

# ПЕРСПЕКТИВНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО АДСОРБЦИОННОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Дж. Эммрих (J. Emmrich)<sup>1</sup>, Х.Проет (H.Prohet)<sup>2</sup>, Гизела Спарманн (Gisela Sparmann)<sup>3</sup>, Грит Вайц (Grit Waitz)<sup>3</sup>, В. Рамлоу (W. Ramlow)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение гастроэнтерологии, Ростокский университет, компания «ЗБиоАртПродуктс ГмБХ» (ZBioArtProducts GmbH), Росток, Германия

## ВВЕДЕНИЕ

Методы адсорбционного цитафереза, которые частично удаляют лейкоциты из периферической крови, были признаны безопасными и эффективными методами лечения таких иммунологических заболеваний, как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит и др.<sup>1-3</sup>. В настоящее время на рынке представлено два устройства экстракорпоральной перфузии крови: Adacolumn®, в котором используются шарики из ионообменной смолы, адсорбирующие преимущественно гранулоциты, моноциты, тромбоциты и небольшую часть лимфоцитов. Второе устройство - это Cellsorba®, которое состоит из колонки, заполненной полиэтилентерефталатными волокнами. Это устройство адсорбирует лимфоциты, гранулоциты, моноциты и тромбоциты (снижение количества указанных клеток на 35%).

Увеличение количества тромбоцитов периферической крови было признано общим признаком развития активной фазы ВЗК, а количество тромбоцитов зависит от тяжести заболевания. Интересно, что снижение количества активированных тромбоцитов оказалось возможным ранним показателем эффективности лейкоцитафереза<sup>4</sup>. Следовательно, разработка новых адсорбирующих материалов, дополнительно уменьшающих количество активированных тромбоцитов, а также количество лейкоцитов, будет интересным подходом для лечения пациентов с ВЗК. Цель заключалась в оценке безопасности, переносимости и клинической эффективности нового адсорбционного устройства цитафереза Immunopure®, которое адсорбирует тромбоциты у пациентов с активным язвенным колитом (ЯК).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Демографические данные:

В исследовании принимали участие 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст: 47,1 лет, минимальный возраст: 25 лет, максимальный возраст: 73 года) с ЯК умеренной или выраженной активности, определяемым индексом клинической активности (CAI согласно Рахмилевичу 5: 6-10). Выборка проводилась среди тех пациентов, которым не удалось достичь длительной ремиссии при приёме стероидов и / или иммунодепрессантов, или которым были противопоказаны или стероиды и / или иммунодепрессанты, или пациенты с гиперчувствительностью к стероидам и / или иммунодепрессантам.

Устройство Immunopure® (производства компании «Никкисо» (Nikkiso), Япония) было специально разработано для использования в простых условиях гемоперфузии для удаления активированных гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов. Устройство представляет собой стерилизованный гамма-лучами одноразовый блок, наполненный шариками из ионообменной смолы диаметром 1,0 мм. Общий объем - 350 мл. Свободный объем устройства - 139 мл.



### План исследования

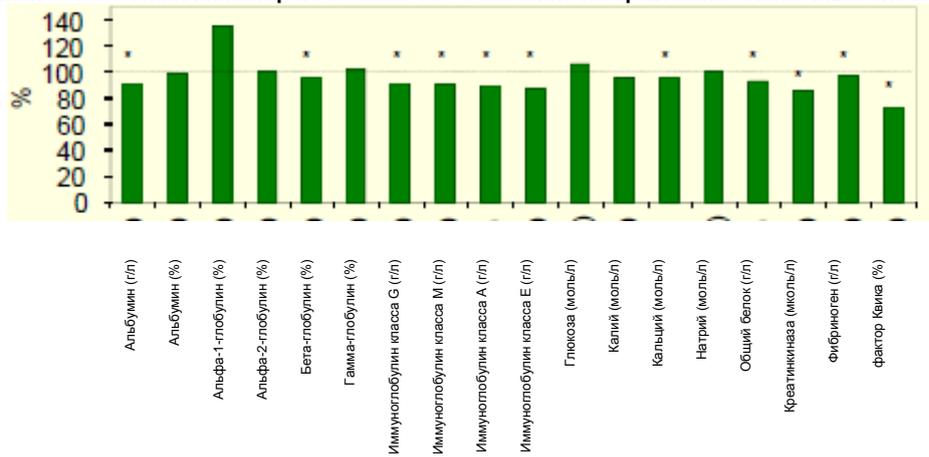
- 5 курсов терапии с интервалом раз в неделю (1-5 неделя) и продолжительностью 60 мин.
- Скорость кровотока - 30 мл/мин., антикоагуляция стандартным гепарином
- Показатели безопасности: лабораторные параметры и показатели жизнедеятельности
- Активность заболевания: оценка CAI (исходный уровень, 6 и 10 недели), а также эндоскопического индекса (исходный уровень, 10 неделя). Клиническая ремиссия при ЯК определяется по шкале CAI 4 или меньше. Клинический ответ определяется как снижение CAI  $\geq 3$  или CAI  $\leq 4$ .

