

REZOLUCE ZÁNĚTU

- možná klíč k řešení mortality
septického šoku

Kula R., FN & LF OU, Ostrava



Mortalita na Sept. šok DNES ...



**MORTALITY
IS EXTREMELY HIGH**



Mortalita na Sept. šok DNES ...



CLASSIC TRIAL 2022

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 30, 2022

VOL. 386 NO. 26

Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock

T.S. Meyhoff, P.B. Hjortrup, J. Wetterslev, P. Sivapalan, J.H. Laake, M. Cronhjort, S.M. Jakob, M. Cecconi, M. Nalos, M. Ostermann, M. Malbrain, V. Pettilä, M.H. Møller, M.-B.N. Kjær, T. Lange, C. Overgaard-Steensen, B.A. Brand, M. Winther-Olesen, J.O. White, L. Quist, B. Westergaard, A.B. Jonsson, C.J.S. Hjortsø, N. Meier, T.S. Jensen, M. Bellomo, P. Parshad, J.V. Jensen, N.A. Joseph, J.M. Doucet, J.S. Harbarth, C.G. Sillins



BELGIUM



ITALY



NORWAY



CZECH



SWEDEN



DENMARK



SWITZERLAND



FINLAND



UNITED KINGDOM

... **1554 pacientů v septickém šoku**
... **9 evropských států s vysokou**
úrovní zdravotní péče

Mortalita na Sept. šok DNES ...



CLASSIC TRIAL 2022

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

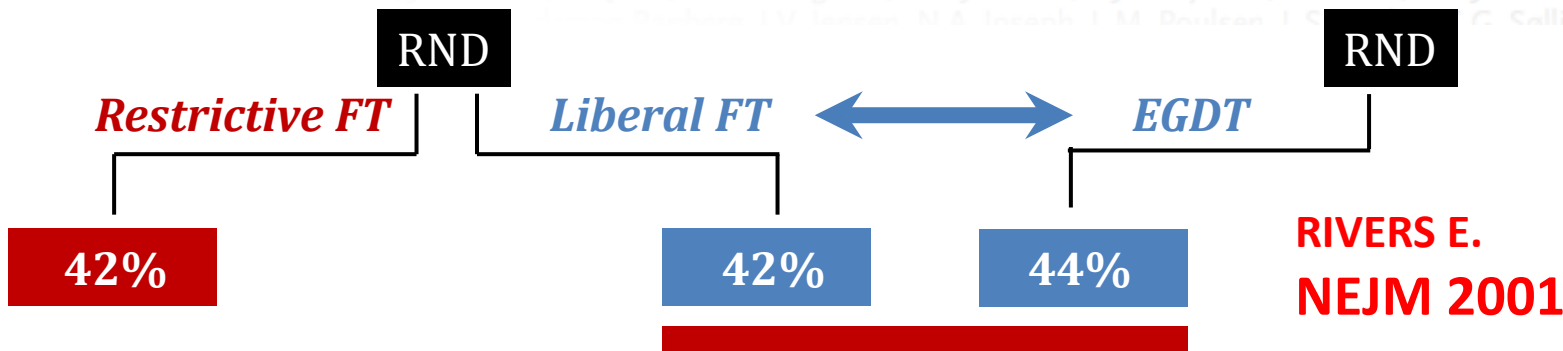
ESTABLISHED IN 1812

JUNE 30, 2022

VOL. 386 NO. 26

Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock

T.S. Meyhoff, P.B. Hjortrup, J. Wetterslev, P. Sivapalan, J.H. Laake, M. Cronhjort, S.M. Jakob, M. Cecconi, M. Nalos, M. Ostermann, M. Malbrain, V. Pettilä, M.H. Møller, M.-B.N. Kjær, T. Lange, C. Overgaard-Steensen, B.A. Brand, M. Winther-Olesen, I.O. White, L. Quist, B. Westergaard, A.B. Jonsson, C.J.S. Hjortso, N. Meier, T.S. Jensen, P. Parham, L.V. Jansen, N.A. Joseph, J.M. Douleur, J. S. C. Sallie



Mortalita na Sept. šok DNES ...



CLASSIC TRIAL 2022

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

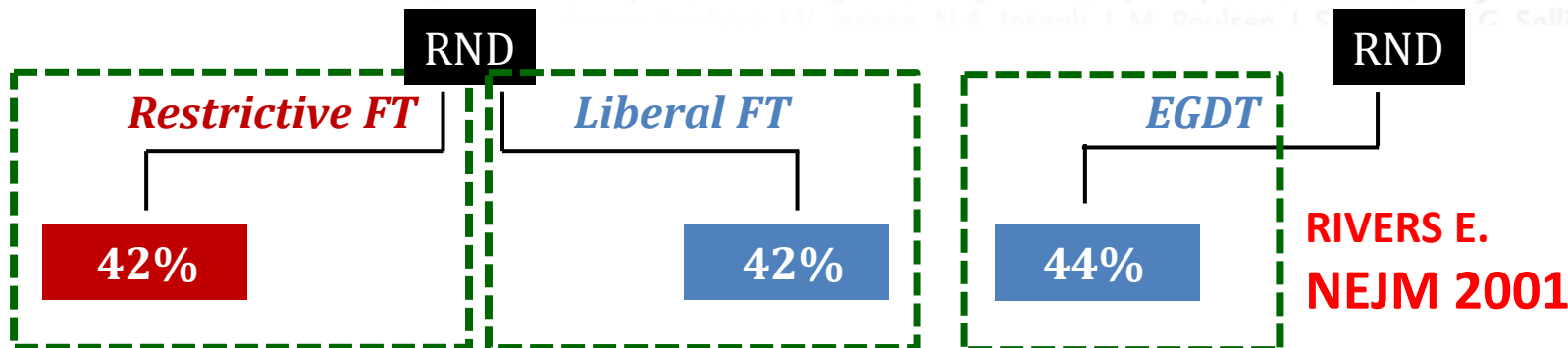
ESTABLISHED IN 1812

JUNE 30, 2022

VOL. 386 NO. 26

Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock

T.S. Meyhoff, P.B. Hjortrup, J. Wetterslev, P. Sivapalan, J.H. Laake, M. Cronhjort, S.M. Jakob, M. Cecconi, M. Nalos, M. Ostermann, M. Malbrain, V. Pettilä, M.H. Møller, M.-B.N. Kjær, T. Lange, C. Overgaard-Steensen, B.A. Brand, M. Winther-Olesen, I.O. White, L. Quist, B. Westergaard, A.B. Jonsson, C.J.S. Hjortso, N. Meier, T.S. Jensen, P. Parshad, L.V. Jansen, M.A. Joseph, J.M. Doucetan, J. S. ... C. Sallio



**RIVERS E.
NEJM 2001**





... ať děláme v průběhu prvního týdne s pacienty
cokoliv, **NEMÁ TO ZÁSADNÍ VLIV**
NA ↓ JEJICH 90 DENNÍ MORTALITY

WHY?

Možné trajektorie pacienta ...



... prijatého **s dg septický šok** u ktorého byla zahájená **tradiční léčba** (ATB, tekutiny + vazopresory, kortikoidy ...)

