

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С В ТЕРАПИИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Е. Ю. Очаковская, А. В. Харькин, Г. В. Лобачева,
Н. Н. Самсонова, Л. Г. Климович, Л. А. Бокерия

НЦ Сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва

Use of Recombinant Activated Protein C in Therapy for Sepsis in Children after Cardiosurgical Interventions

Ye. Yu. Ochakovskaya, A. V. Kharkin, G. V. Lobacheva,
N. N. Samsonova, L. G. Klimovich, L. A. Bockeria

A. N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Сепсис является основной причиной госпитальной летальности среди детей и занимает четвертое место среди всех причин смерти детей до 1 года, второе — среди причин смерти детей от 1 года до 14 лет. *Цель работы.* Оценить возможность включения инфузии активированного протеина С (АПС) в комплексную интенсивную терапию сепсиса у детей первого года жизни после кардиохирургических вмешательств. *Материал и методы.* С января 2005 по апрель 2007 года АПС применен в комплексной интенсивной терапии сепсиса у 36 детей 1-го года жизни. Терапия АПС была начата в первые 24 часа после появления органной дисфункции у 29 (80%) пациентов; в остальных случаях в течение первых 48 часов. *Результаты.* У большинства пациентов на фоне инфузии АПС отмечена стабилизация состояния и регресс синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Умерли 10 (28%) больных, смертность в группе больных с ранним началом инфузии составила 17%, с поздним — 71%. Исходный уровень АПС не влиял на 28-дневную выживаемость. В группе выживших больных в среднем уровень протеина С к концу инфузии был значительно выше, чем у умерших. *Заключение.* АПС в комплексной интенсивной терапии сепсиса детей 1-го года жизни с полиорганной недостаточностью должен быть назначен в первые 24 часа после появления органной дисфункции. *Ключевые слова:* педиатрический сепсис, дротрекогин α -активированный, полиорганная недостаточность.

Sepsis is the principal cause of hospital death among children and ranks fourth among all causes of death in infants under 1 year of age and second in 1-to-14-year-old children. *Objective:* to assess whether activated protein C (APC) infusion may be incorporated into the complex intensive therapy for sepsis in babies of the first year of life. *Subjects and methods.* In January 2005 to April 2007, APC was used in the complex intensive therapy for sepsis in 36 infants of the first year of life. APC therapy was initiated in the first 24 hours after the occurrence of organ dysfunction in 29 (80%) patients and in the first 48 hours in others cases. *Results.* Status stabilization and multiple organ dysfunction (MOD) regression were noted in most patients during APC infusion. Ten (28%) patients died; mortality rates in the groups of patients with early and late infusion were 17 and 71%, respectively. The baseline APC level failed to affect 28-day survival. By the end of infusion, the mean level of protein C was much higher in the group of survivors than that in the deceased. *Conclusion.* APC as a part of the complex intensive therapy for sepsis should be given to infants of the first year of life who had multiple organ dysfunctions within the first 24 hours after the occurrence of organ dysfunction. *Key words:* pediatric sepsis, activated α -drotrecogin, multiple organ dysfunction.

До настоящего времени сепсис остается основной причиной госпитальной летальности среди пациентов детского возраста. Тяжелый сепсис занимает четвертое место среди всех причин смерти детей до 1 года и второе — среди причин смерти детей от 1 года до 14 лет [1]. В 1995 г. в США было зарегистрировано более 42000 случаев бактериального или грибкового сепсиса у детей с летальностью 10,3% (т. е. около 4300 пациентов, что со-

ставляет 7% от всей детской смертности) [2]. Затраты же на лечение сепсиса у детей в США составляют 1,97 млрд долларов в год [2]. Данные по эпидемиологии сепсиса у детей в РФ нам не встретились.

Между тем, количество контролируемых клинических испытаний по проблеме педиатрического сепсиса мало. В течение последних 10 лет у детей используется определение сепсиса, принятое у взрослых, с

различными критическими пороговыми значениями синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [3]. Между тем известно, что дети с сопутствующими заболеваниями (в том числе, с нарушениями иммунитета) составляют значительно большую часть больных тяжелым сепсисом по сравнению со взрослыми.