## ВЫВОДЫ

- Процедуры афереза с использованием устройства Immunopure® обеспечивают высокую степень безопасности. Все измеренные параметры безопасности практически не изменились как во время терапии, так и между курсами.
- Такие жизненно важные параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и температура тела, были практически стабильными во время курсов афереза.
- Переносимость процедур афереза с помощью устройства Immunopure® характеризовалась от «хорошей» до «очень хорошей».
- Высокая клиническая эффективность. Частота ответа полностью соответствует частоте ответа, указанного для других устройств адсорбционного цитафереза (Adacolumn®, Cellsorba®) у пациентов, страдающих активным язвенным колитом.
- Необходимы контролируемые исследования для дальнейшего подтверждения эффективности нового устройства.

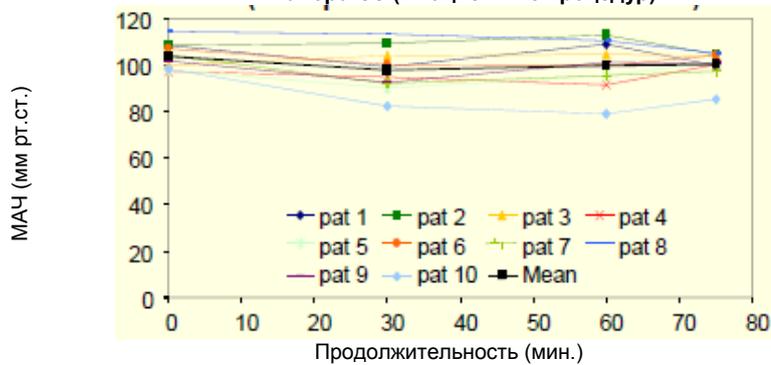
## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Лабораторные параметры безопасности - воздействия во время лечения**  
 % изменение после лечения Имтипориге® 0 мин. 100% значение по сравнению с конечным значением (n = 10, по 5 обработок)