... **cca 10% pacientů**

... příčinou je zvykle extrémně agresivní infekční agens (pyogenní streptokok, pneumokok ...) s excesivní zánětovou odpovědí ($\uparrow\uparrow$ IL-6)

... příčinou úmrtí je hemodynamické selhání – zvykle kardiogenní fenotyp septického šoku (hypotenze je výsledkem vazodilatace a současně kardiodeprese - \downarrow CO, \downarrow LVEF)

... za 3-4 dny EX NOR a EX HCT

... za 4-5 dnů EX ATB

... do 6 dnů významný pokles SOFA, extubován a dimitován z ICU na standard

... **cca 40% pacientů**

Možné trajektorie pacienta ...



... prijatého **s dg septický šok** u kterého byla zahájena **tradiční léčba** (ATB, tekutiny + vazopresory, kortikoidy ...)

... za 3-4 dny EX NOR a EX HCT

... za 4-5 dnů EX ATB

... **ale nenásleduje významný pokles SOFA skóre** (špatně se budí, nelze odpojit od UPV, bez diuretik oligurie, netolerují enterál, jsou dependentní na nízké dávce NOR ...) = **protrahované MODS**

... **cca 50% pacientů**

2/3 podíl na 90-denní mortalitě septického šoku

Pokud chceme snížit 90-denní mortalitu na septický šok, pak toto je důležitá podskupina pacientů kterým je potřeba se věnovat.

Akorát nevíme CO JIM JE je a CO MÁME S NIMI DĚLAT ☹



Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis?*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; David R. Nelson, MS; Mark D. Williams, MD, FCCM

Crit Care Med 2011; 39:1050 –1055

„In summary, we showed that, in a large international severe sepsis database, the pattern of individual organ **SOFA scores in the 4-day period before death was one of relatively stable levels** of organ failure. **Hence, patients have persistent, more than dramatically worsening, organ dysfunction just before death.**“

Příčina setrvalého MODS ... ??



... tj. alterované katabáze

- „*catabasis*“ = návrat z choroby ke zdraví

Podobně jako u jiných chronických zánětlivých onemocnění se zdá, že hlavní příčinou setrvalého MODS je

ALTERACE REZOLUCE ZÁNĚTU

Gudernatsch V et al. *Immunotargets Ther.* 2020; 9:31-41.

- alterace **deaktivace zánětlivé odpovědi**
- alterace „**po-zánětlivého úklidu**“
 - = ↓ **autofagie**
 - = ↓ **lymfatické drenáže** (finální „*spláchnutí*“ debris)

... jakákoliv z výše uvedených alterací je spojená s **protrahovaným „*functio laesa*“ (= protrahované MODS)**

Příčina setrvalého MODS ... ??



... tj. alterované katabáze

- „*catabasis*“ = návrat z choroby ke zdraví

Podobně jako u jiných chronických zánětových onemocnění se zdá, že hlavní příčinou setrvalého MODS je

ALTERACE REZOLUCE ZÁNĚTU

Gudernatsch V et al. *Immunotargets Ther.* 2020; 9:31-41.

- alterace **deaktivace zánětové odpovědi**
- alterace „**po-zánětového úklidu**“
 - = ↓ **autofagie**
 - = ↓ **lymfatické drenáže** (finální „*spláchnutí*“ debris)

... jakákoliv z výše uvedených alterací je spojena s **protrahovaným „*functio laesa*“** (= protrahované MODS)

Deaktivace zánětu ...



... obnáší řadu kroků

- útlum produkce a současná degradace chemokínů a pro-IR cytokinů
- zastavení tkáňové infiltrace aktivovanými leukocyty
- apoptóza „již vycestovaných“ leukocytů s expresí „*find me*“ a „*eat me*“ signálu
- fagocytóza apoptotických leukocytů tkáňovými makrofágy (tzv. efferocytoza)
- konverze makrofágů z pro-zánětové formy (M1) na pro-rezoluční formu (M2) s produkcí „hojivých faktorů“ – TGF, VEGF

Deaktivace zánětu ...



... obnáší řadu kroků

- **útlum produkce** a současná degradace chemokínů a **pro-IR cytokinů**
- zastavení tkáňové infiltrace aktivovanými leukocyty
- apoptóza „již vycestovaných“ leukocytů s expresí „*find me*“ a „*eat me*“ signálu
- fagocytóza apoptotických leukocytů tkáňovými makrofágy (tzv. efferocytoza)
- **konverze makrofágů z pro-zánětové formy (M1) na pro-rezoluční formu (M2)** s produkcí „hojivých faktorů“ – TGF, VEGF

Deaktivace zánětu ...



... obnáší řadu kroků

... je humorálně a celulárně regulovaná **(není to pasivní děj!!!)**

- mimo jiné, to vytváří **předpoklad pro terapeutický tj. pro-rezoluční zásah**

... nedostatečná deaktivace zánětu může být způsobená **excesivním pro-IR inzuletem, vyšším věkem, nebo fenotypem**

... nedostatečná deaktivace zánětu je spojená s **protrahovaným „functio laesa“**

pro deaktivaci IR...



STOP signál pro deaktivaci IR...



nature
immunology

Nat Immunol. 2001 Jul;2(7):612-9.

Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution

Bruce D. Levy, Clary B. Clish, Birgitta Schmidt, Karsten Gronert and Charles N. Serhan

