



Metabolická resuscitace v sepsi

Martin Matějovič
matejovic@fnplzen.cz

Jaká odpověď organismu na infekci určuje prognózu?

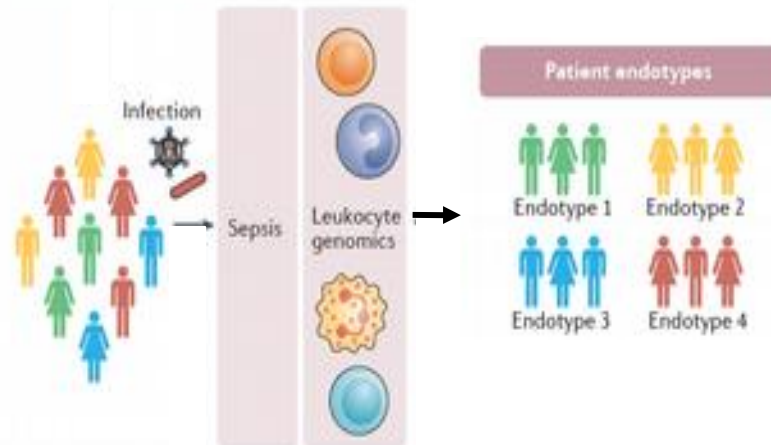
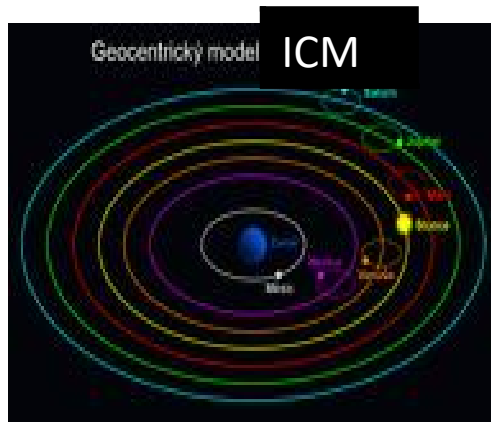
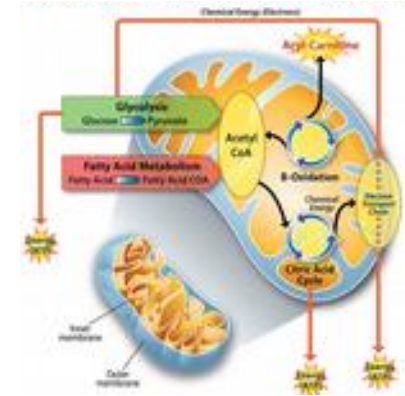
Hemodynamická



Imunitní



Metabolická





Nástroje metabolické resuscitace

Když se mitochondrie přehřívají



Prevence energetického vyhoření

- *TTM (fyzikálně, farmakol.)*
- *Restrikce kalorií*

Energy sensing – AMP-kinasa
(klíčový energetický senzor buněk)

- *Metformin*

Hibernace

- *H₂S, CO...*



Když palivo chybí



- Mitochondriální antioxidanty
- Hyperoxie
- Thiamin, vitamin C, hydrokortizon
- Bikarbonát
- Levocarnitin
- Coenzym Q

(Lancet Respir Med, 2018, CASS study; Engl J Med 373: 2215-24, 2015; Crit Care 20: 10, 2016)



Které z nich mají nejbliže do praxe?

Když se mitochondriální funkce zhoršuje



Když od počátku chybí palivo



Prev

- Mitochondriální antioxidanty
- Hyperoxie
- **Thiamin, vitamin C, hydrokortizon**
- **Bikarbonát**
- Levocarnitin

(Lancet Respir Med, 2018, CASS study; Engl J Med 373: 2213-24, 2015; Crit Care 20: 10, 2016)