В основу определения и классификации педиатрического сепсиса были взяты критерии ССВО, которые использовали в клиническом испытании рекомбинантного человеческого активированного протеина С при лечении тяжелого сепсиса у детей (ENHANCE) [1]. Экспертами было принято во внимание, что у детей тахикардия и тахипное являются неспецифическими симптомами целого ряда патологических процессов. В связи с этим, основные отличия в определении ССВО между взрослыми и детьми заключаются в том, что для постановки диагноза ССВО у детей необходимы либо изменения температуры, либо изменения числа лейкоцитов. Кроме того, некоторые критерии должны быть модифицированы с учетом детского возраста. В частности, брадикардия может быть признаком ССВО у новорожденных и грудных детей, тогда как у более старших детей редкий сердечный ритм является предтерминальным состоянием. Гипотермия (температура ниже 36°) может также свидетельствовать о серьезной инфекции, особенно у младенцев.

У взрослых и детей раннего возраста существенно различаются диагностические критерии септического шока. В педиатрической практике шок определяется как тахикардия (может отсутствовать при гипотермии) с симптомами уменьшения перфузии (ослабление периферического пульса по сравнению с центральным, изменение его наполнения, увеличение времени капиллярного наполнения до 2 с и более, мраморные и холодные конечности, снижение диуреза). Нужно помнить, что у детей гипотензия — это поздний признак шока, проявление декомпенсации системы кровообращения, т. е. шок у ребенка может наступить задолго до гипотензии.

Руководство по диагностике и лечению сепсиса у детей (Surviving Sepsis Campaign) рекомендует тактику раннего агрессивного ведения пациентов детского возраста с тяжелым сепсисом и септическим шоком с целью снижения летальности на 25% в течение ближайших 5 лет [4]. Комплексная интенсивная терапия сепсиса у детей должна включать контроль источника инфекции (совместно с хирургами), адекватную антибактериальную терапию, многокомпонентную сопроводительную интенсивную терапию и профилактику сопутствующих органных нарушений.

Появление активированного протеина С (АПС, «Зигрис»®, Eli Lilly, США), судя по полученным в ходе многоцентрового исследования данным, явилось значительным прорывом в лечении тяжелого сепсиса [5]. АПС получили из линии культуры клеток млекопитающих, в которые была встроена ДНК, комплементарная человеческому протеину С. Внедрение в широкую клиническую практику АПС привело к уменьшению смертности в группе больных с тяжелым сепсисом, имеющих высокий

риск смерти или полиорганную недостаточность, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

АПС является первым из нового класса антитромботических ингибиторов коагуляции, используемых для лечения тяжелого сепсиса. Он обладает антикоагулянтной активностью, осуществляемой путем ограничения образования тромбина и ингибирования факторов VIIa и Va. Кроме того, АПС стимулирует фибринолиз путем подавления ингибитора активатора плазминогена 1 и тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза [5]. Он обладает также противовоспалительным действием, ингибируя выработку моноцитами воспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкин 1 и интерлейкин 6) и ограничивая адгезию моноцитов и нейтрофилов к поврежденному эндотелию путем связывания селективных. Кроме того, было продемонстрировано, что АПС модулирует ответ макроорганизма на тяжелую инфекцию [6]. АПС способен подавлять синтез белков апоптоза и уменьшать клеточную смерть при сепсисе [7]. Инфузия рекомбинантного человеческого активированного протеина С вызывает дозозависимое уменьшение уровня Д-димера в плазме и интерлейкина-6 в сыворотке.

В ходе исследования «Международная Оценка Эффективности и Безопасности Рекомбинантного Протеина С при Тяжелом Сепсисе» (PROWESS, 1998–2000 гг.) было показано [5], что рекомбинантный человеческий активированный протеин С уменьшает 28-дневную смертность от любых причин у больных с тяжелым сепсисом. У больных с дисфункцией двух или более органов, леченных АПС, отмечалось уменьшение относительного риска смерти на 22% (уменьшение абсолютного риска на 7,4%) при одинаковом риске развития кровотечения в сравнении с общей популяцией больных [8].