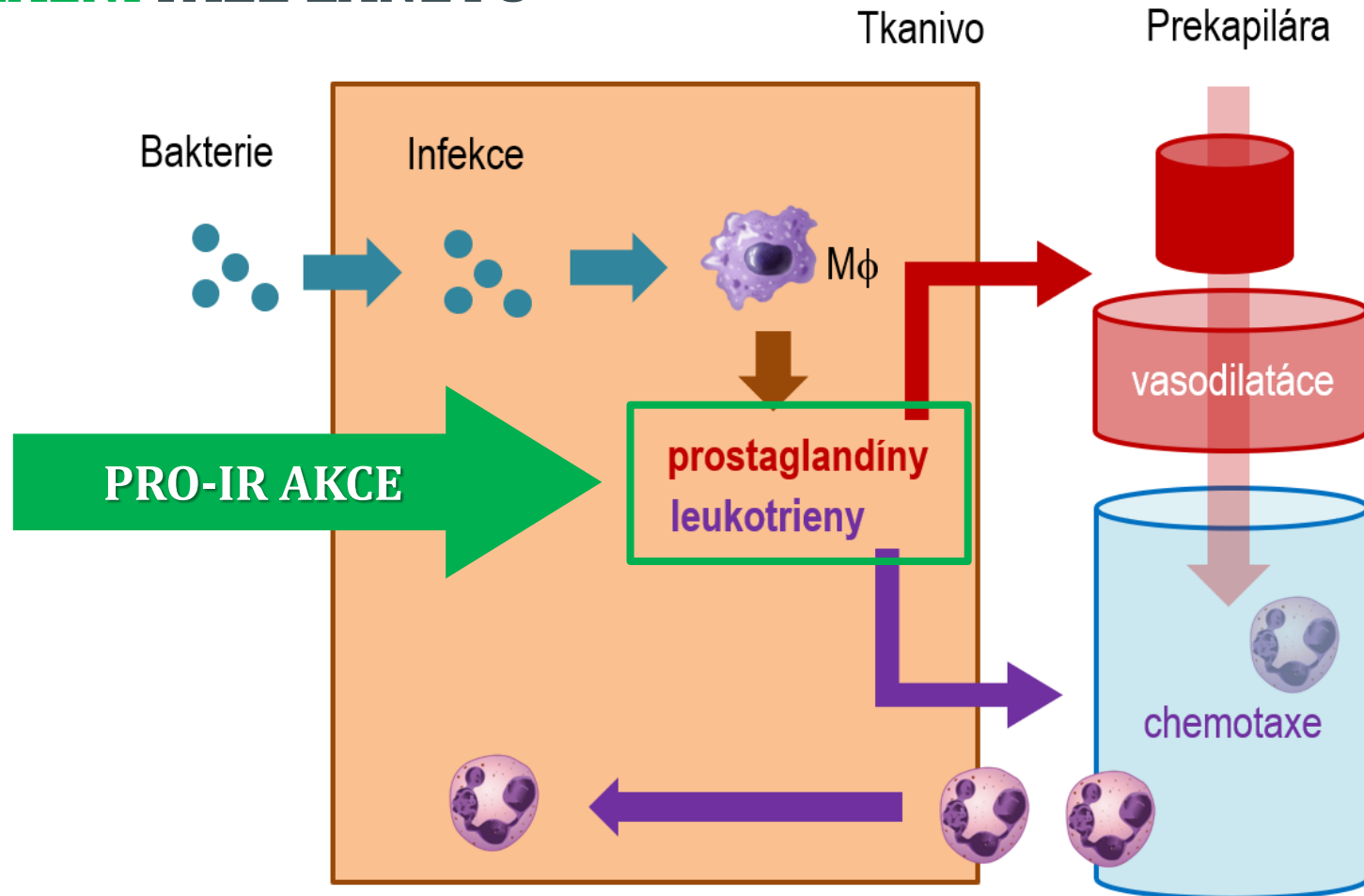
Leukotrienes (LTs) and prostaglandins (PGs) amplify acute inflammation, whereas lipoxins (LXs) have unique anti-inflammatory actions. Temporal analyses of these eicosanoids in clinical and experimental exudates showed early coordinate appearance of LT and PG with polymorphonuclear neutrophil (PMN) recruitment. This was followed by LX biosynthesis, which was concurrent with spontaneous resolution. Human peripheral blood PMNs exposed to PGE₂ (as in exudates) switched

... souvisí s dynamikou akce eicosanoidů
v zánětovém exudátu

STOP signál pro deaktivaci IR...



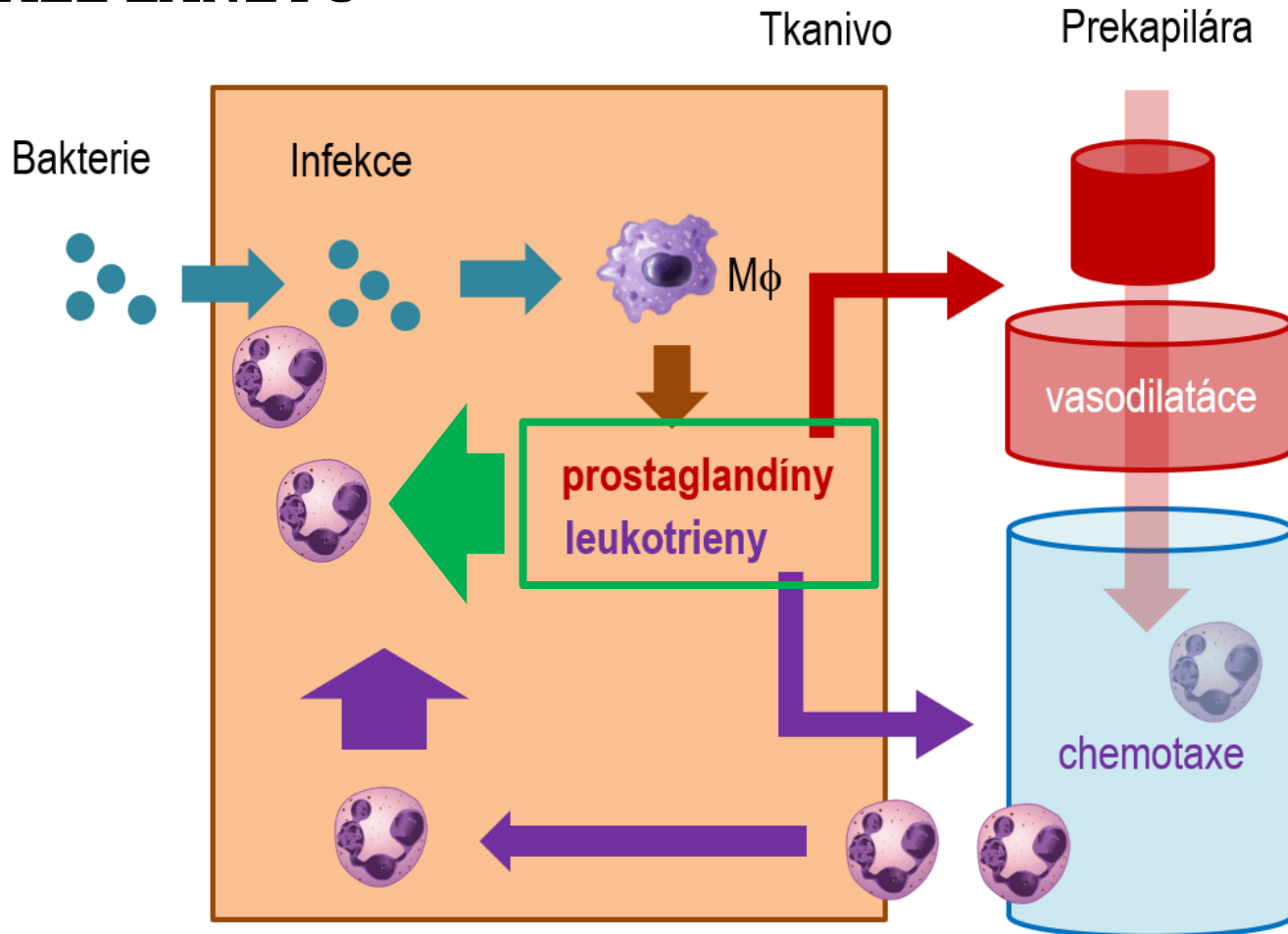
INICIÁLNÍ FÁZE ZÁNĚTU



STOP signál pro deaktivaci IR...



