, что приводит к снижению их концентраций в плазме крови. Определена максимальная сорбирующая емкость для меропенема (400 мг) и ципрофлоксацина (300 мг). Таким образом, авторы не исключают необходимости дополнительного введения препаратов после гемосорбции, а также рекомендуют проводить мониторинг их концентрации в плазме.

Взаимодействие CytoSorb с гликопептидными антибиотиками также исследовалось Т. Dimski с соавт. [14]. Сравнение концентраций ванкомицина и тейкопланина в плазме до и после проведения 60-минутного сеанса гемосорбции у троих пациентов с септическим шоком показало, что применение сорбционного метода ЭОК привело к снижению уровня ванкомицина в крови до субтерапевтических концентраций. В отношении тейкопланина подобного эффекта не наблюдалось.

Еще одно исследование способности сорбента CytoSorb к адсорбции антибактериальных препаратов – случай лечения 14-летнего пациента с пневмонией, вызванной штаммом MRSA, продуцирующим лейкоцидин Пэнтон-Валентайна. Пациенту проводились сеансы гемосорбции в комплексе с антибактериальной терапией клиндамицином. По результатам мониторинга концентрации препарата в плазме крови было установлено отсутствие значимого влияния сорбента на клиренс клиндамицина. Вместе с тем получены положительные эффекты от применения ЭОК, выраженные в существенном снижении необходимых доз вазопрессоров для поддержания адекватной гемодинамики [15].

Сорбент, содержащий иммобилизованный полимиксин В (Тогаумухин, Япония), также является на сегодняшний день одним из наиболее перспективных в терапии сепсиса и септического шока. Благодаря эффективной адсорбции

эндотоксина, в ряде исследований подтверждено значимое снижение смертности после его применения, особенно у пациентов с изначально высоким риском [16, 17]. Тем не менее, в испытаниях *in vitro*, проводимых в среде с разными антимикробными агентами, такими как пиперациллин, ципрофлоксацин и линезолид, была выявлена способность сорбента к элиминации в разной степени всех исследуемых веществ. При этом снижение концентрации ципрофлоксацина и пиперациллина после перфузии через иммобилизованный полимиксин В составило всего 4-6%, в то время как для линезолида эта величина оказалась равной 20-25% [18]. Установлена также зависимость эффективности адсорбции линезолида в соответствии с длительностью сеансов гемоперфузии. Таким образом, авторы исследования делают вывод о необходимости постоянного контроля концентрации линезолида в плазме крови при проведении комплексной терапии сепсиса с использованием гемосорбции с иммобилизованным полимиксином В [19].

В отличие от линезолида, меропенем не показал существенной способности к элиминации посредством гемосорбции: применение меропенема в дозах 1 г внутривенно через 8 ч в сочетании с сеансами гемоперфузии через сорбент с иммобилизованным полимиксином В не показало значимых различий в концентрации препарата в плазме крови в контрольной и опытных группах [20].

В Республике Беларусь широкое распространение получили антипротеиназные сорбенты «Овосорб», «Протеазосорб» и эндотоксин-связывающий сорбент «ЛПС-гемо». Применение антипротеиназных сорбентов достоверно позволяет эффективно элиминировать избыток цитокинов, а также ряд микробных метаболитов, включающих индол, что позволило снизить летальность у пациентов с сепсисом, которым проводилась гемосорбция в составе комплексной терапии, на 10% в сравнении с контрольной группой [21, 22]. Кроме того, использование антипротеиназных сорбентов позволяет увеличить связывающую способность альбумина, что положительно влияет на транспортные свойства крови и создает благоприятные условия для борьбы организма с инфекцией [23]. Ретроспективный анализ эффективности гемосорбции на сорбенте «Овосорб» в комплексном лечении гнойно-септической патологии у детей также показал существенное улучшение клинико-лабораторных показателей у опытной группы детей в сравнении с контрольной [24]. Вместе с тем установлено негативное воздействие антипротеиназных сорбентов на некоторые параметры обмена веществ: по результатам мониторинга концентрации в плазме незаменимых аминокислот до сорбции и после в группе из 8 пациентов с сепсисом выявлено достоверное снижение уровней незаменимых аминокислот после проведения сеансов ЭОК [25]. Данных о влиянии гемосорбента «Овосорб» или его аналогов на фармакокинетические свойства антибак-

териальных препаратов в мировой литературе не представлено.

