



Jak současná léčba septického šoku ovlivňuje imunitní systém?

Vladimír Šrámek
ARK, FNUSA

Colors of Sepsis, 26.4.2022

sepsis- intended

potlačení:

- KS (další imunosupresiva ne)
- anticytokiny (antikoagulancia)
- hemofiltace/plasma exchange

podpora:

- imunoglobuliny
- stimulancia (γ -interferon, G(M)CSF, transferfaktor, isoprinosin..)

limitace výzkumu na toto téma

MODEL:

- in vitro (krev, buněčné kultury...)
- animal – myši (mice)
- zdraví dobrovolníci
- septičtí nemocní (variabilita)

METODA:

- měření hladiny cytokinů (různé metody, různé kity od různých firem, volný+vázaný;
- konečný efekt závisí dále na: solubilní receptory, antogonisté receptorů...)

unintended

SHOCK, Vol. 13, No. 5, pp. 346–360, 2000

Review Article

UNINTENDED IMMUNOMODULATION: PART II. EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL AGENTS ON CYTOKINE ACTIVITY

Khalid M. ALKharfy,* John A. Kellum,^{†‡} and Gary R. Matzke^{*‡§}

proinflamační vs antiinflamační cytokiny
imunostimulace vs imunosuprese
tkáňové/orgánové poškození

Unintended - neléky

Imunosuprese (RBC/Hb – významné kofaktory tvorby cytokinů)

- hemoragie: imunosuprese převažuje nad imunostimulací
- hemodynamická instabilita (hemoragie > hypotenze). Hemoragie > 60min/50mmHg nebo > 15 min /35mmHg
- hemoragie + trauma (laparotomie) – imunosuprese 5-7 dní
- krevní ztráta bez hypotenze
- anémie
- transfuze (1 pRBC) – efekt až 4 týdny
- *Hemoragie vie HH: katecholaminy (alfa2pro/betacon efekt), ACTH, GKS, B-endorfiny vs TRF, GH, prolactin ty jsou utlumeny, jinak mají imunostimulační efekt – metoslopramin zvyšuje prolaktin a zlepšuje činnost peritoneálních a splenických makrofágů).*

unintended - neléky

Další klinické situace

- I/R (**pro** > **con**; role gut lymfy, LPS free, vrchol cytokinů na konci reperfuze – klinický efekt je **větší orgánové postižení**).
- Hypoxie (**pro** hlavně v plicích vs **con** játra). Hyperoxie **pro** inflamační . Aditivní efekt hypo/hyperoxie – klinický efekt je **imunosuprese**.
- Hyperglykémie (**pro** inflamační, vyšší počet infekcí u DM). Hypo také **pro** inflamační efekt – klinický efekt je **imunosuprese**.
- Urémie **pro** (ale malnutrice a anémie proti)
- MAC (těžko oddělit od ostatních vlivů, laktátová zvyšuje hladiny cytokinů)

unintended - nutrice

- $\Omega 3$
- arginin, glutamin
- Antioxidants
- GH

unintended - léky

TABLE 1. Examples of “non-immunological” drugs with different effects on cytokine synthesis

Pro-inflammatory	Anti-inflammatory
α_2 -agonist	α_2 -antagonist
β -antagonist	β -agonist
NSAIDs ^a	NSAIDs ^d
Some antibiotics ^b	Calcium antagonists
<i>Penicillins</i>	Some antibiotics
<i>Cephalosporins</i>	<i>Vancomycin</i>
<i>Aztreonam</i>	<i>Trovaflaxacin</i>
<i>Quinolones</i> (e.g., <i>ciprofloxacin</i>)	<i>Tetracyclines</i>
Histamine antagonists ^c	<i>Cefodizime</i>
	<i>Erythromycin</i>
	Methylxanthines
	Histamine antagonists ^e
	Heparin
	Opioid analgesics (e.g., morphine)

^aBased on increasing pro-inflammatory cytokine (e.g., TNF α) through inhibiting PGE₂.

^bBased on their endotoxin liberating activities.

^cThrough blocking H₂ and H₃-receptor activity.

^dBased on enhancing IL-1ra production and inhibiting NF κ B.

^eBy blocking H₁-receptors.

katecholaminy

- A/NA: Alfa2 vs B(2) stimulace (převažuje imunosuprese)
- Dopamin (centrální blok vs periferní D2 blok) – převažuje imunostimulace (via prolaktin)

NA/A – zdroje:

- Zakončení autonomních nervů (NA), dřen nadledvin (A), leukocyty (NA/A – autokrinní/parakrinní efekt)

NA – koncentrace v plasmě:

- Sepse 0,9 ng/ml.. SŠ 2,9 ng/ml...léčba SŠ 10 ng/ml

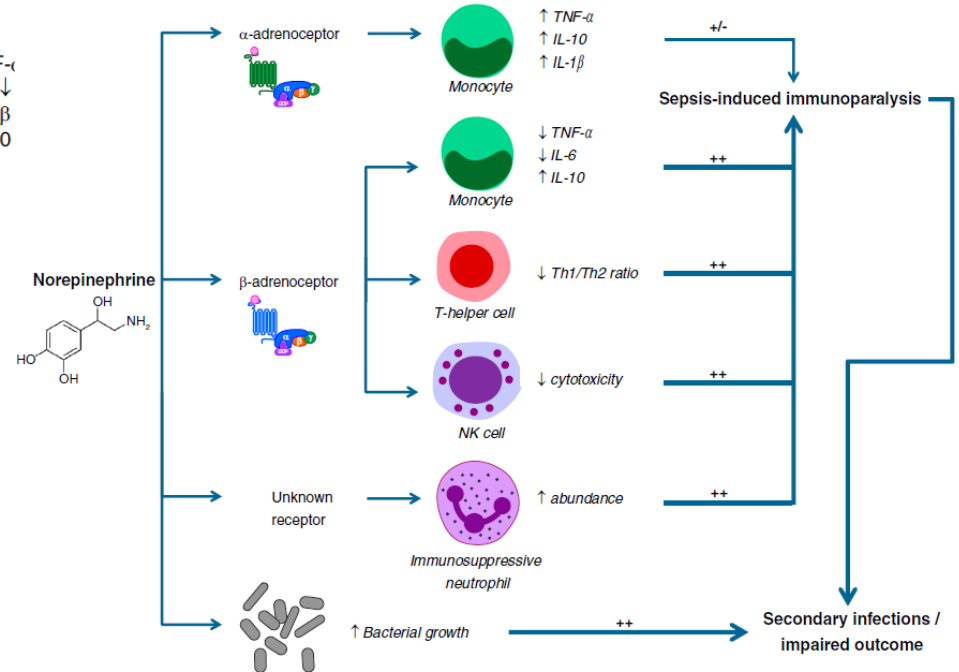
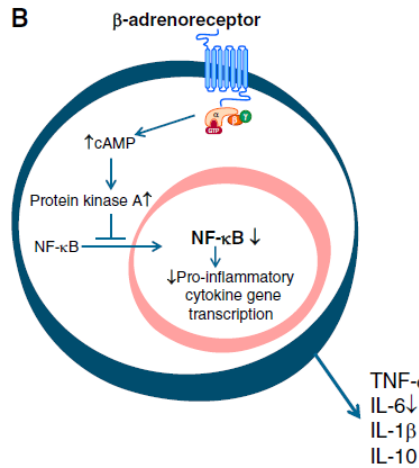
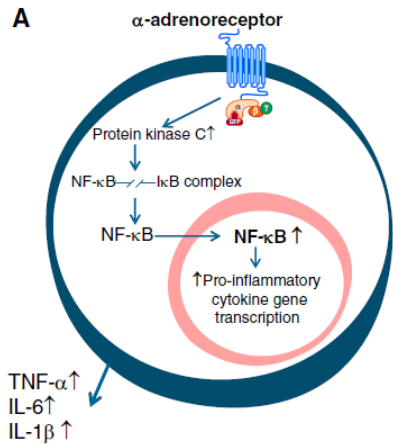
noradrenalin

CRITICAL CARE PERSPECTIVE

Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis

Roeland F. Stolk^{1,2}, Tom van der Poll³, Derek C. Angus⁴, Johannes G. van der Hoeven^{1,2}, Peter Pickkers^{1,2*}, and Matthijs Kox^{1,2*}

Respiratory and Critical Care Medicine Volume 194 Number 5 | September 1 2016



noradrenalin

Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis

Roeland F. Stolk^{1,2}, Tom van der Poll³, Derek C. Angus⁴, Johannes G. van der Hoeven^{1,2}, Peter Pickkers^{1,2*}, and Matthijs Kox^{1,2*}

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 194 Number 5 | September 1 2016

Table 1. Overview of Various Vasopressors, Their Classes, Their Receptors, and Immunologic Effects

Drug	Class	Receptor Affinity	Immunologic Effects
Epinephrine	Catecholamines	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	<i>In vitro</i> TNF- α ↓, IL-6↓, IL-8↓, IL-10↑ (20, 42) <i>In vivo</i> Human endotoxemia: circulating TNF- α ↓, IL-10↑ (20)
Norepinephrine	Catecholamines	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1 > \beta_2$	<i>In vitro</i> TNF- α ↓, IL-6↓, IL-8↓, IL-10↑, Th1/Th2 ratio↓, NK cell cytotoxicity↓, bacterial growth↑ (9, 20, 22–24, 42) <i>In vivo</i> Rats (norepinephrine injection in portal vein): circulating IL-1 β ↑, IL-10↑ (25)
Phenylephrine	Phenylamines	α_1	<i>In vitro</i> IL-1 β ↑, TNF- α (-), IL-6 (-) (9, 57) <i>In vivo</i> Canine endotoxemia: circulating TNF- α ↑ (58)
Vasopressin	Synthetic vasopressin analog	V ₁ , V ₂	<i>In vivo</i> Pig sepsis (fecal peritonitis): circulating TNF- α (-), IL-6 (-), IL-10 (-), intestinal TNF- α (-), IL-6↓, IL-10 (-), compared with norepinephrine (50) Murine endotoxemia: circulating IL-6 (-), pulmonary IL-6↓ (51)
Selepressin	Synthetic vasopressin analog	V ₁	<i>In vivo</i> Sheep sepsis (fecal peritonitis): IL-6↓ compared with norepinephrine (52)
Angiotensin II	Angiotensin	AT ₁ , AT ₂	Not investigated