Vitamin C

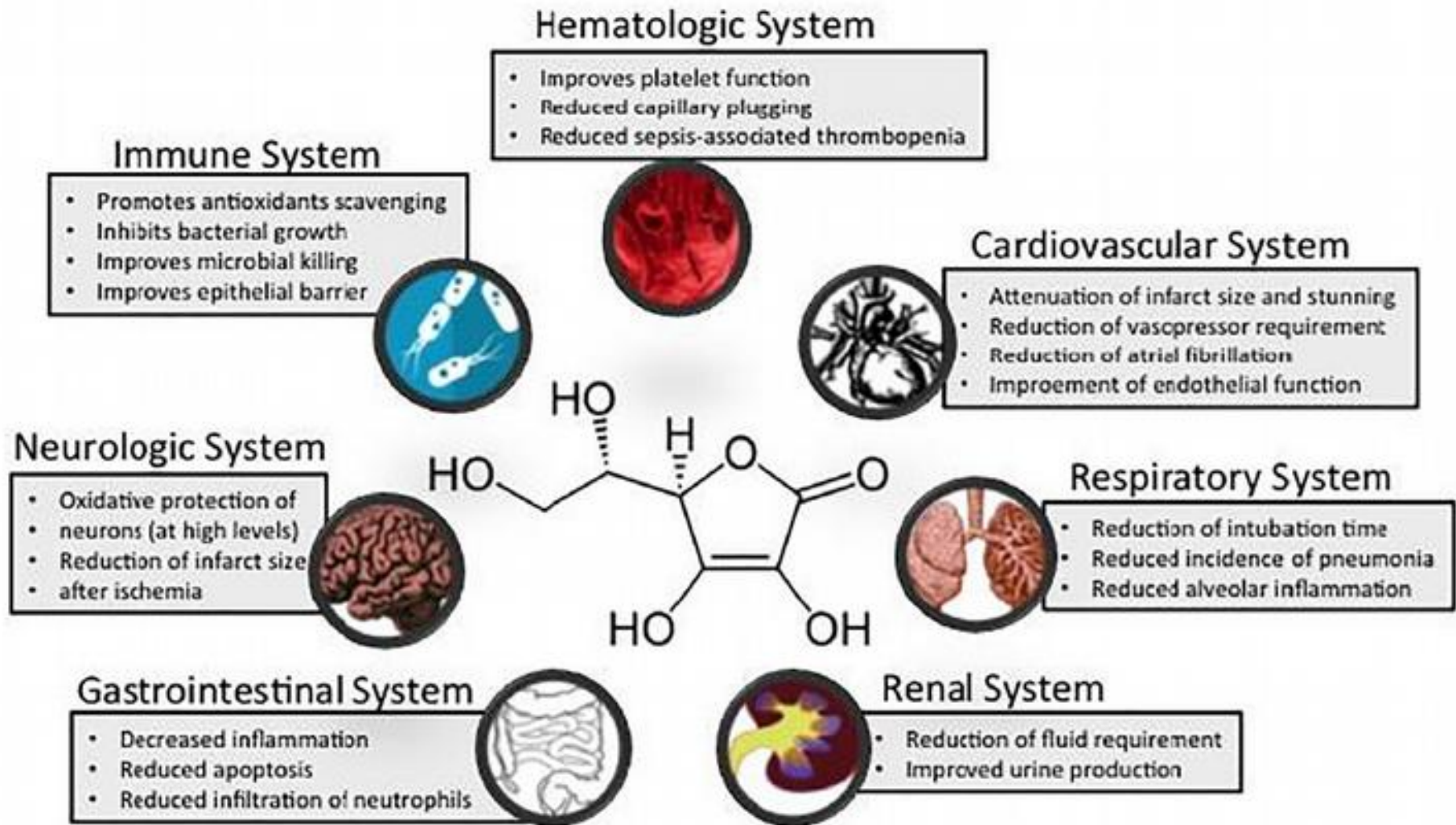
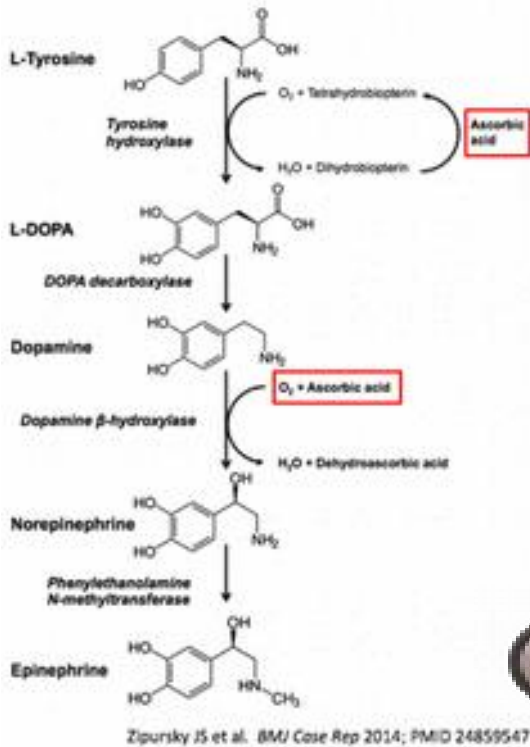


Fig. 1. Systemic effects of vitamin C.