POZDNÍ FÁZE ZÁNĚTU

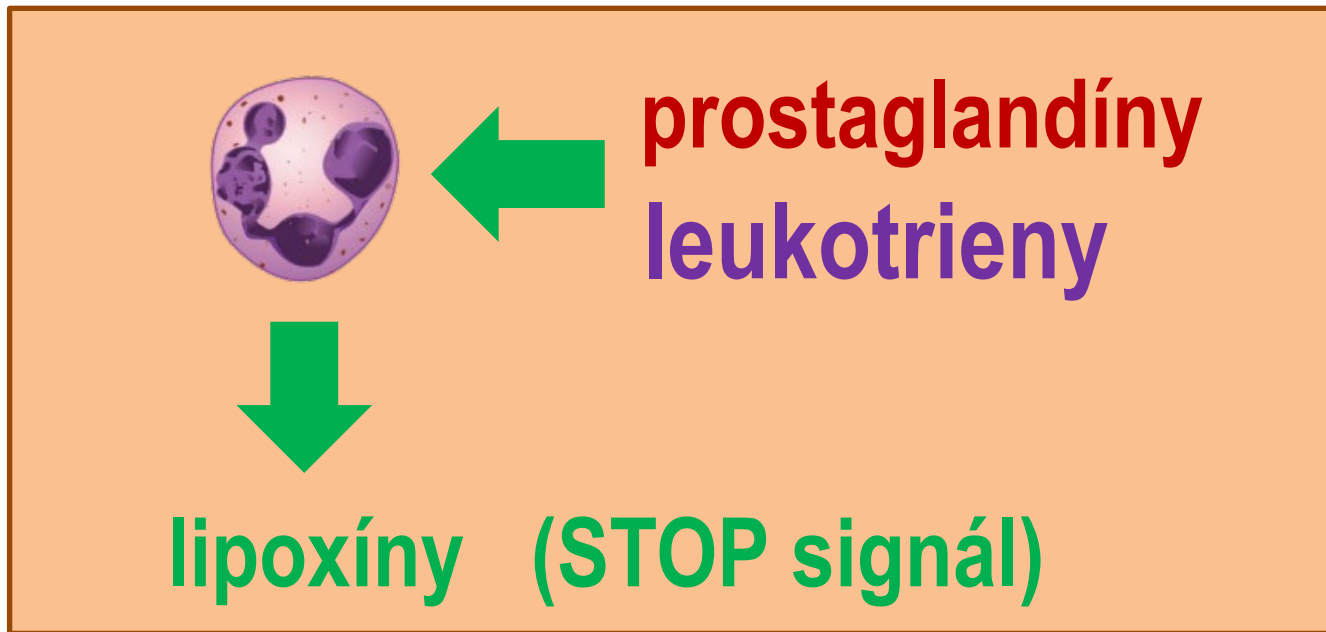


STOP signál pro deaktivaci IR...



POZDNÍ FÁZE ZÁNĚTU

Tkanivo (EXUDÁT)

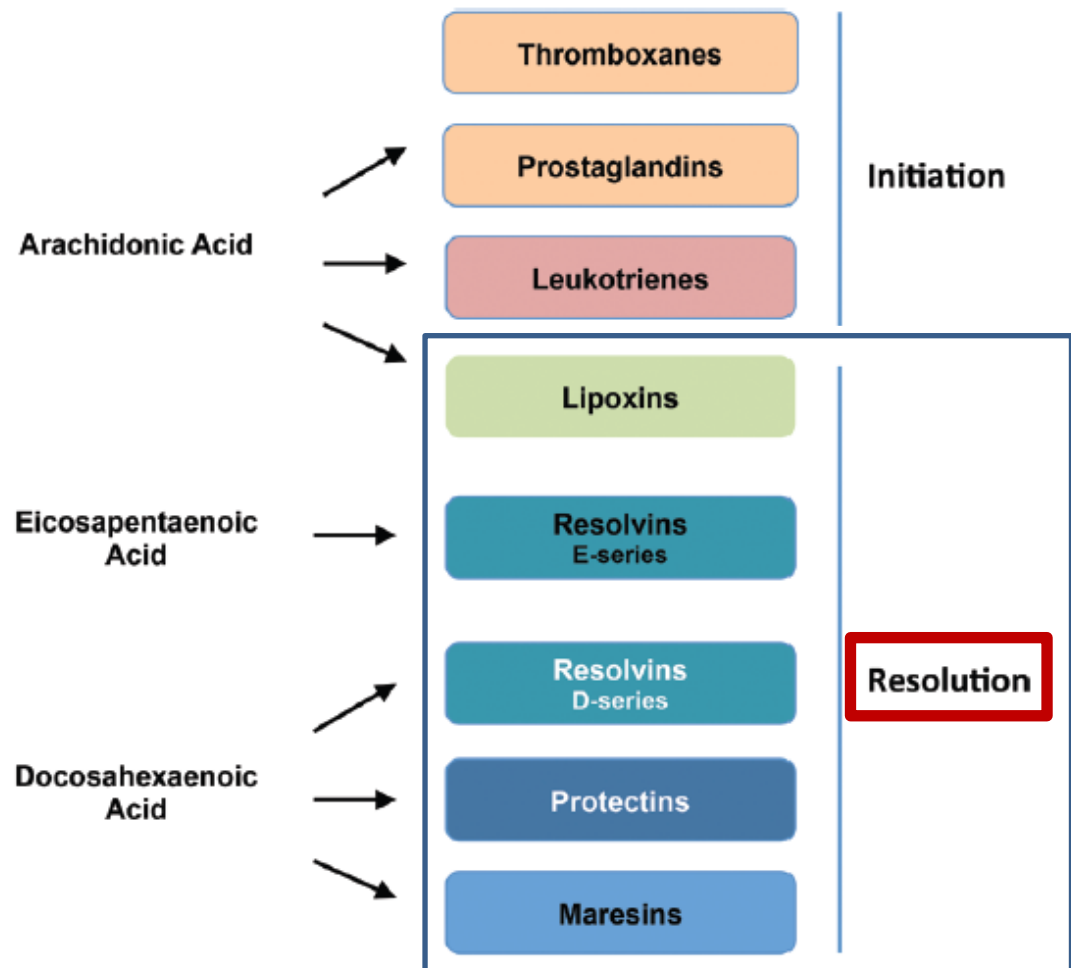


- ↓ PMN rekrutment, ↑ apoptozu PMN, ↑ efferocytozu, ↑ konverzi
- ↓ M1Φ na M2Φ, **aktivace syntézy dalších lipidových mediátorů**

SPMs ...