Эффективность гемосорбентов для селективной сорбции бактериального липополисахарида (ЛПС) обусловлена тем, что бактериальный ЛПС-комплекс патогенетически является одним из наиболее важных звеньев активации неконтролируемого генерализованного воспалительного ответа, впоследствии приводящего к развитию сепсиса [26]. Применение гемосорбции для элиминации этого соединения у пациентов с сепсисом позволяет добиться существенно-го положительного эффекта, выражающегося в уменьшении уровня гемодинамической и респираторной поддержки, улучшении тканевой перфузии, снижении степени органной дисфункции [27]. Подобные позитивные результаты комплексной терапии сепсиса с применением селективной ЛПС-сорбции достигнуты и у детей [28]. Белорусский сорбент «ЛПС-гемо» имеет доказанную эффективность удаления ЛПС-комплекса из крови, не влияя при этом на ее основные свойства [29]. При использовании сорбента в комплексной терапии пациентов с сепсисом разной этиологии получены результаты в виде улучшения тканевой перфузии, уменьшения выраженности цианоза кожных покровов, стабилизации гемодинамики, снижения выраженности функционально-метаболических нарушений, уменьшения частоты и выраженности озноба, прояснения сознания [30, 31]. Данных о воздействии сорбента ЛПС-гемо на концентрации антибактериальных препаратов в плазме крови у пациентов с сепсисом на момент подготовки обзора в литературе не представлено.

Литература

1. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D. C. Angus [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1303-1310. – doi:10.1097/00003246-200107000-00002.
2. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States / D. F. Gaieski [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 1167-1174. – doi:10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
3. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810. – doi:10.1001/jama.2016.0287.
4. Zanotti, S. Cytokine modulation in sepsis and septic shock / S. Zanotti, A. Kumar, A. Kumar // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2002. – Vol. 11, № 8. – P. 1061-1075. – doi:10.1517/13543784.11.8.1061.
5. Hoffman, W. D. Endotoxin in septic shock / W. D. Hoffman, C. Natanson // Anesth. Analg. – 1993. – Vol. 77, № 3. – P. 613-624. – doi: 10.1213/00005539-199309000-00032.
6. Monard, C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis / C. Monard, T. Rimmelé, C. Ronco // Blood Purif. – 2019. – Vol. 47, suppl. 3. – P. 1-14. – doi: 10.1159/000499520.
7. Возможности элиминации воспалительных медиаторов при сепсисе с помощью сорбционных методов детоксикации / Р. Э. Якубевич [и др.] //

Выводы

Гемосорбция, безусловно, высокоэффективный метод патогенетической терапии в комплексном лечении сепсиса и септического шока наряду с классическими методами антимикробной терапии, гемодинамической и респираторной поддержки. Однако, несмотря на широкие перспективы применения сорбционных методов ЭОК в терапии сепсиса и септического шока, необходимо тщательное изучение конкретных свойств каждого сорбента с целью выявления потенциальных негативных эффектов на обмен веществ и фармакокинетику как антибактериальных, так и других препаратов, применяемых в стандартной лекарственной терапии сепсиса. Особо это актуально в отношении сорбентов отечественного производства, данные о взаимодействии которых с антибактериальными препаратами полностью отсутствуют. Выраженные индивидуальные особенности сорбентов хорошо видны на примере сравнения CytoSorb и иммобилизованного полимиксина В, в то время как первый существенно снижает концентрации меропенема в плазме крови, второй практически не влияет на данный показатель. Все возможные аспекты негативного действия сорбентов должны быть тщательно изучены и учтены при проведении комплексной терапии сепсиса в сочетании с сорбционными методами ЭОК для наиболее эффективного проведения антибиотикотерапии, снижения уровней летальности и частоты побочных эффектов.

- Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 6. – С. 55-57.
8. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls / G. Ankawi [et al.] // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 262. – doi: 10.1186/s13054-018-2181-z.
9. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department / D. F. Gaieski [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 1045-1053. – doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4824.
10. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study / S. Friessecke [et al.] // J. Artif. Organs. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 252-259. – doi: 10.1007/s10047-017-0967-4.
11. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series / K. Kogelmann [et al.] // Crit. Care. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 1-10. – doi: 10.1186/s13054-017-1662-9.
12. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study / F. Hawchar [et al.] // J. Crit. Care. – 2019. – Vol. 49. – P. 172-178. – doi:10.1016/j.jcrc.2018.11.003.
13. In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system / C. König [et al.] // Int. J. Artif. Organs. – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 57-64. – doi: 10.1177/0391398818812601.
14. Elimination of glycopeptide antibiotics by cytokine hemoadsorption in patients with septic shock:

- A study of three cases / T. Dimski [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2020. – Vol. 43, № 12. – P. 753-757. – doi: 10.1177/0391398820917151.
15. Clindamycin clearance during Cytosorb® hemoadsorption: A case report and pharmacokinetic study / E. C. Poli [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 258-262. – doi: 10.1177/0391398819831303.
 16. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Terayama [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 225-233. – doi: 10.1089/sur.2016.168.
 17. Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock: An Analysis from the Evaluating Use of PolymyxinB Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial / J. S. Rachoin [et al.] // *Crit. Care Explor.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. e0083. – doi: 10.1097/CCE.0000000000000083.
 18. Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®) / K. Shimokawa [et al.] // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2012. – Vol. 90. – P. 58-61. – doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.09.046.
 19. Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®). Part 2: Adsorption of two drugs to Toraymyxin PMX-20R cartridges / K. Shimokawa [et al.] // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2013. – Vol. 101. – P. 350-352. – doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.06.032.
 20. The effect of direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized cartridge on meropenem in critically ill patients requiring renal support / W. Singhan [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2019. – Vol. 51. – P. 71-76. – doi: 10.1016/j.jcrc.2019.02.007.
 21. Возможности элиминации цитокинов у больных сепсисом с помощью экстракорпоральных методов очищения крови / Р. Э. Якубцевич [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 89-90.
 22. Методы экстракорпоральной гемокоррекции и их влияние на продукты микробного метаболизма у пациентов с сепсисом / Р. Э. Якубцевич [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 67-70.
 23. Изменение связывающих свойств сывороточного альбумина у пациентов с сепсисом при проведении экстракорпоральной детоксикации / В. А. Предко [и др.] // *Новости хирургии.* – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 83-90.
 24. Ретроспективный анализ эффективности биоспецифической гемоперфузии при гнойно-септической патологии у детей / В. К. Сергиенко [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2012. – № 2. – С. 41-43.
 25. Динамика уровней незаменимых аминокислот в плазме крови пациентов с сепсисом на фоне применения методов экстракорпоральной детоксикации / Р. Э. Якубцевич [и др.] // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 64-69. – doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-1-64-69.
 26. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса / С. Е. Хорошилов [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 83-87.
 27. Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом / И. В. Бовкун [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 68-73. – doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73.
 28. Первый опыт применения селективной ЛПС-адсорбции в комплексной интенсивной терапии детей с грамотрицательным сепсисом после кардиохирургических операций / М. Б. Ярустовский [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 376-381. – doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-376-381.
 29. Исследование гемосовместимости и сорбционной емкости полимиксин-сшитого антилипополисахаридного гемосорбента в стендовых опытах / Д. С. Третьяк [и др.] // *Белорусско-польские дни хирургии : сборник материалов VI Международного научно-практического симпозиума, Гродно, 31 мая 2013 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УО «Гродненский государственный медицинский университет»; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.), А. С. Карпицкий.* – Гродно, 2013. – С. 36-38.
 30. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина / В. В. Кирковский [и др.] // *Военная медицина.* – 2013. – № 3. – С. 98-102.
 31. Изменение среднего артериального давления и общего периферического сопротивления при проведении ЛПС-сорбции у пациентов с септическим шоком в послеоперационном периоде ортотопической трансплантации печени / В. В. Кирковский [и др.] // *Здравоохранение.* – 2019. – № 5. – С. 51-55.

References

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(7):1303-1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
2. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 2013;41(5):1167-1174. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Zanotti S, Kumar A, Kumar A. Cytokine modulation in sepsis and septic shock. *Expert OpinInvestig. Drugs.* 2002;11(8):1061-1075. doi: 10.1517/13543784.11.8.1061.
5. Hoffman WD, Natanson C. Endotoxin in septic shock. *Anesth. Analg.* 1993;77(3):613-624. doi: 10.1213/00000539-199309000-00032.
6. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif.* 2019;47(Suppl 3):1-14. doi: 10.1159/000499520.
7. Yakubtsevich RE, Spas VV, Shapel IA, Kuznetsov OYe. Vozmozhnosti jeliminacii vospalitelnyh mediatorov pri sepsise s pomoshhju sorbcionnyh metodov detoksikacii [Possibilities of eliminating inflammatory mediators in sepsis by means of sorption detoxification methods]. *Anesteziologija i reanimatologija.* 2008(6):55-7. (Russian).
8. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically

- ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit. Care*. 2018;22(1):262. doi: 10.1186/s13054-018-2181-z.
9. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit. Care Med*. 2010;38(4):1045-1053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4824.
 10. Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J. Artif. Organs*. 2017;20(3):252-259. doi: 10.1007/s10047-017-0967-4.
 11. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit. Care*. 2017;21(1):1-10. doi: 10.1186/s13054-017-1662-9.
 12. Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J. Crit. Care*. 2019;49:172-178. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.003.
 13. König C, Röhr AC, Frey OR, Brinkmann A, Roberts JA, Wichmann D, Braune S, Kluge S, Nierhaus A. In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system. *Int. J. Artif. Organs*. 2019;42(2):57-64. doi: 10.1177/0391398818812601.
 14. Dimski T, Brandenburger T, MacKenzie C, Kindgen-Milles D. Elimination of glycopeptide antibiotics by cytokine hemoadsorption in patients with septic shock: A study of three cases. *Int. J. Artif. Organs*. 2020;43(12):753-757. doi: 10.1177/0391398820917151.
 15. Poli EC, Simoni C, André P, Buclin T, Longchamp D, Perez MH, Ferry T, Schneider AG. Clindamycin clearance during Cytosorb® hemoadsorption: A case report and pharmacokinetic study. *Int. J. Artif. Organs*. 2019;42(5):258-262. doi: 10.1177/0391398819831303.
 16. Terayama T, Yamakawa K, Umemura Y, Aihara M, Fujimi S. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2017;18(3):225-233. doi: 10.1089/sur.2016.168.
 17. Rachoin JS, Foster D, Giese R, Weisberg LS, Klein DJ. Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock: An Analysis From the Evaluating Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial. *Crit. Care Explor*. 2020;24(2):e0083. doi: 10.1097/CCE.000000000000083.
 18. Shimokawa K, Takakuwa R, Taya K, Wada Y, Yamazaki N, Murata M, Hirata K, Masuno T, Yokota H, Ishii F. Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®). *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2012;90:58-61. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.09.046.
 19. Shimokawa K, Takakuwa R, Wada Y, Yamazaki N, Ishii F. 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. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.06.032.
 20. Singhan W, Vadcharavivad S, Areepium N, Wittayalerpanya S, Chaijamorn W, Srisawat N. The effect of direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized cartridge on meropenem in critically ill patients requiring renal support. *J. Crit. Care*. 2019;51:71-76. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.02.007.
 21. Yakubtsevich RE, Spas VV, Maksimenko AV, Anisim RA, Toryanik NYe, Borodavko ON, Yanulevich TE. Vozmozhnosti jeliminacii citokinov u bolnyh sepsisom s pomoshhu jekstrakorporalnih metodov ochishheniya krovi. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2008;3(23):88-90. (Russian).
 22. Yakubchevich RE, Predko BA, Spas VV, Savostianik SA. Metody jekstrakorporalnoj gemokorrekcii i ih vlijanie na produkty mikrobnogo metabolizma u pacientov s sepsisom [Extracorporeal blood correction methods and their impact on products of microbial metabolism in patients with sepsis]. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2015;60(5):67-70. (Russian).
 23. Predko VA, Yakubtsevich RE, Spas VV, Stepuro II, Shapel IA, Lazovskaya MV. Izmenenie svjazyvajushhijh svojstv syvorotochnogo albumina u pacientov s sepsisom pri provedenii jekstrakorporalnoj detoksikacii. *Novosti hirurgii*. [Surgery news]. 2009;17(2):83-90. (Russian).
 24. Sergienko VK, Kazhina VA, Yakubtsevich RE, Spas VV, Klochko AI, Yagovdik IN. Retrospektivnyj analiz jeffektivnosti biospecificheskoy gemoperfuzii pri gnojno-septicheskoj patologii u detej [Retrospective analysis of the effectiveness of biospecific hemoperfusion during purulent-septic diseases in children]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2012;(2):41-43. (Russian).
 25. Yakubtsevich RE, Belyavsky NV, Glazev AA, Klisa SD. Dinamika urovnej nezamenimyh aminokislot v plazme krovi pacientov s sepsisom na fone primenenija metodov jekstrakorporalnoj detoksikacii [Dynamics of essential amino acids plasma levels in patients with sepsis treated by the extracorporeal blood purification methods]. *Izvestija Nacionalnoj akademii nauk Belarusi. Serija medicinskih nauk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series]. 2020;17(1):64-69. doi:10.29235/1814-6023-2020-17-1-64-69. (Russian).
 26. Khoroshilov SYe, Karpun NA, Polovnikov SG, Nikulin AV, Kuzovlev AN. Selektivnaja gemosorbicija jendotoksina v lechenii abdominalnogo sepsisa [Selective hemoremoval of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis]. *Obshhaja reanimatologija* [General Reanimatology]. 2009;5(6):83-87. (Russian).
 27. Bovkun IV, Gavrilova EG, Sokolov DV, Shlyk IV. Opyt primenenija selektivnoj LPS-sorbicii v kompleksnoj terapii bolnyh s gramotricatelnyh sepsisom. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2017;14(3):68-73. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73. (Russian).
 28. Yarustovsky MB, Abramyan MV, Soldatkina AO, Komardina EV, Nazarov EI, Plyushch MG, Rogalskaya EA. Pervyj opyt primenenija selektivnoj LPS-adsorbicii v kompleksnoj intensivnoj terapii detej s gramotricatelnyh sepsisom posle kardiohirurgicheskijh operacij [Preliminary report regarding the use of LPS-adsorption in complex intensive therapy for children with gram-negative sepsis after heart surgery]. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2017;62(5):376-381. doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-376-381. (Russian).
 29. Tretjak DS, Gapanovich VN, Kirkovskij VV, Starostin AV. Issledovanie gemosovmestimosti i sorbcionnoj emkosti polimiksin-sshitogo antilipopolisaharidnogo gemosorbenta v stendovyh opytah. In: Garelik PV, Karpickij AS, editors. Belorussko-polskie dni hirurgii. Sbornik materia-