Vitamin C – silné stránky v sepsi

Vitamin C is required to synthesize catecholamines



Syntéza
catecholaminů
vazopresinu
kortizol

Anti-inflamatorní
Imunomodulátor
Bakteriostatický

40%

Stresový
hormon“

Endoteliální
integrita
Vazomotorika



Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis

Jing Li 

Li Critical Care (2018) 22:258

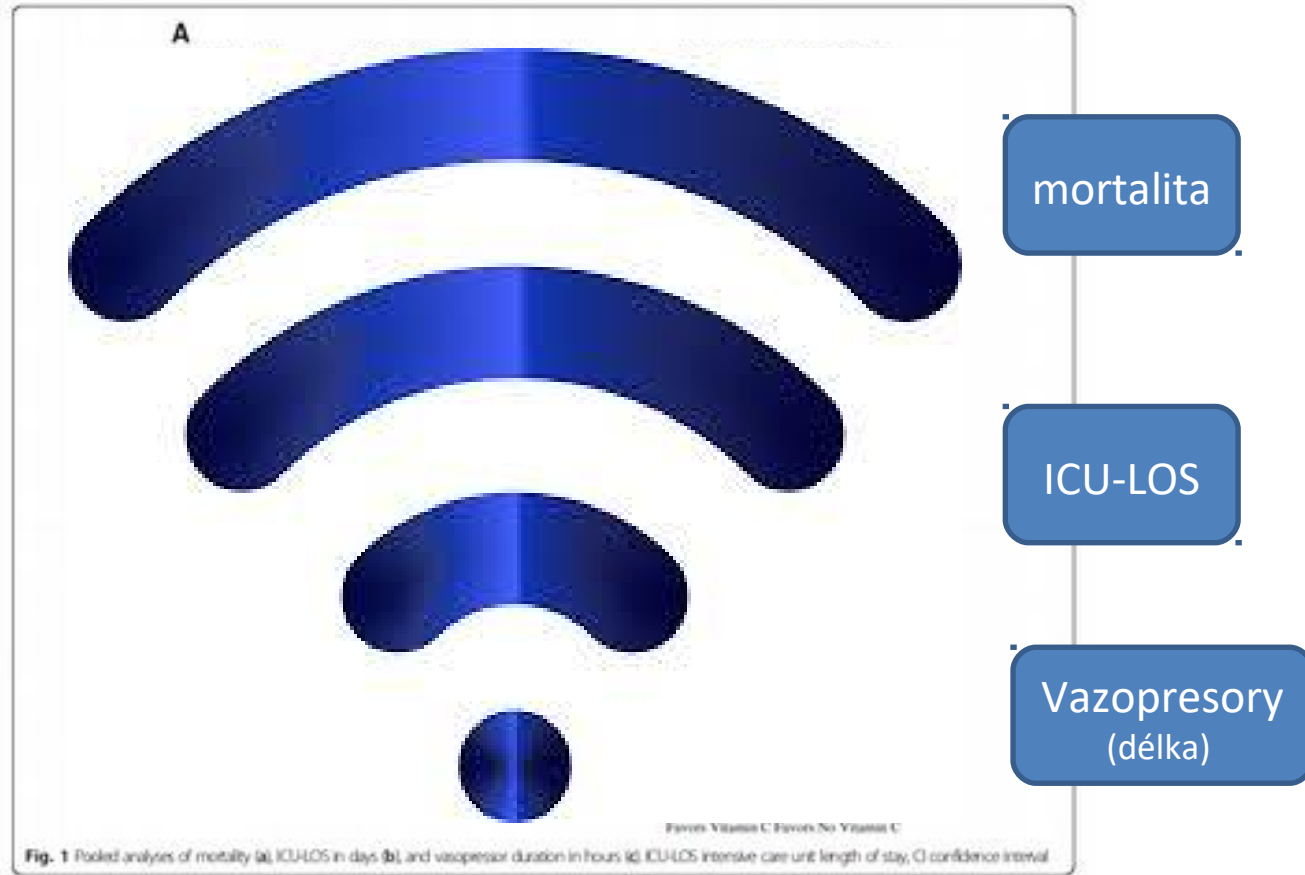
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2191-x>