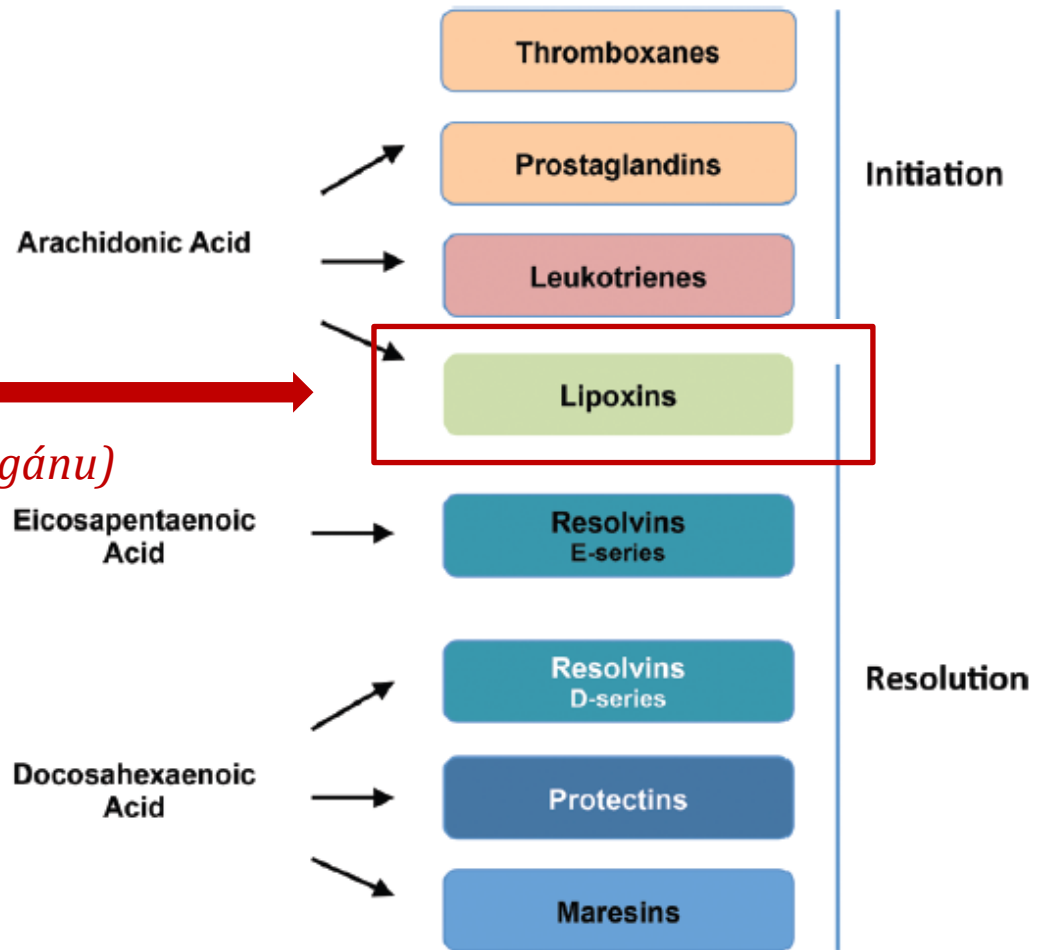
... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“



SPMs - agonisté...

... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“

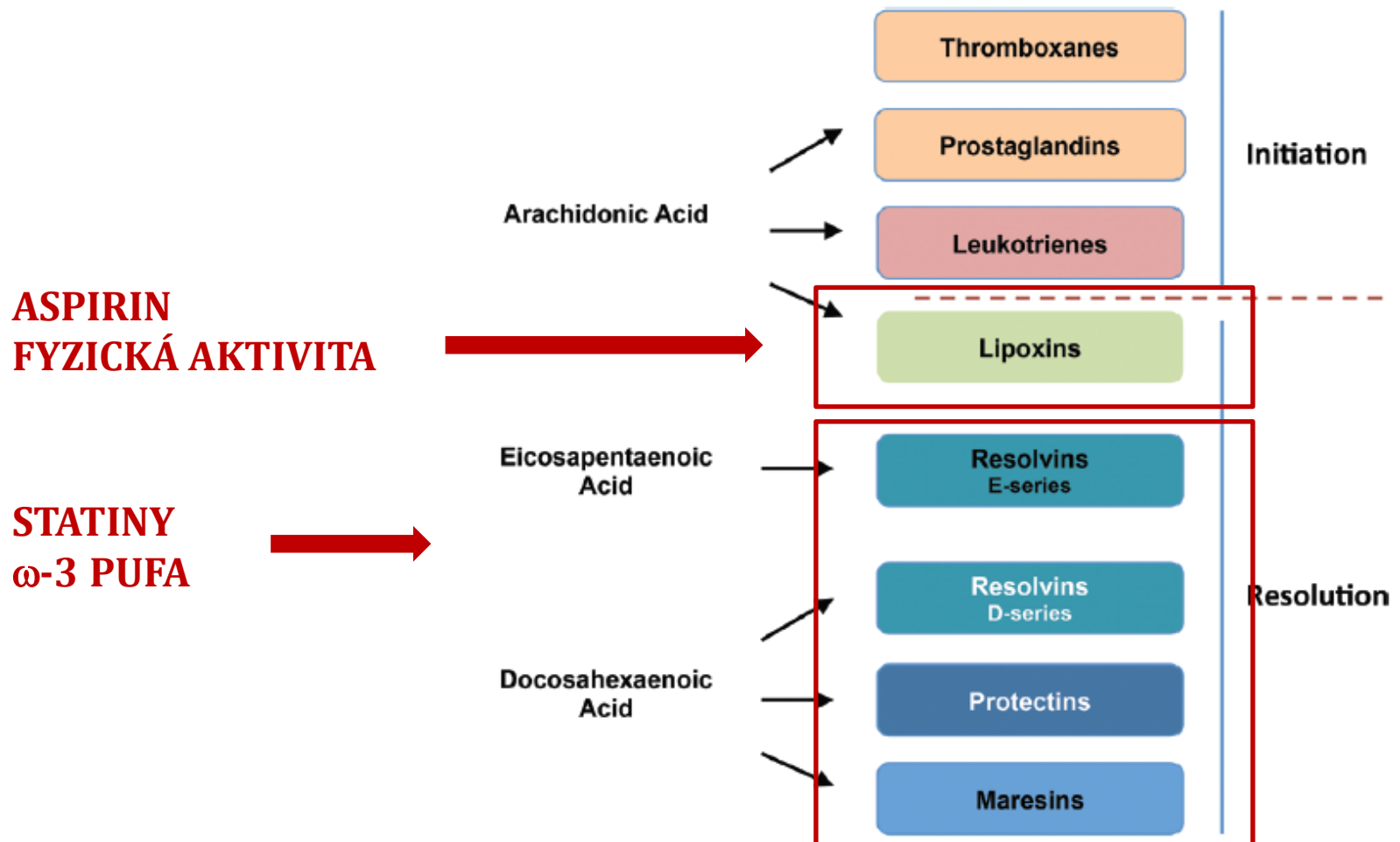
ASPIRIN
FYZICKÁ AKTIVITA
(„používání“ nemocného orgánu)



SPMs - agonisté...