С другой стороны, у больных с недостаточностью одного органа лечение АПС сопровождалось статистически недостоверным уменьшением абсолютного риска 28-дневной смертности от всех причин на 1,7% [9]. Это может быть частично объяснено ограниченным размером подгрупп, не обеспечившим достаточной мощности критерия, чтобы продемонстрировать выгоду в 28-дневной выживаемости.

В целом же, наблюдаемое уменьшение относительного риска смерти составило 19,4%, абсолютное уменьшение риска — 6,1% (рис. 1).

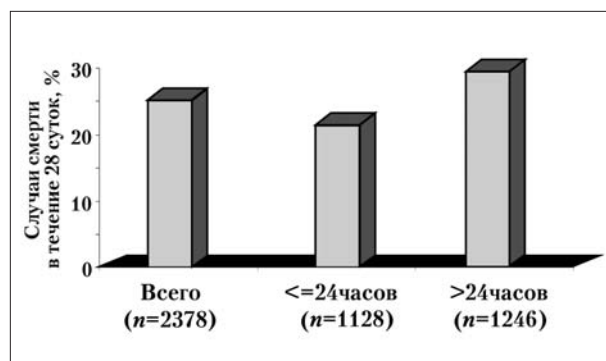


Рис. 1. Количество летальных исходов в течение 28 дней от начала инфузии АПС.

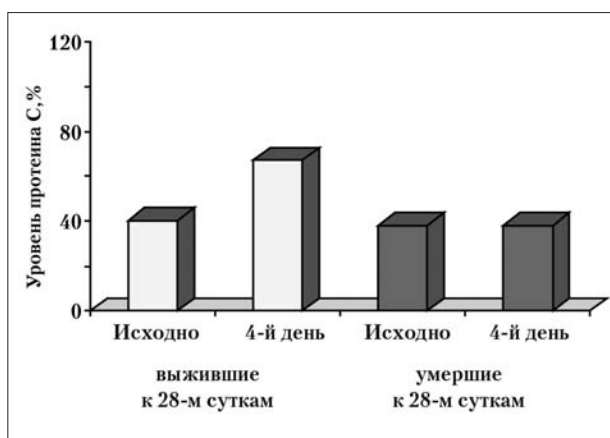


Рис. 2. Уровень протеина С к концу инфузии АПС.

Однако, преимущества терапии АПС сочетаются с повышенной частотой кровотечений в сравнении с плацебо (3,5% против 2%; $p=0,06$). Эти кровотечения возникли, главным образом, во время инфузии препарата (2,4% против 1,0%; $p=0,02$). Важно, что при анализе условий и обстоятельств развития кровотечения выяснилось, что отличие было обусловлено, главным образом, проведением инвазивных процедур [10,11]. Частота естественных кровотечений (например, желудочно-кишечных) у больных в критическом состоянии, получавших АПС, не отличалась от группы больных, получавших плацебо. Кровотечения, связанные с введением АПС, в основном были представлены внутрибрюшными, забрюшинными и внутригрудными кровотечениями, являющимися следствием установки бедренного катетера, надлобковой катетеризации мочевого пузыря, нефростомии, торакоцентеза, биопсии и декорткации легкого [10–12]. Сопутствующее профилактическое применение гепарина не сопровождалось повышением риска кровотечений [5].