Fowler, et al
2014

Randomized,
double-blind,
placebo-controlled

Zabet, et al
2016

Randomized,
double-blind,
placebo-controlled



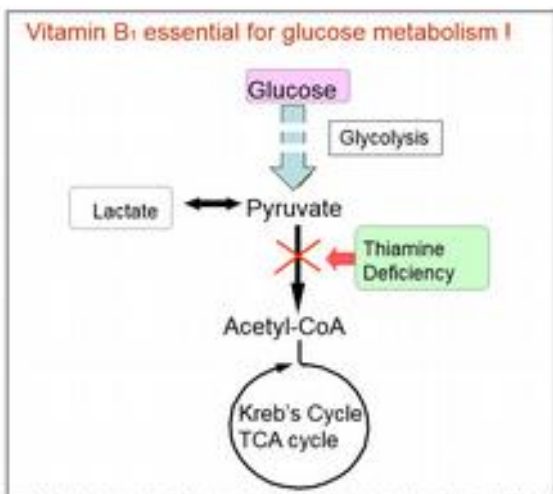
A Forgotten but Memorable Disease.....

59 letý právník, alkoholik, nalezen na ulici zmatený

- TT 32.2°C P 140 TK 78/44 RR 34 Sat. 98%
- Ledová periferie, mramoráž
- pH: 6.9, a-laktát: 27.2 mmol/l, ScVO₂ 88%, CRP 40, PCT 0.2
- Po tekutinové náloži CI 4,8 l/min/m²

Nápadně připomíná septický šok?

Thiamin – silné stránky v sepsi



„Palivo“ aerobního metabolismu (Krebsův cyklus) - bioenergetické selhání

Oxidační stres
Mitochondriální metabolismus



Enzymatické procesy neuronů
Nedostatek = delirium

Nedostatek = srdeční selhání
vazoplegie



Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study (*Crit Care Med* 2016; 44:360–367)

- thiamin (200 mg IV q12hr)

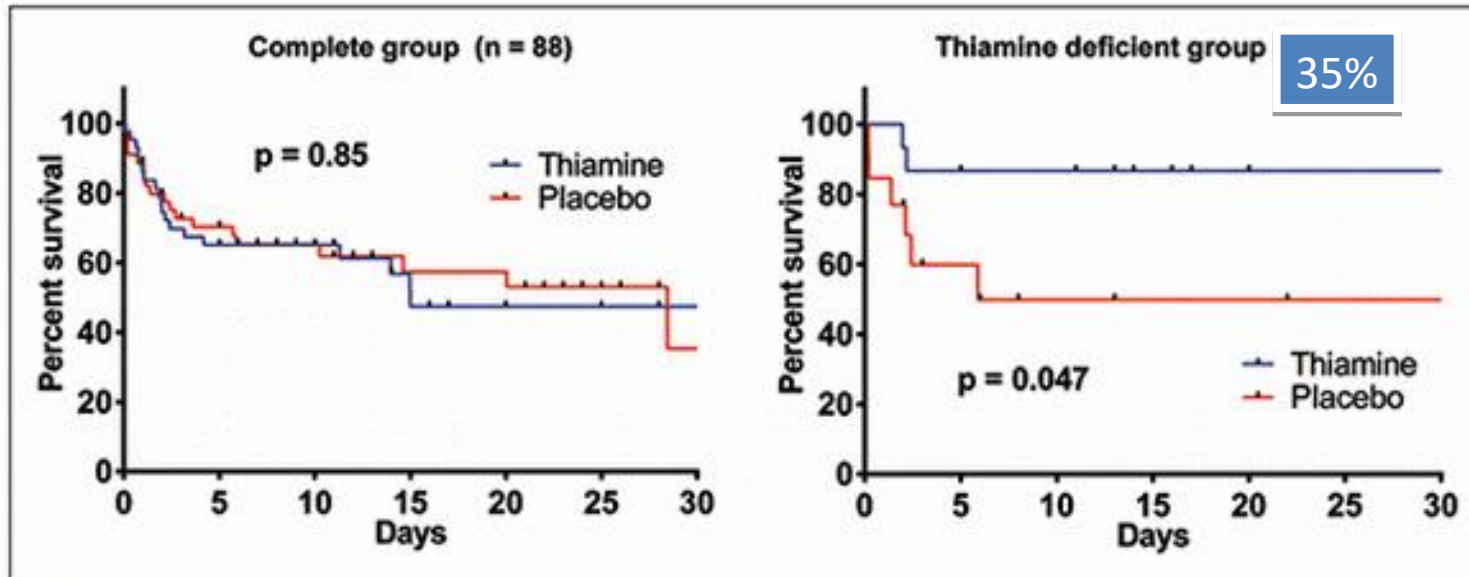


Figure 3. Kaplan Meier survival curves. Survival curves for the thiamine and placebo groups in the full study group (left) and the thiamine deficient group (right). Patients were censored at hospital discharge. The graph is truncated at 30 days for illustrative purposes. Vertical lines represents censored patients and the p-value is from the log-rank test.

Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock

A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial

Effect of Thiamine Administration on Lactate Clearance and Mortality in Patients With Septic Shock*

(*Crit Care Med* 2018; 46:1747–1752)

Jordan A. Woolum, PharmD¹; Erin L. Abner, PhD, MPH²; Andrew Kelly, MAS, MS³;

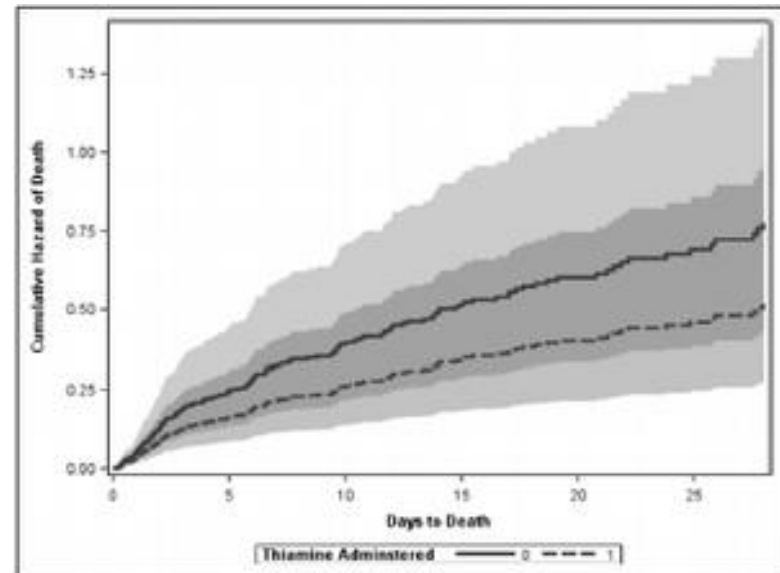
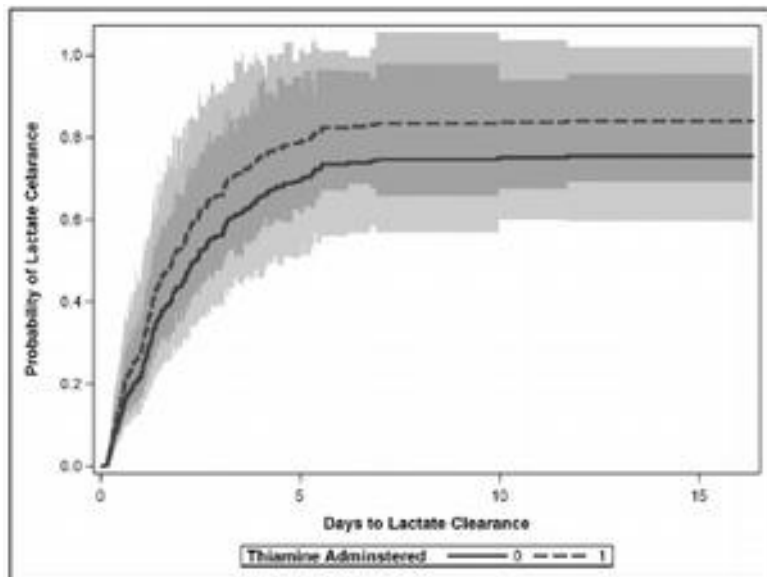


Figure 2. Cumulative hazard of death over time. 0 = no thiamine, 1 = thiamine.

Když to smícháme vše dohromady....

Marik Cocktail:

Vitamin C 1.5g IV q6h

Hydrocortisone 50 mg IV q6h

Thiamine 200mg IV q12h

Infused, not stirred.