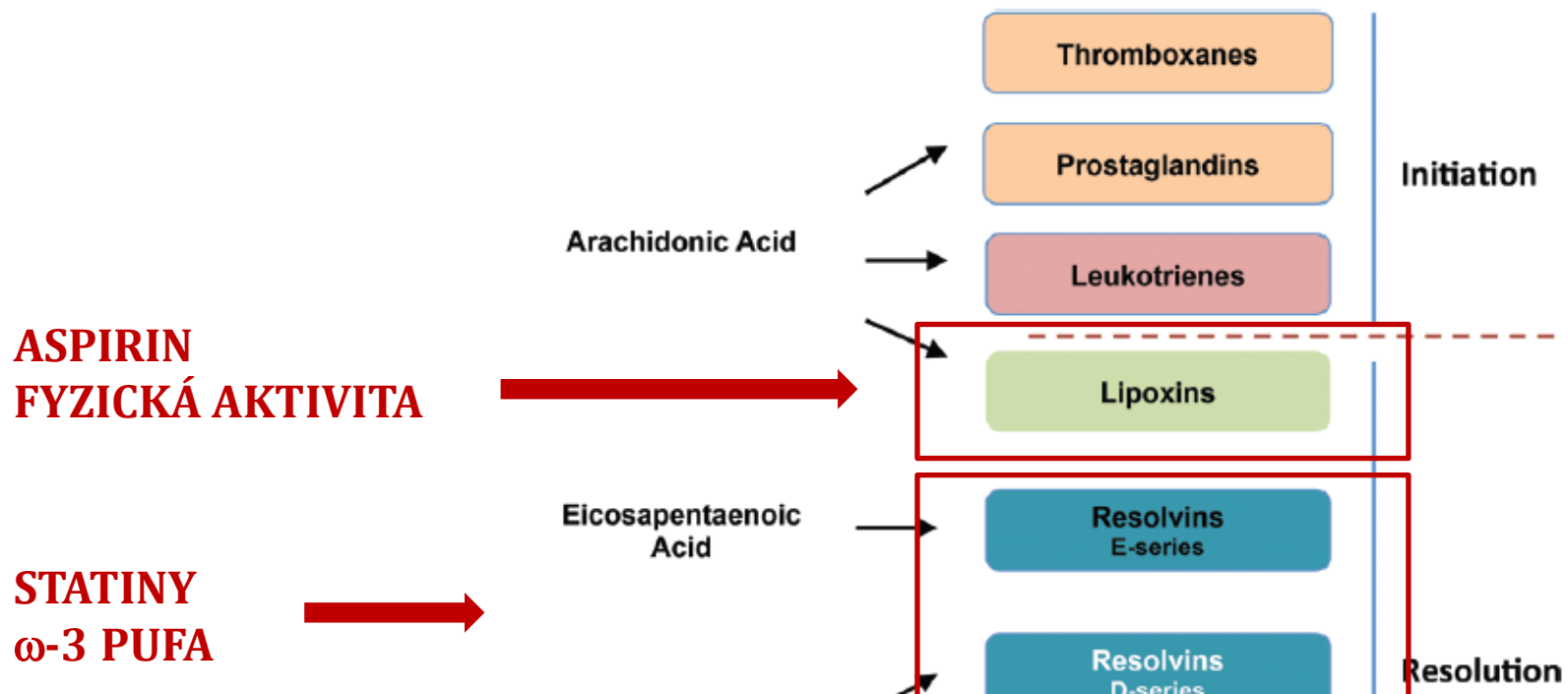
... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“



SPMs - agonisté...



... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“



Nevidím žádný důvod, abychom je ve fázi vážnoucí rezoluce zánětové odpovědi nepoužili, zvláště když je pacient měl v chronické medikaci

Sepsis and Aspirin...

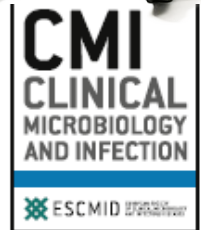


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Chronic aspirin use and survival following sepsis—A propensity-matched, observational cohort study

Inbar Lavie ^{1,*}, Michael Lavie ^{1,2}, Anat Gafter-Gvili ^{1,3}, Erez Halperin ^{1,2},
Hadar Abramovich-Yoffe ^{1,2}, Tomer Avni ^{1,2,**}

¹ Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

² Tel-Aviv Souraski Medical Center, Israel

³ Department of Medicine A, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah-Tikva, Israel

In conclusion, our study showed significant 30- and 90-day survival benefit for patients without established coronary or cerebrovascular disease that were treated with aspirin prehospitalization and were admitted due to sepsis to internal medical wards. This effect was more pronounced for patients who had COPD and in patients who were chronically treated with betablockers.

Sepsis and Statins...



Ouellette et al. *Annals of Intensive Care* (2015) 5:9
DOI 10.1186/s13613-015-0049-9

 Annals of Intensive Care
a SpringerOpen Journal

RESEARCH

Open Access

Sepsis outcomes in patients receiving statins prior to hospitalization for sepsis: comparison of in-hospital mortality rates between patients who received atorvastatin and those who received simvastatin

Daniel R Ouellette^{1*}, Eric Espinoza Moscoso¹, Julio Pinto Corrales¹ and Michael Peters²

Conclusions: Pre-hospital atorvastatin use was associated with improved in-hospital mortality in septic patients when compared with pre-hospital simvastatin use and was independently associated with an improved outcome when compared to other sepsis risk factors. The effect of statins in patients with sepsis may be different for individual statins

Sepsis and ω -3 PUFA ...



Burns & Trauma, Volume 10, 2022, tkac012

Research Article

Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis

Hongyu Wang^{ID}^{1,3}, Sen Su^{ID}¹, Chao Wang², Jianhong Hu², Wu Dan¹
and Xi Peng^{ID}^{1,2,*}

¹Clinical Medical Research Center, Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400000, China; ²Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, The Third Military Medical University, Chongqing, China; and ³Department of Burns and Plastic, PLA No.983 Hospital,

Conclusions: Parenteral nutrition containing fish oil could significantly decrease mortality in sepsis patients while enteral administration could not.

Příčina setrvalého MODS ... ??



... tj. alterované katabáze

- „*catabasis*“ = návrat z choroby ke zdraví

Podobně jako u jiných chronických zánětových onemocnění se zdá, že hlavní příčinou setrvalého MODS je

ALTERACE REZOLUCE ZÁNĚTU

Gudernatsch V et al. *Immunotargets Ther.* 2020; 9:31-41.

- alterace **deaktivace zánětové odpovědi**
- alterace „**po-zánětového úklidu**“
 - = ↓ **autofagie**
 - = ↓ **lymfatické drenáže** (finální „*spláchnutí*“ debris)

... jakákoliv z výše uvedených alterací je spojena s **protrahovaným „*functio laesa*“ (= protrahované MODS)**

Autofagie ...