Тромбоцитопения ($<30000/\text{мм}^3$), присутствующая в исходном состоянии, являлась критерием исключения в исследовании PROWESS, однако если число тромбоцитов падало ниже этой пороговой величины во время терапии АПС, то решение о прекращении инфузии препарата оставлялось на усмотрение врача. Больные с числом тромбоцитов менее $50000/\text{мм}^3$ имели повышенную частоту серьезных кровотечений в сравнении с остальной популяцией больных, причем это наблюдалось как у больных, получавших плацебо, так и при применении АПС [10]. Среди пациентов с числом тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ при лечении АПС отмечалась меньшая смертность (32%) чем на фоне плацебо (53%) [5].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ) увеличиваются на несколько секунд на фоне введения препарата, однако дифференцировать влияние АПС от эффекта коагулопатии, вызванной сепсисом, невозможно. По этой причине мониторинг параметров коагуляции на фоне инфузии АПС не показан и не может служить основанием для корректировки дозы препарата.

Проведение диагностических и лечебных инвазивных вмешательств требует перерыва в инфузии препарата. Мониторинг параметров коагуляции может помочь в идентификации больных с более высоким риском кровотечения, но его результаты не являются основанием для корректировки дозы препарата. Острая почечная недостаточность и гемодиализ не являются противопоказаниями к лечению АПС, при этом корректировка дозы на фоне экстракорпоральных методов детоксикации в условиях системной гепаринизации не показана.

Комитет по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами (Food and Drug Administration, FDA) одобрил применение АПС для лечения больных с тяжелым сепсисом и высоким риском смерти в первые 24 часа с момента постановки данного диагноза [12]. При этом, по данным исследования ENHANCE смертность в группе больных, которым инфузия АПС была начата в первые 24 часа после появления органной дисфункции, была меньше, чем в группе с более поздним началом инфузии [4] (рис. 1).

Новое рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое, многоцентровое исследование ADDRESS (Исследование Назначения рекомбинантного человеческого активированного протеина С при Ранних Стадиях Тяжелого Сепсиса), в которое, как ожидается, войдут более 11000 больных, проводится в настоящее время и должно разрешить вопрос о потенциальной пользе АПС при тяжелом сепсисе у больных, имеющих низкий риск смерти [10].

По данным PROWESS, в его педиатрической части, была начата первая фаза исследования EVAO (открытое исследование по безопасности, эффективности и фармакокинетике АПС у детей с тяжелым сепсисом). По данным этого исследования, снижение коагулопатии при терапии АПС у детей не отличается от взрослых. Однако основные характеристики заболевания и смертности у детей отличаются от таковых у взрослых.

Второй фазой стало исследование ENHANCE. Результаты педиатрической части этого исследования включали данные по 4- и 28-дневной смертности и безопасности. В дополнении к протоколу исследования PROWESS, исследовали уровень протеина С в педиатрической части ENHANCE. Средний уровень протеина С колебался от 22 до 52% [1]. В конце инфузии в среднем он составлял 57% (12). Исходный уровень протеина С не влиял на 28-дневную выживаемость. Была прослежена статистически достоверная зависимость выживаемости от увеличения уровня протеина С в крови к концу инфузии [1] (рис. 2). Это исследование было начато в предверии исследования RESOLVE, третьей фазы.

Аббревиатура RESOLVE означает «рандомизированное, слепое, плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности дротрекогина альфа в лечении тяжелого сепсиса у детей». Исследование было начато в конце 2002 года, было обследовано 600 детей с тяжелым сепсисом, с дисфункцией двух систем органов: сердечно-сосудистой и дыхательной. В настоящее время проводится анализ полученных данных.

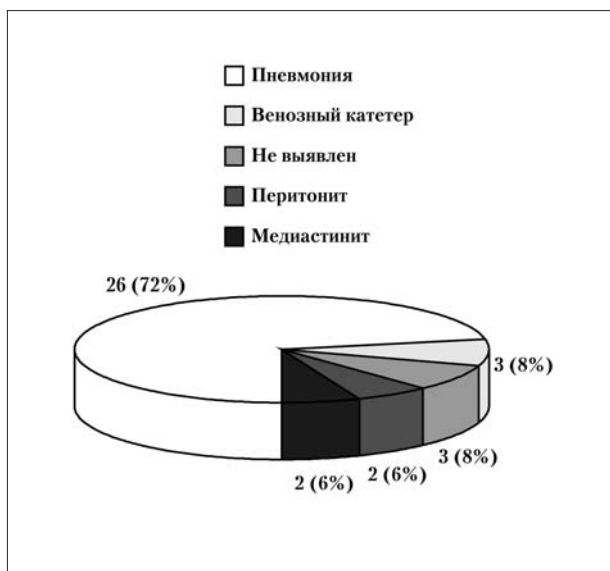


Рис. 3. Первичный очаг инфекции.