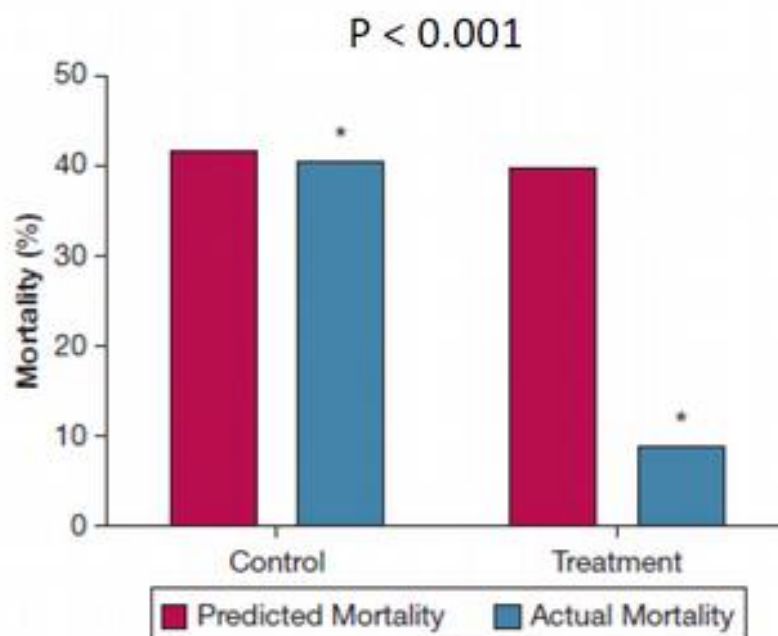


Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock

A Retrospective Before-After Study



Paul E. Marik, MD, FCCP; Vikramjit Khangoora, MD; Racquel Rivera, PharmD; Michael H. Hooper, MD; and John Catravas, PhD, FCCP

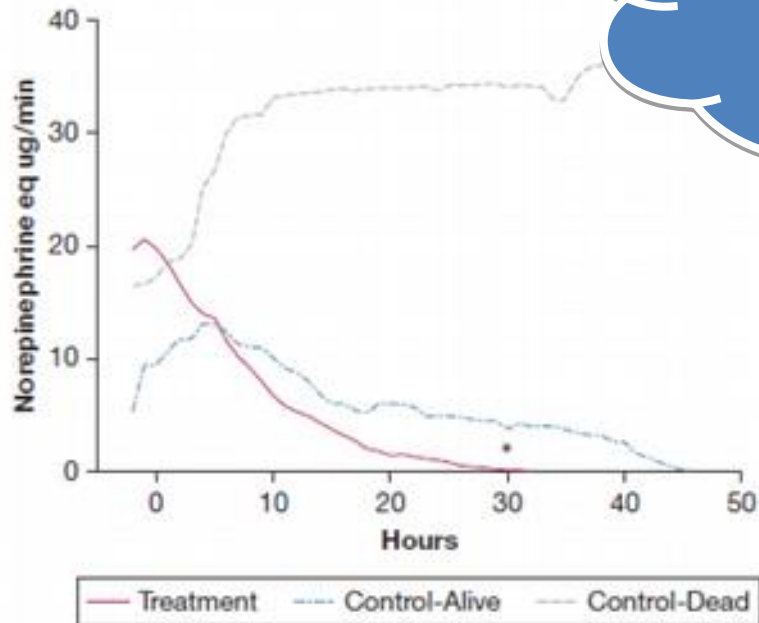


(Predicted mortality based on APACHE IV scores)

Vasopressor Duration

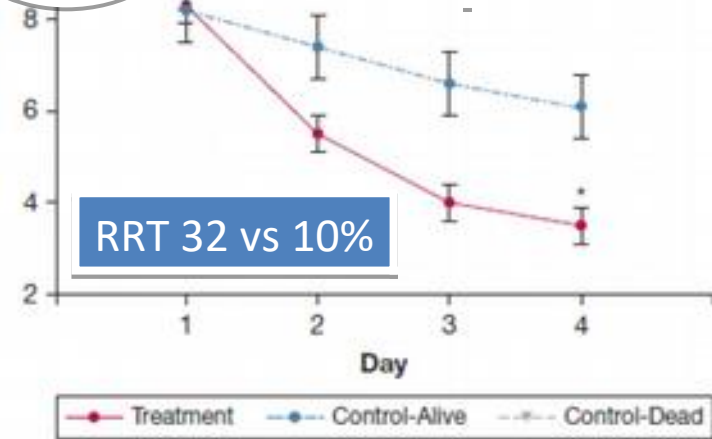
Score

Weaning z
catecholaminů u
perzistující
dependence?



SOFA Score

RRT 32 vs 10%



Synergie?



- Vitamin C obnovuje funkci receptorů pro kortikoidy
- Kortikoidy zvyšují expresi buněčného transportéru pro vitamin C (SVCT2, d-r u sepse/inflamace)
- Protektivní vliv na bariérovou funkci endotelu pozorován pouze u kombinace (experiment)

Stojí to za to?