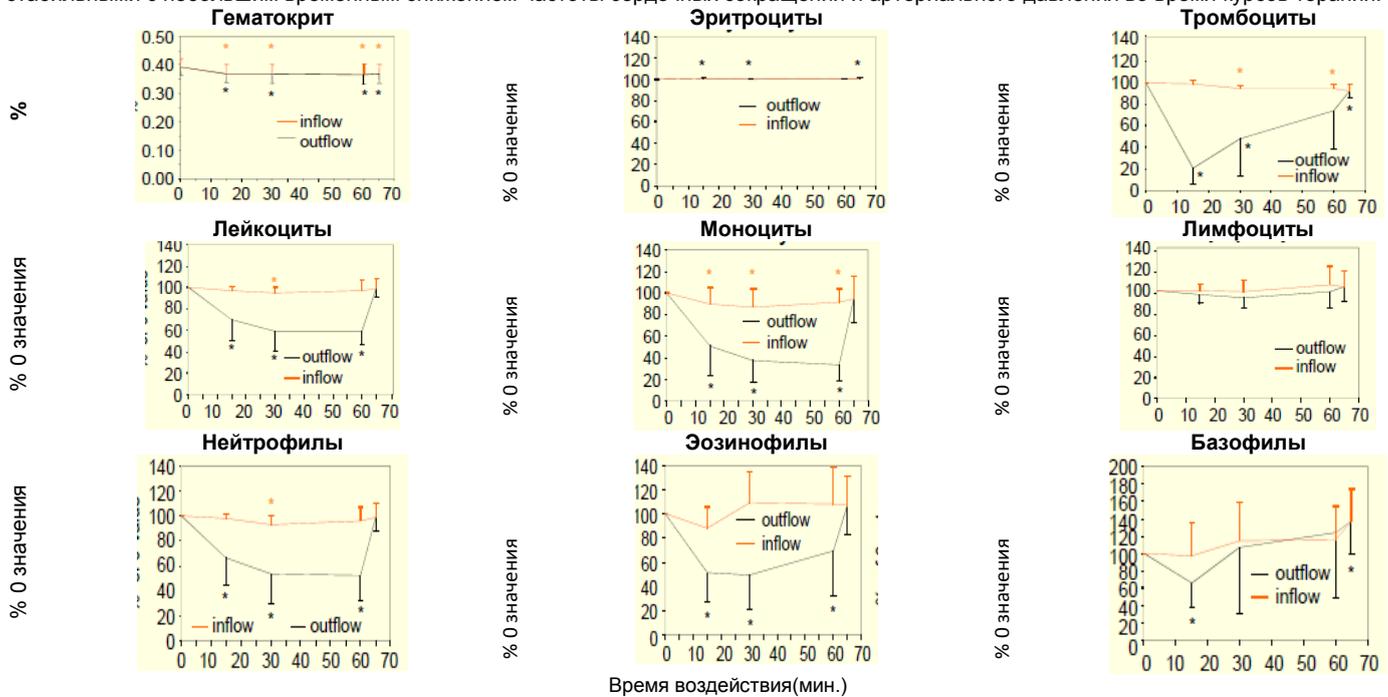


Все 10 пациентов прошли исследование в соответствии с предложенным протоколом. Наблюдаемые изменения параметров безопасности во время терапии и между курсами были в пределах нормы, их разница не была клинически значимой.

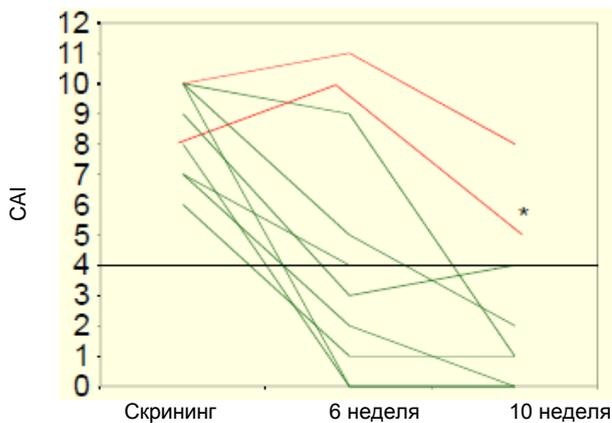
**Среднее артериальное давление во время лечения устройством Имтипориге® (1 пациент = 5 процедур)**



Такие жизненно важные параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и температура тела, оставались стабильными с небольшим временным снижением частоты сердечных сокращений и артериального давления во время курсов терапии.

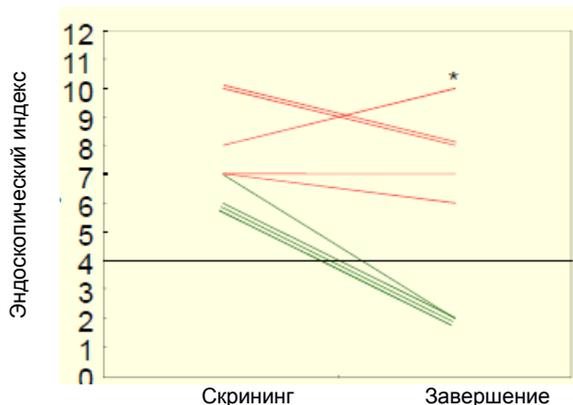


Данные эффективности показали, что особенно быстро количество тромбоцитов снижалось до 20), моноцитов - до 34%, а нейтрофильных гранулоцитов - до 53% во время лечения цитаферезом.