Таким образом, АПС является первым препаратом дополнительной терапии, достоверно улучшающим выживаемость у взрослых больных с тяжелым сепсисом и высоким риском смерти. Вопрос о введении препарата должен решаться только при достижении адекватного контроля источника инфекции.

Между тем, вопрос о применении АПС при тяжелом сепсисе у детей, тем более, после кардиохирургических вмешательств, не исследован.

В связи с этим, цель данной работы оценить возможность включения инфузии «Зигриса» в комплексную интенсивную терапию сепсиса у детей первого года жизни после кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы

С января 2005 по апрель 2007 года АПС применен в качестве элемента комплексной интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде у 36-и детей 1-го года жизни, оперированных на сердце и магистральных сосудах. Возраст детей составил $5,1 \pm 4$ мес (11 суток жизни — 1 год), масса тела — $5,8 \pm 2,1$ кг (2,4 кг — 10 кг). В исследование включали больных с синдромом системного воспалительного ответа (3 или 4 признака) и органной недостаточностью. АПС вводили в виде непрерывной внутривенной инфузии в дозе 24 мкг/кг веса тела в час в течение 96 часов. У 23-х (64%) пациентов к моменту начала терапии АПС развился синдром полиорганной недостаточности (СПОН), индуцированный сепсисом (в том числе ОДН — у 22 (61%): ОРДС — у 9 (25%), пневмония — у 13 (36%), ОПН — у 10 (28%), ОСН — у 18 (50%), метаболический ацидоз у 16 (44%) больных).

Критерии диагностики органной дисфункции:

1. Кардиоваскулярная дисфункция — гипотензия, несмотря на в/в введение в течение 2-х часов 40 мл/кг жидкости (систолическое АД снижено на 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы), или необходимость в вазопрессорах для поддержания АД в пределах нормы (допамин или добутамин более 5 мкг/кг/мин или любые дозы адреналина или норадrenalина), или 2 из следующих 5 симптомов:
 - метаболический ацидоз (дефицит оснований свыше 5 мэкв/л)
 - лактацидемия свыше 4 ммоль/л;
 - олигурия (диурез < 0,5 мл/кг/ч, у новорожденных — < 1 мл/кг/ч);

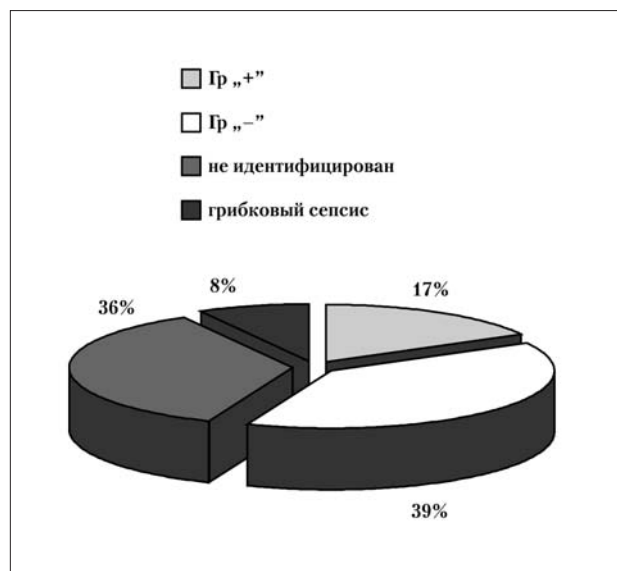


Рис. 4. Этиология сепсиса.