Aneb jak pracovat s dostupnými informacemi



Nízké riziko
Nízká cena
Dostupnost



Biologické východisko
Deficit je velmi častý
Deficit = nápadně podobné poruchy
Podpora prozatímních výsledků

- možná urychlení zotavení
- možná snížení mortality

CAVE: CRRT ztráty

Současnost v akademických centrech:

- Rutinní používání u všech septických pacientů
- Pouze u těch, kteří se progresivně zhoršují
- Kombinaci nikdy nepoužívají

- 59 letá diabetička, urosepse
- S-kreat. 280 $\mu\text{mol/l}$ (chronicky 150)
- pH 7.11, $p\text{CO}_2$ 2.9 kPa, AG 22 mmol/l, laktát 8 mmol/l
- Noradrenalin 0.4 $\mu\text{g/kg/min}$

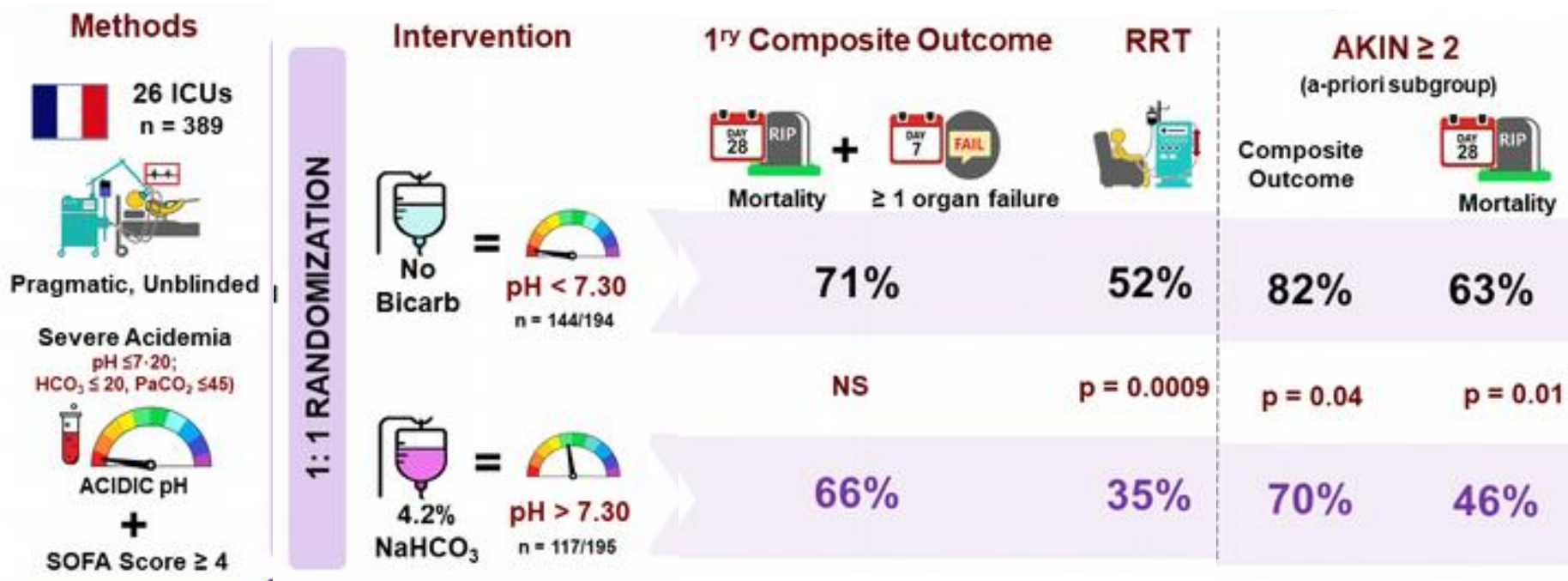


Mám u „laktátové“
acidózy podat
bikarbonát?

Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial

Samir Jaber, Catherine Paugam, Emmanuel Futier, Jean-Yves Lefrant, Sigismond Lasocki, Thomas Lescot, Julien Pottecher, Alexandre Demoule, Martine Ferrandière, Karim Asehnoune, Jean Dellamonica, Lionel Velly, Paër-Sélim Abback, Audrey de Jong, Vincent Brunot, Fouad Belafia, Antoine Roquilly, Gérald Chanques, Laurent Muller, Jean-Michel Constantin, Helena Bertet, Kada Klouche, Nicolas Molinari, Boris Jung, for the BICAR-ICU Study Group*