- lov VI Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo simpoziuma; 2013 May 31; Grodno. Grodno: GrSMU; 2013. p. 36-38. (Russian).
30. Gapanovich VN, Kirkovsky VV, Tretiak DS, Golubovich VP, Kutsuk ON, Starostin AV, Melnova NI, Andreev SV. Antilipopolisaharidnyj gemosorbent na osnove sshitogo polimiksina [Antilipolisakharidny haemo sorbent on the basis of sewed polymyxin]. *Voennaja medicina* [Military Medicine]. 2013;(3):98-102. (Russian).
31. Kirkovsky VV, Dzyadzko AM, Gapanovich VN, Prilutsky PS, Ryabtseva TV. Izmenenie srednego arterialnogo davlenija i obshhego perifericheskogo soprotivlenija pri provedenii LPS-sorbcii u pacientov s septicheskim shokom v posleoperacionnom periode ortotopicheskoy transplantacii pecheni [Changing average blood pressure and general peripheral resistance under LPS sorption in patients with septic shock in postoperative period after orthotopic liver transplantation]. *Zdravoohranenie*. 2019;(5):51-55. (Russian).

EFFECT OF EXTRACORPORAL HEMOSORPTION ON ELIMINATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN SEPSIS

R. E. Yakubtsevich¹, N. V. Belyavsky²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Background. Sepsis and septic shock make a significant proportion of the causes of death in intensive care units. Hemosorption in combination with standard sepsis therapy reduces mortality by an average of 5-7% and significantly lowers the need for vasopressor support.

Purpose of the study. Our aim is to investigate the data available about the effect of hemosorption on the dynamics of antibiotic levels in the blood plasma of patients.

Material and methods. The results of more than 20 studies of the efficacy of various hemosorbents in the treatment of sepsis were analyzed.

Results. Data on the significant effect of CytoSorb and Toraymyxin B sorbents on the pharmacokinetics of a number of antibiotics have been obtained. There are no data on the Belarusian sorbents Proteasosorb and LPS-hemo.

Conclusions. The degree of elimination of antibacterial drugs during hemosorption depends on the specific characteristics of each sorbent. All potential adverse effects need to be carefully studied to maximize the use of hemosorption in the treatment of sepsis.

Keywords: sepsis, hemosorption, CytoSorb, Toraymyxin, antibacterial drugs

For citation: Yakubtsevich RE, Belyavsky NV. Effect of extracorporeal hemosorption on elimination of antibacterial drugs in sepsis. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):10-15. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-10-15>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Якубцевич Руслан Эдвардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Белявский Николай Викторович / Belyavsky Nikolay, e-mail: neurogames@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0452-8876

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 01.09.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.01.2021