- удлинение времени капиллярного заполнения более 5 сек;
 - кожно-ректальный температурный градиент, превышающий 3°C.
2. Респираторная дисфункция:
 - $PaO_2/FiO_2 < 300$ в отсутствие врожденного порока сердца синего типа или сопутствующей легочной патологии;
 - или $PaCO_2 > 60$ мм рт. ст. или на 20 мм рт. ст. выше обычного $PaCO_2$;
 - или необходимость в $FiO_2 > 0,5$ для поддержания $SaO_2 > 92\%$;
 - или необходимость в ИВЛ.
 3. Неврологическая дисфункция:
 - оценка по шкале ком Глазго < 11 баллов;
 - острое изменение ментального статуса со снижением оценки по шкале ком Глазго на 3 балла.
 4. Гематологическая дисфункция — число тромбоцитов < 80000 в mm^3 или их снижение на 50% от наивысшего уровня, наблюдаемого за последние 3 дня (для хронических онкогематологических больных).
 5. Почечная дисфункция — креатинин плазмы крови в 2 раза превышает возрастную норму или увеличился в 2 раза от базового уровня.
 6. Печеночная дисфункция:
 - уровень общего билирубина > 4 мг/мл (кроме новорожденных);
 - АЛТ в 2 раза выше возрастной нормы.

У 26-и (72%) больных очагом инфекции являлась пневмония, у 3-х (8%) — венозный катетер, у 2-х (6%) был перитонит, у 2-х пациентов (6%) был медиастинит; еще у 3-х детей (8%) первичный очаг инфекции не был выявлен (рис. 3). Уровень прокальцитонина в крови к моменту начала терапии АПС составил $12 \pm 3,1$ нг/мл (при норме до 0,5 нг/мл). Этиология сепсиса: Грам «+» — у 6 (17%), Грам «-» — у 14 (39%), грибковый сепсис — у 3 (8%), возбудитель инфекции не идентифицирован у 13 (36%) (рис. 4). Комплексная интенсивная терапия сепсиса включала антибактериальную терапию, основанную на данных микробиологического мониторинга, инотропную поддержку — допамин 35 (97%) и/или добутамин 27 (75%) и/или адреналин 12 (33%) и/или норадrenalин 4 (11%) и/или милринон 3 (8%) и/или левосимендан 5 (14%), инфузионную терапию, низкие дозы гидрокортизона, антикоагулянты (гепарин или фрагмин 200 мг/кг/сут) и респираторную поддержку [ИВЛ — все пациенты, ингаляция NO — 26 (72%)]. Десяти (28%) пациентам с ОПН проводили перитонеальный диализ. Все больные имели дефицит протеина С, в среднем активность

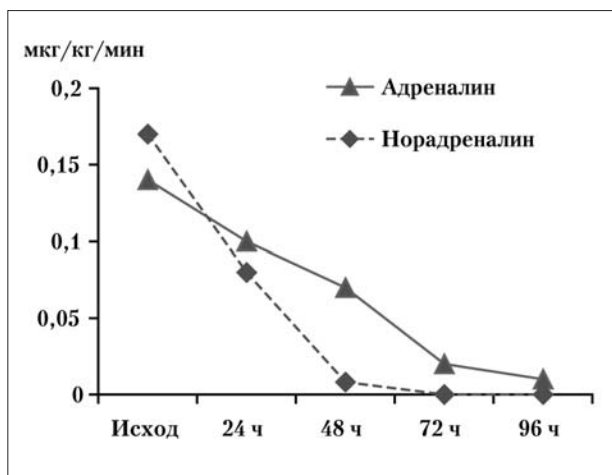


Рис. 5. Потребность в вазопрессорной терапии при инфузии АПС.

его составляла 25% (от 10 до 45% при норме свыше 81%). У 5-и детей к началу инфузии АПС наблюдалась глубокая тромбоцитопения ($<30000/\text{мм}^3$), еще у 10 пациентов количество тромбоцитов не превышало $150000/\text{мм}^3$.

Терапия АПС была начата в первые 24 часа после появления органной дисфункции у 29 (80%) пациентов; в остальных 7 случаях (19%) терапия была начата в течение первых 48 часов от момента появления СПОН.