Lancet 2018; 392: 31-40

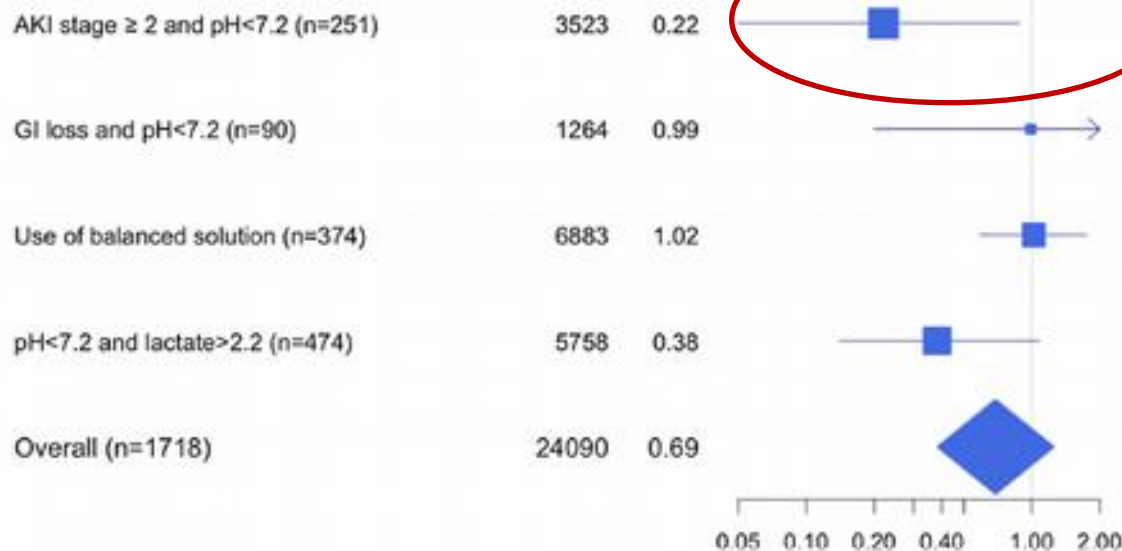
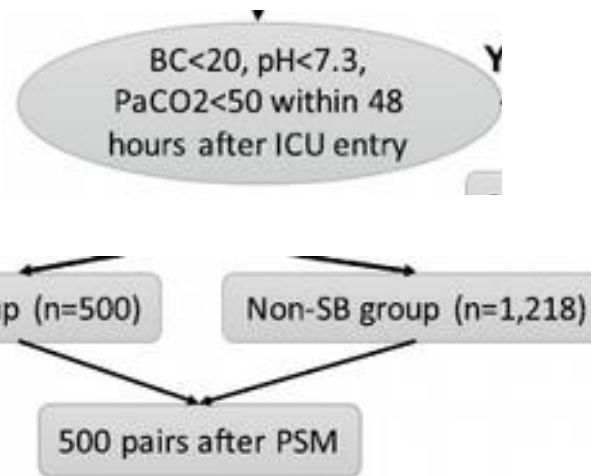


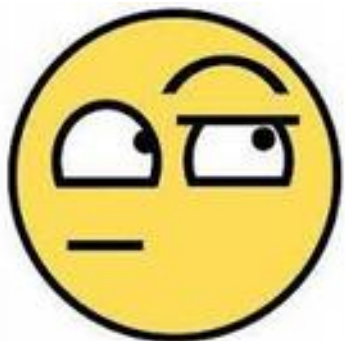
ORIGINAL



Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis

Zhongheng Zhang^{1*}, Carlie Zhu², Lei Mo³ and Yucal Hong¹





- no harm
- no benefit



...proč nefroprotektivní?
..proč nižší mortalita?



- renoprotektivní u AKI

- navzdory pochybnostem nelze t.č. použití bikarbonátu (4.2%) považovat za chybný krok u pacientů s těžkou MAC, zejména v kombinaci s AKI .

HAPPY HOUR COCKTAILS



OLD FASHIONED



SEPSIS

@_carlemd_



REVIEW

Open Access

Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation



Ari Moskowitz¹, Lars W. Andersen^{2,3,4}, David T. Huang^{5,6}, Katherine M. Berg¹, Anne V. Grossestreuer², Paul E. Marik⁷, Robert L. Sherwin⁸, Peter C. Hou⁹, Lance B. Becker^{10,11}, Michael N. Cocchi^{2,12}, Pratik Doshi¹³, Jonathan Gong¹⁴, Ayan Sen¹⁵ and Michael W. Donnino^{1,2,16*}

Intensive Care Med (2018) 44:1940–1944
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5107-y>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D



Karin Amrein^{1*} , Heleen M. Oudemans-van Straaten² and Mette M. Berger³

© 2018 The Author(s). This article is an open access publication