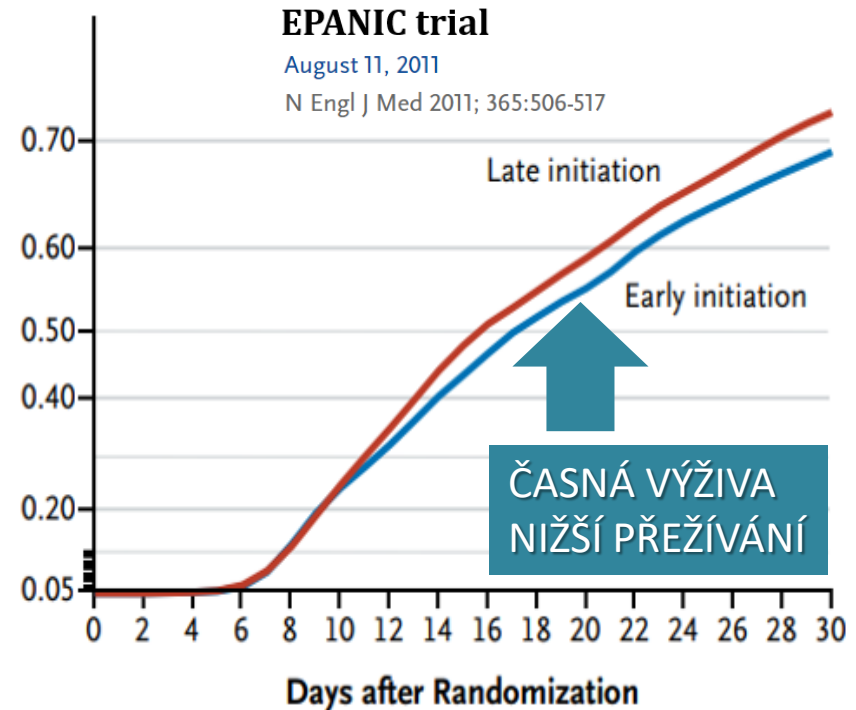
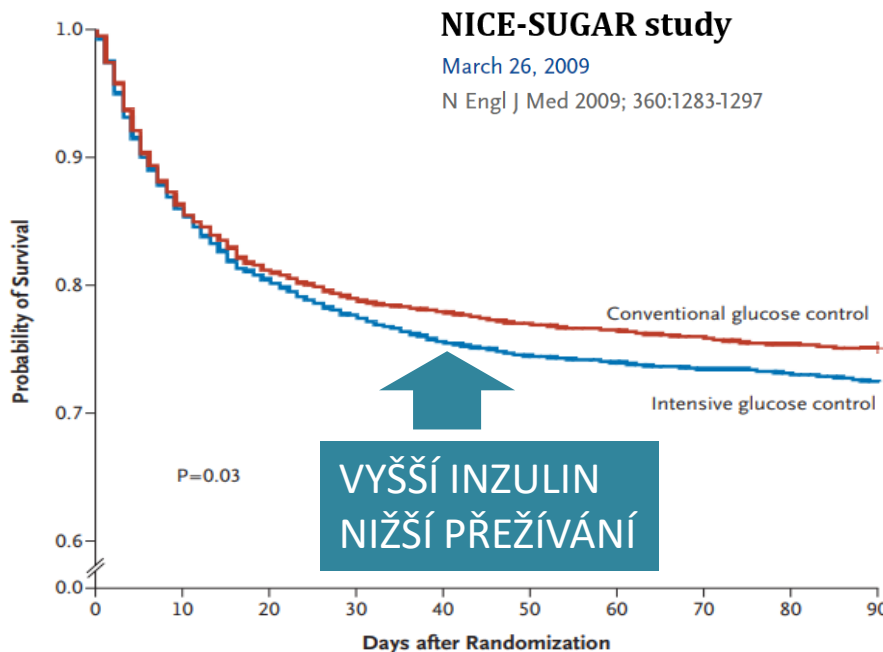


... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...

Autofagie ...



... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...



Autofagie ...



... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...

... problém je v tom, že „*at the bedside*“ zatím nejsme schopni zjistit, jestli u pacienta autofagie ještě „běží“, nebo již „skončila“ ☹

Autofagie ...



... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...

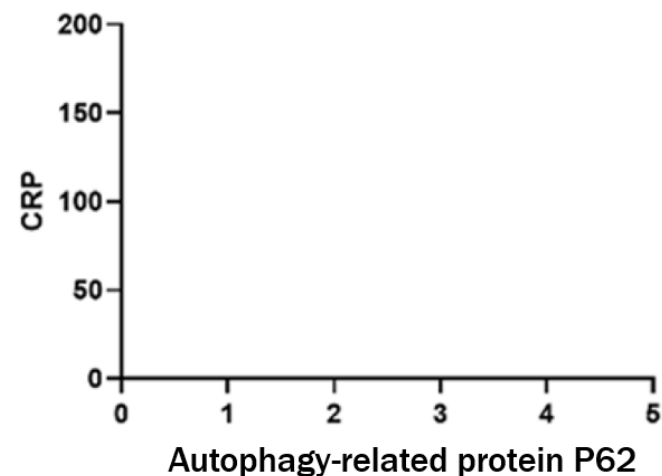
... problém je v tom, že „*at the bedside*“ zatím nejsme schopni zjistit, jestli u pacienta autofagie ještě „běží“, nebo již „skončila“ ☹

Original Article

Expression of serum autophagy-related protein P62 in patients with severe pancreatitis and its correlation with prognosis

Yulong Luo¹, Lin Fan¹, Lixing Huang¹, Canhui Ouyang¹, Qiuping Zhu²

Am J Transl Res 2022;14(2):1376-1383



Lymfatická drenáž...



... tak o té víme skutečně málo ☹

Lymfatická drenáž...



... tak o té víme skutečně málo ☹

Medical Hypotheses 142 (2020) 109748



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy



Lymphatic flow modulation as adjunct therapy for septic shock

Louis Gordon Pruitt*

Saint Anthony Hospital, Department of Emergency Medicine, 11567 Canterwood Boulevard Northwest, Gig Harbor, WA 98332, United States

Lymfatická drenáž...



**Manual lymphatic Drainage to improve the outcomE
of patients **after septic shock****

ClinicalTrials.gov ID NCT05874895



MADAME trial

Máme vůbec šanci ...

... na úspěch?



Slibná studie ... (CCM/2022)

Crit Care Med 2022; 50:924–934

Therapeutic Hyperthermia Is Associated With Improved Survival in Afebrile Critically Ill Patients With Sepsis: A Pilot Randomized Trial

OBJECTIVES: To test the hypothesis that forced-air warming of critically ill afebrile sepsis patients improves immune function compared to standard temperature management.

DESIGN: Single-center, prospective, open-label, randomized controlled trial.

SETTING: One thousand two hundred-bed academic medical center.

PATIENTS: Eligible patients were mechanically ventilated septic adults with: 1) a diagnosis of sepsis within 48 hours of enrollment; 2) anticipated need for mechanical ventilation of greater than 48 hours; and 3) a maximum temperature less than