Первичным критерием оценки эффективности рассматривали смерть от любой причины в течение 28 дней от начала инфузии АПС.

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов уже на фоне инфузии АПС отмечена стабилизация состояния и регресс СПОН: у 6 детей с ОПН (60%) в течение инфузии было отмечено восстановление функции почек, что позволило прекратить перитонеальный диализ; у 13-и пациентов из 22-х с ОДН уже на 3-и сутки инфузии АПС стабилизировались показатели газообмена, что позволило перевести их с искусственной на вспомогательную ИВЛ. 19 больных были переведены на самостоятельное дыхание на 5–11-е сутки от момента начала инфузии.

Через 48 часов от момента начала инфузии АПС существенно уменьшилась потребность в инотропной и вазопрессорной терапии (рис. 5).

К моменту окончания инфузии «Зигриса» уровень протеина С составлял 50% (от 22 до 68%). Он увеличился в среднем на 35%. Исходный уровень АПС не влиял на 28-дневную выживаемость. В группе выживших больных в среднем уровень протеина С к концу инфузии был значительно выше, чем у умерших.

Уровень плазминогена в крови возрос через 6 суток после начала инфузии (рис. 6).

На фоне терапии АПС был отмечен один случай желудочного кровотечения у больного с глубокой тромбоцитопенией ($<30000/\text{мм}^3$) и тяжелым ДВС-синдромом. В остальных случаях серьезных кровотечений не отмечалось.

Двум (5%) пациентам на фоне инфузии АПС была выполнена лапаротомия, 2 (5%) — трахеостомия,

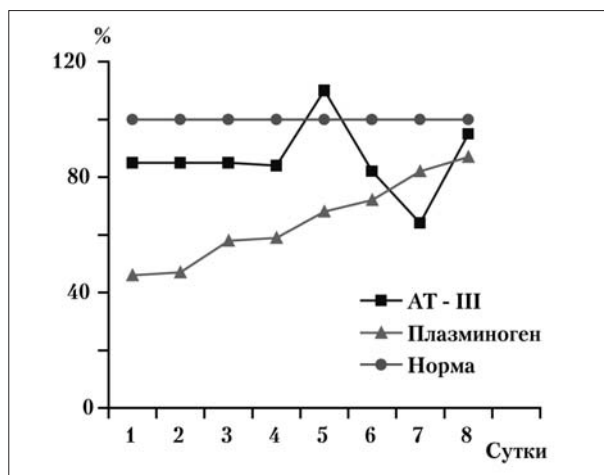


Рис. 6. Антикоагулянтные эффекты АПС.

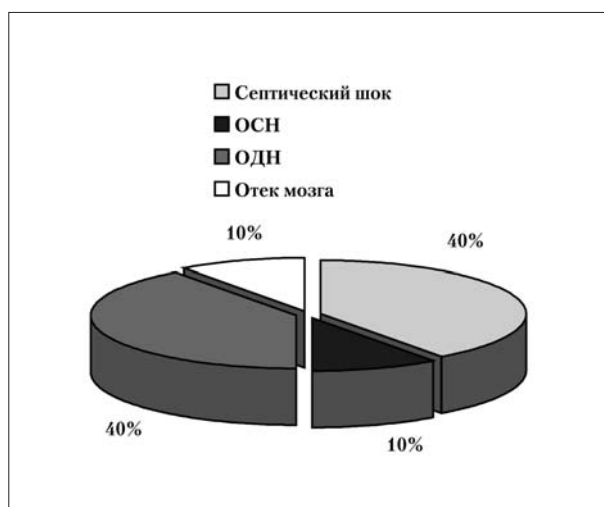


Рис. 7. Причина смерти.

6 (16%) — постановка центрального венозного катетера, 4 (11%) — дренирование плевральной полости, 7 (19%) — дренирование брюшной полости. Инфузия прерывалась за 1 час до проведения любой инвазивной процедуры или оперативного вмешательства и возобновлялась через 1 час и 12 часов спустя, соответственно, в случае отсутствия геморрагических осложнений.