Definition of abbreviations: ↑ = increased; ↓ = decreased; - = not affected; NK = natural killer; Th = T-helper; TNF = tumor necrosis factor.

antimicrobials

Dle afinity k PBP (3,2,1) a dle toho uvolnění LPS

Ceftazidim, aztreonam > high meropenem >
imipenem

Chinolony > GEN

Další účinky: mRNA expression (VAN
downregulation cytokines)

Konfliktní účinky u makrolidů (m.j. cAMP)

Ca²⁺ channel blocker

Ovlivnění intracelulárního Ca²⁺

- ETX (imunosuprese) vs CLP mice model (imunostimulace) - **kompartmentalizace**
- Experimentálně diltiazem, verapamil
- Klinická studie (PRAISE study): CHF (NYHA III-IV, n=96): Amlodipin – snížení IL6 a snížení mortality 26wks

NSAIDs

- Inhibice PG(E2) syntézy. Spíše **imunopresní** efekt. Ale potenciální schopnost zvýšit imunitu po hemoragii +/- traumatu (myši). Human sepsis study (n=455, ibuprofen 10mg/kg i.v. a 6 hrs up ti 8 doses; + efekt u hypotermických nemocných = vyšší cytokiny)

64. Bernard GR, Arthur, Wheeler AP, Russell JA, et al: The effect of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 336:912–918, 1997.

65. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit Care Med* 27:699–707, 1999.

methylxantines

- pentoxifylline – rheologie; +/- efekt, spíše imunosupresní.
- theophylline – efekt spíše imunosupresní (antialergický)

další léky

Narcotics:

- Imunosuprese (agonisti > agonisti/antagonisti)

Antihistaminika_

- antiH1 efekt (diphenhydramine) vs antiH2 afekt stimulační (reverze imunosupresivního účinku CP-bypassu).

Antikoagulancie:

- Heparin – antiinflammatory properties

Phenothiaziny (chlorpromazine)

BZD – imunosupresní efekt midazolamu (0,08 mg/kg před endoskopií)

118. Taupin V, Jayais P, Descamps-Latscha B, et al: Benzodiazepines anesthesia in human modulates the interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and interleukin-6 responses of blood monocytes. *J Neuroimmunol* 35: 13–19, 1991.

kortikoidy

Journal of Anesthesia (2021) 35:903–910
<https://doi.org/10.1007/s00540-021-02977-x>

REVIEW ARTICLE



Adrenal function/dysfunction in critically ill patients: a concise narrative review of recent novel insights

Greet Van den Berghe¹ 

Abstract

The “fight or flight” response to critical illness relies on increased cortisol availability, traditionally attributed to several-fold-increased cortisol production via hypothalamus–pituitary–adrenal-axis activation. Recent studies provided evidence against this concept with clinical implications. First, high cortisol availability during critical illness is driven by suppressed cortisol binding and reduced cortisol breakdown rather than increased cortisol production. This implies reduction of hydrocortisone doses when prescribed in ICU. Second, plasma ACTH is low, explained by feedback inhibition by peripherally driven high free cortisol and/or other central glucocorticoid-receptor ligands. Third, ICU patients have elevated plasma concentrations of the ACTH-precursor hormone, pro-opiomelanocortin, because of impaired pituitary processing into ACTH, and pro-opiomelanocortin could drive some adrenocortical cortisol production in face of low ACTH. Fourth, in prolonged critically ill patients, endogenously suppressed ACTH, aggravated by exogenous corticosteroids, associates with poor outcome. In long-stay ICU patients, central adrenal insufficiency may occur due to lack of trophic ACTH signaling. Finally, the Cosyntropin test is not suitable to assess adrenocortical reserve in ICU patients as the test is confounded by increased cortisol distribution volume. These insights necessitate further research focusing on the need, if any, of treating ICU patients with corticosteroids, and timing thereof, outside indications for pharmacological anti-inflammatory drugs.

závěr

- nevědomá/nezamýšlená imunomodulace je v sepsi vždy přítomná
- neléková i léková
- to významně ovlivňuje závěry „sepsis studies“
- použití ATB (za hranice bakt. meningitidy, význam **Jarischova-Herxheimerovy reakce**)
- Dekatecholaminace sepse