Anne M. Drewry, MD, MSCI¹

Nicholas M. Mohr, MD, MS²⁻⁴

Enyo A. Ablordeppey, MD, MPH^{1,5}

Catherine M. Dalton, BA¹

Rebecca J. Doctor, BA¹

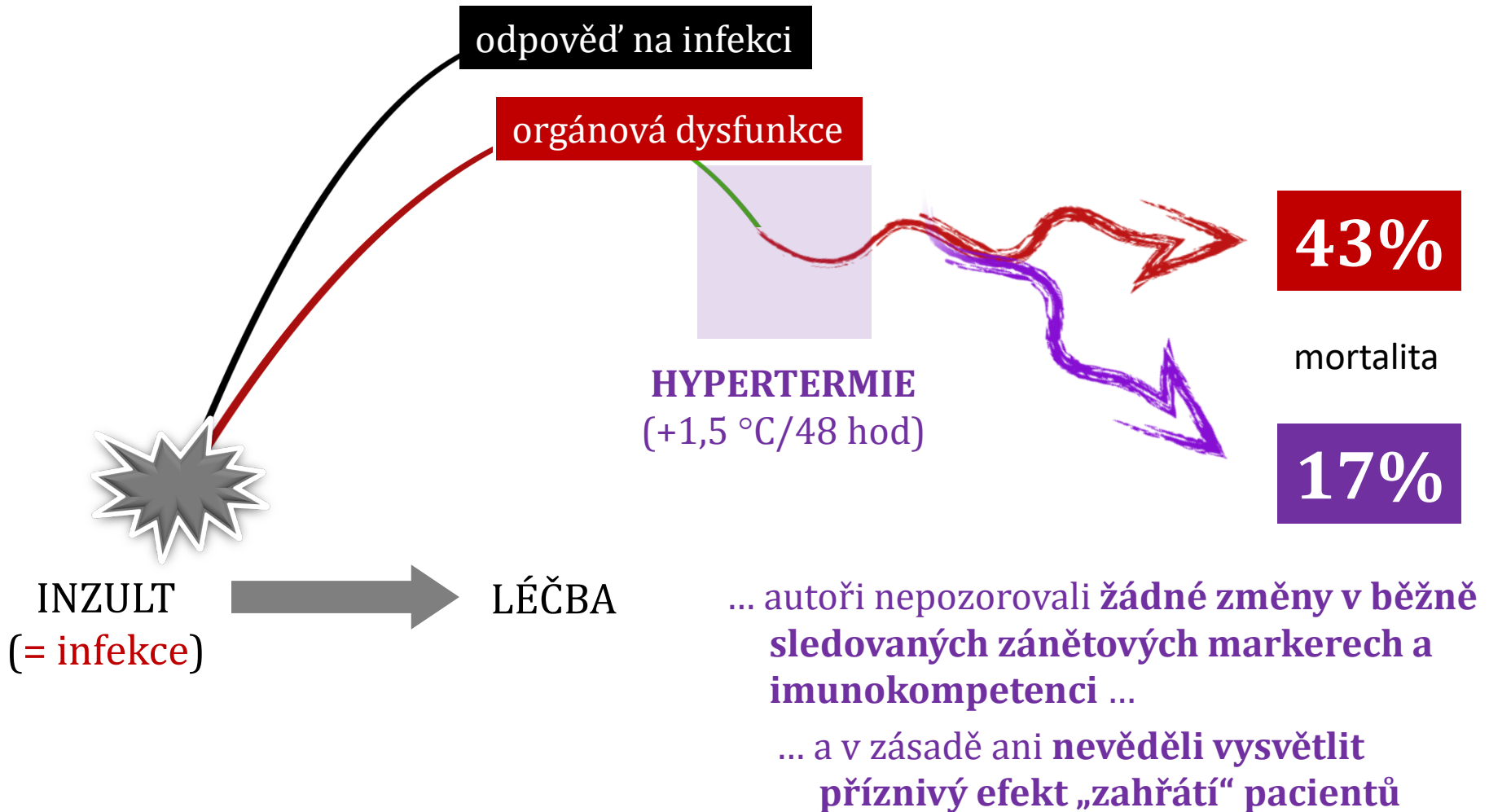
Brian M. Fuller, MD, MSCI¹

Marin H. Kollef, MD⁶

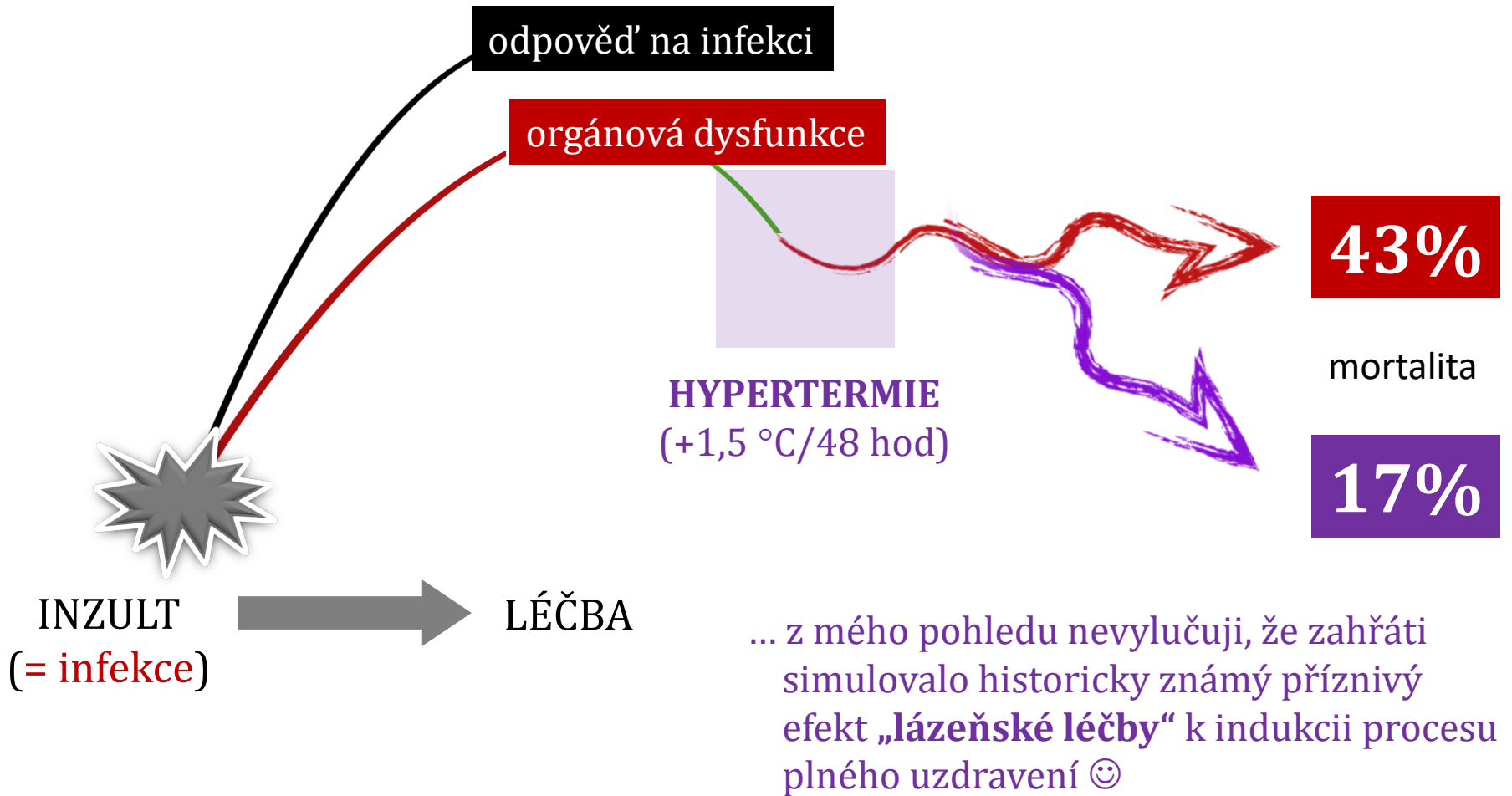
Richard S. Hotchkiss, MD¹

... (aspoň pro mne) o tom, že **pozdní fáze sepse je terapeuticky ovlivnitelná**

Slibná studie ... (CCM/2022)



Slibná studie ... (CCM/2022)



V léčbě septického šoku je vždy
velikou výzvou časné vysazení noradrenalinu ...

Ještě větší výzvou je však uzdravit
pacienta, který se po vysazení noradrenalinu
nelepší ...

INDUKCE REZOLUCE ZÁNĚTU
je jednou z možných cest k úspěchu ...



COLOURS OF SEPSIS
FESTIVAL INTENZIVNÍ MEDICÍNY

SRDEČNĚ VÁS ZVEME NA
27. COLOURS OF SEPSIS

28. – 31. 1. 2025

Clarion Congress Hotel Ostrava

www.coloursofsepsis.cz