|  | 6 неделя<br>К-во<br>пациентов | %   | 10 неделя<br>К-во<br>пациентов | 5   |
|--|-------------------------------|-----|--------------------------------|-----|
| Выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению» | 10                            | 100 | 10                             | 100 |
| Ремиссия   | 6                             | 60  | 8                              | 80  |
| Ответ  | 1                             | 10  | 0                              | 0   |
| Ремиссия+ответ   | 7                             | 70  | 8                              | 80  |
| Пациенты без ответа  | 3                             | 30  | 2                              | 20  |

Ремиссия (CAI) заболевания была достигнута у 8 из 10 пациентов (80%) на 10 неделе.



| Эндоскопический индекс                              | Окончательная оценка | %    |
|---|----------------------|------|
| Протокольная совокупность                           | 10                   |      |
| Ремиссия  | 4                    | 44,4 |
| Пациенты, не прошедшие эндоскопическое обследование | 1                    | -    |
| Пациенты без ответа                                 | 5                    | 55,6 |

Клиническая ремиссия сопровождалась снижением эндоскопического индекса у 4 из 9 пациентов (44%), давших согласие на эндоскопическое исследование (у 1 пациента эндоскопическое исследование не проводилось).

#### ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

Исследование проводилось при поддержке компании «Никкисо Ко., Лтд.» (NIKKISO Co., Ltd.), Токио, Япония. Авторы благодарят медперсонал Центра афереза в г. Росток за отличную материально-техническую поддержку.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савада К. (Sawada K), Кусугами К. (Kusugami K), Сузуки Й. (Suzuki Y), Бамба Т. (Bamba T), Мунаката А. (Munakata A), Хиби Т. (Hibi T), Симояма Т. (Shimoyama T): Лейкоцитаферез при язвенном колите: результаты многоцентрового двойного слепого проспективного исследование методом случай - контроль с фиктивным аферезом в качестве лечения плацебо.. Американский журнал гастроэнтерологии 100:1362-9, 2005
2. Соеренсен Х. (Soerensen H), Шнайвинд-Мюллер Дж. М. (Schneidewind-Mueller JM), Ланге Д. (Lange D), Кашиваги Н. (Kashiwagi N), Франц М. (Franz M), Ёкояма Т. (Yokooyama T), Рамлоу В. (Ramlow W): Пилотное клиническое исследование цитафереза с использованием Adacolumn у пациентов с системной красной волчанкой. Журнал «Международная ревматология» 26:409-15, 2006
3. Мори С. (Mori S), Нагашима М. (Nagashima M), Йошида К. (Yoshida K), Йошино К. (Yoshino K), Аоки М. (Aoki M), Кавана С. (Kawana S), Хирита И. (Hirata I), Саниабади А. (Saniabadi A), Ёшино С. (Yoshino S): Адсорбционный аферез гранулоцитов при ножных язвах с применением преднизолона и связанным с этим осложнением ревматоидным артритом: отчет о трёх успешных случаях лечения. Международный журнал дерматологии 43:732-5, 2004
4. Фукунага К. (Fukunaga K), Фукуда Й. (Fukuda Y), Ёкояма Ю. (Yokooyama Y), Охниши К. (Ohnishi K), Кусака Т. (Kusaka T), Косака Т. (Kosaka T), Хида Н. (Hida N), Охда Ю. (Ohda Y), Мива Х. (Miwa H), Мацумото Т. (Matsumoto T.) Активированные тромбоциты как возможный ранний маркер для прогнозирования клинической эффективности лейкоцитафереза у пациентов с тяжелой формой язвенного колита. Журнал «Гастроэнтерология». 41:524-32, 2006
5. Рахмилевич Д. (Rachmilewitz D) (в интересах международной исследовательской группы). Месалазин с покрытием (5-аминосалициловая кислота) в сравнении с сульфасалазином при лечении активного язвенного колита. Британский медицинский журнал 1989; 298: 82-86.