Умерли 10 (28%) больных, причем в первые 4 суток от начала терапии АПС — 6 пациентов. Причиной смерти в четырех случаях стал септический шок, в четырех — ОДН, у 1 — острая сердечная недостаточность (некорригированный врожденный порок сердца), и у 1 — отек мозга (рис. 7). Смертность в группе больных, которым инфузия АПС была начата в первые 24 часа после появления органной дисфункции, составила 17%, а в группе с более поздним началом инфузии — 71%.

Результаты педиатрической части ENHANCE включали данные по 4- и 28-дневной смертности и безопасности. В дополнение к протоколу исследования PROWESS, исследовали уровень протеина С. Была прослежена статистически достоверная зависимость выживаемости от увеличения уровня протеина С в крови к концу инфузии.

ENHANCE: результаты применения АПС у детей (PedCCM, 2006; Vol. 7: 200–211)

Параметры	ENHANCE	ИЦ ССХ
N	187 (15 стран)	36
Возраст	0–18 лет	0–1 год
Предшествующая операция	7,5%	100%
Количество признаков SIRS/органных дисфункций	3,7/2,2	3,6/3,2
ИВЛ	86,1%	100%
Летальность 1–4 сутки.	7%	16%
28-дневная летальность	13,4%	28%
Контрольная группа	нет	нет

Результаты нашего исследования во многом сопоставимы с результатами ENHANCE (см. таблицу), хотя следует учесть исходную тяжесть состояния детей с ВПС, как до, так и после хирургического вмешательства. Мы также проследили зависимость выживаемости от увеличения уровня протеина С в крови к концу инфузии. Кроме того, исходный уровень протеина С не влиял на 28-дневную выживаемость, как и в исследовании ENHANCE. Также как и в исследовании ENHANCE, у нас нет контрольной группы, поскольку мы сочли её создание не этичным. Проводимое в настоящее время мультинациональное рандомизированное исследование эффективности применения АПС у детей RESOLVE должно дать от-

вет о целесообразности его назначения педиатрическим пациентам с тяжелым сепсисом.

Заключение

Ранее (в течение 24 часов появления органной дисфункции) включение АПС в комплекс интенсивной терапии сепсиса с СПОН у детей первого года жизни снижает летальность в этой группе больных; его инфузия совместима с проведением антикоагулянтной терапии и не сопровождается значимыми кровотечениями. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования эффективности и безопасности применения АПС в большей группе пациентов.

Литература

1. Goldstein B., Simon N., Peters M. et al. Results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2006; 7 (3): 200.
2. Watson R. S., Carcillo J. A., Linde-Zwirble et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 695–701.
3. Graf J., Doig G. S., Cook D. J. et al. Randomized, controlled clinical trials in sepsis: Has methodological quality improved over time? *Crit. Care Med.* 2002; 30 (2): 461–472.
4. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 858–873.
5. Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 699–709.
6. Riewald M., Petrovan R. J., Donner A. et al. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science* 2002; 296: 1880–1882.
7. Joyce D. E., Gelbert L., Ciaccia A. et al. Gene expression profile of an antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 11199–11203.
8. Dhainaut J. F., Laterre P. F., Janes J. M. et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intens. Care Med.* 2003; 29: 894–903.
9. Ely E. W., Laterre P. F., Angus D. C. et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinical important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1219.
10. Schein R. M. H., Kinasewitz G. T. Risk/benefit analysis for drotrecogin alfa (activated). *Am. J. Surg.* 2002; 184(suppl.): 25S–38S.
11. Bernard G., Macias W. L., Joyce D. E. et al. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. *Crit. Care* 2003; 7: 155–163.
12. US food and drug administration: Drotrecogin alfa (activated), Xigris, BLA #125029/0. FDA briefing information. US food and drug administration; 6 August 2001. [<http://www.fda.gov/cber/label/droteli112101LB.pdf>].

Поступила 15.08.07