



Metabolická resuscitace: role pro vitamíny

MUDr. Michal Frelich, Ph.D.

Proč metabolická resuscitace???

Sepse nebo septický šok:

- ATB terapie, kontrola zdroje, oběhová resuscitace(i mnoho tekutiny škodí), vazopresory - **časně a adekvátně**
- guidelines, individualizovaná péče – POCUS, atd
- pacienti však i přes to MODS a smrt



Víme, které vitamíny, ale:

Pleiotropní účinky: bioenergetika buňky, anabolické procesy, oxidační stres, antioxidační účinky, kofaktory celé řady látek.....

Synergistické účinky a navzájem se potencují: jednotlivými vitamíny, ale i s dalšími látkami – např. vitamin C a kortikoid (vitamin C brání oxidaci glukokortikoidního receptoru X sodium-vitamin C transporter – SVCT2)

Málo evidence ...

Mitochondrie

Produkce energie pro buňky ve formě ATP – elektrárna

98% kyslíku spotřebuje mitochondrie

Termoregulace, homeostáza Ca

Produkce kyslíkových radikálů

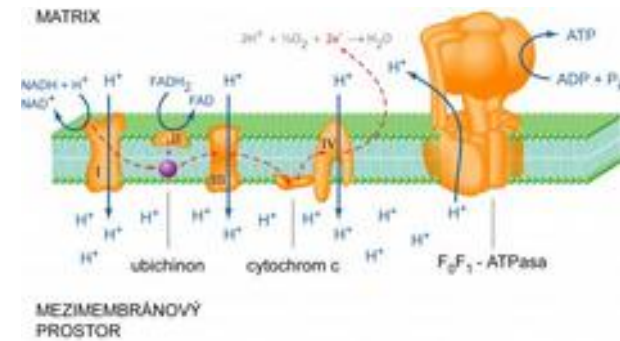
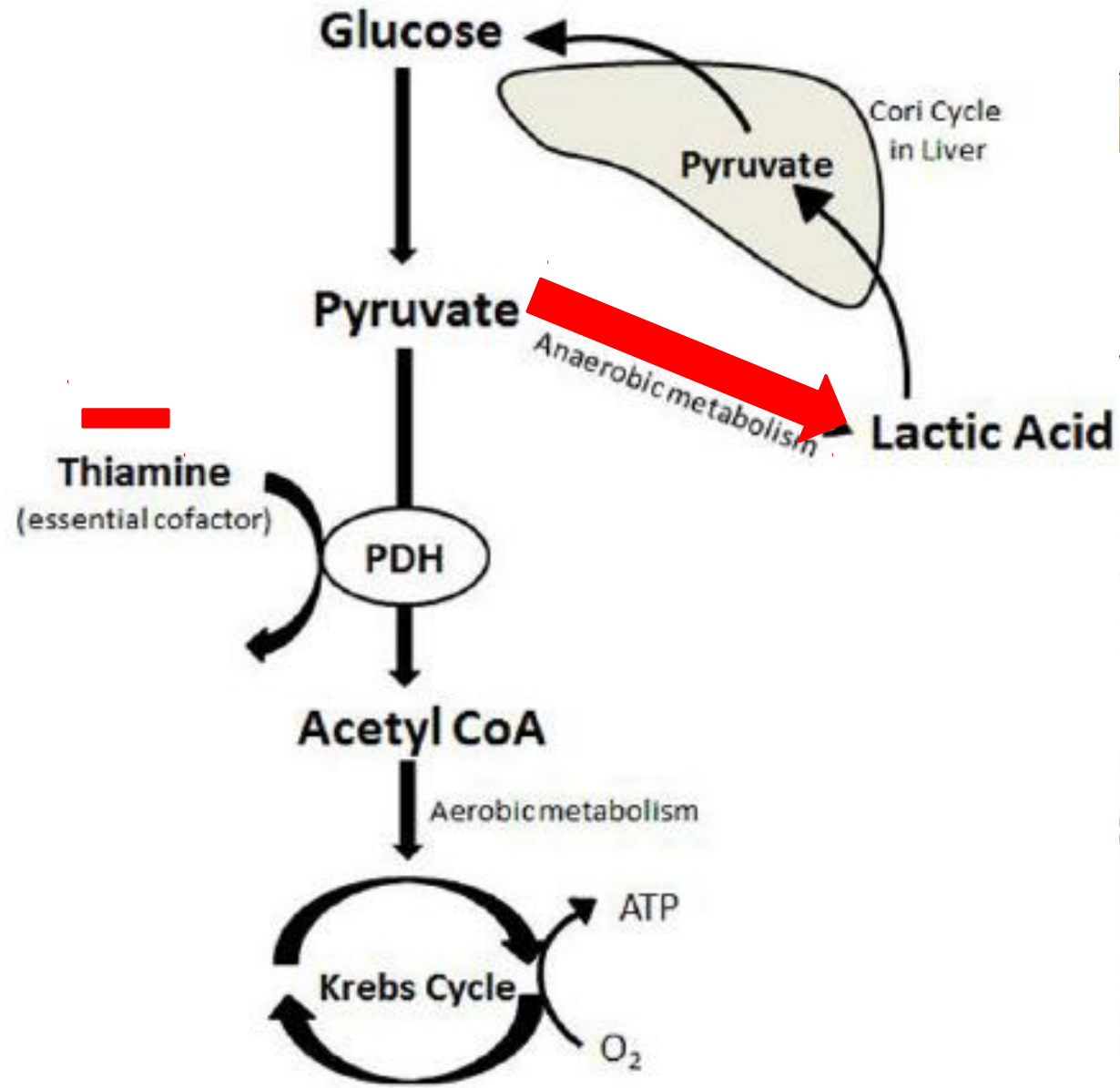
Indukce apoptózy

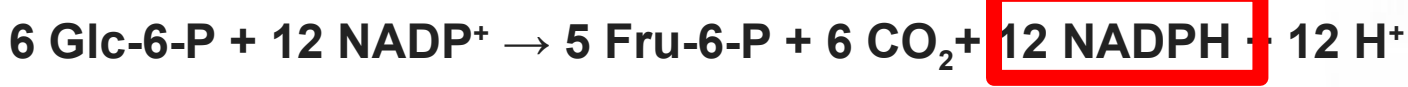
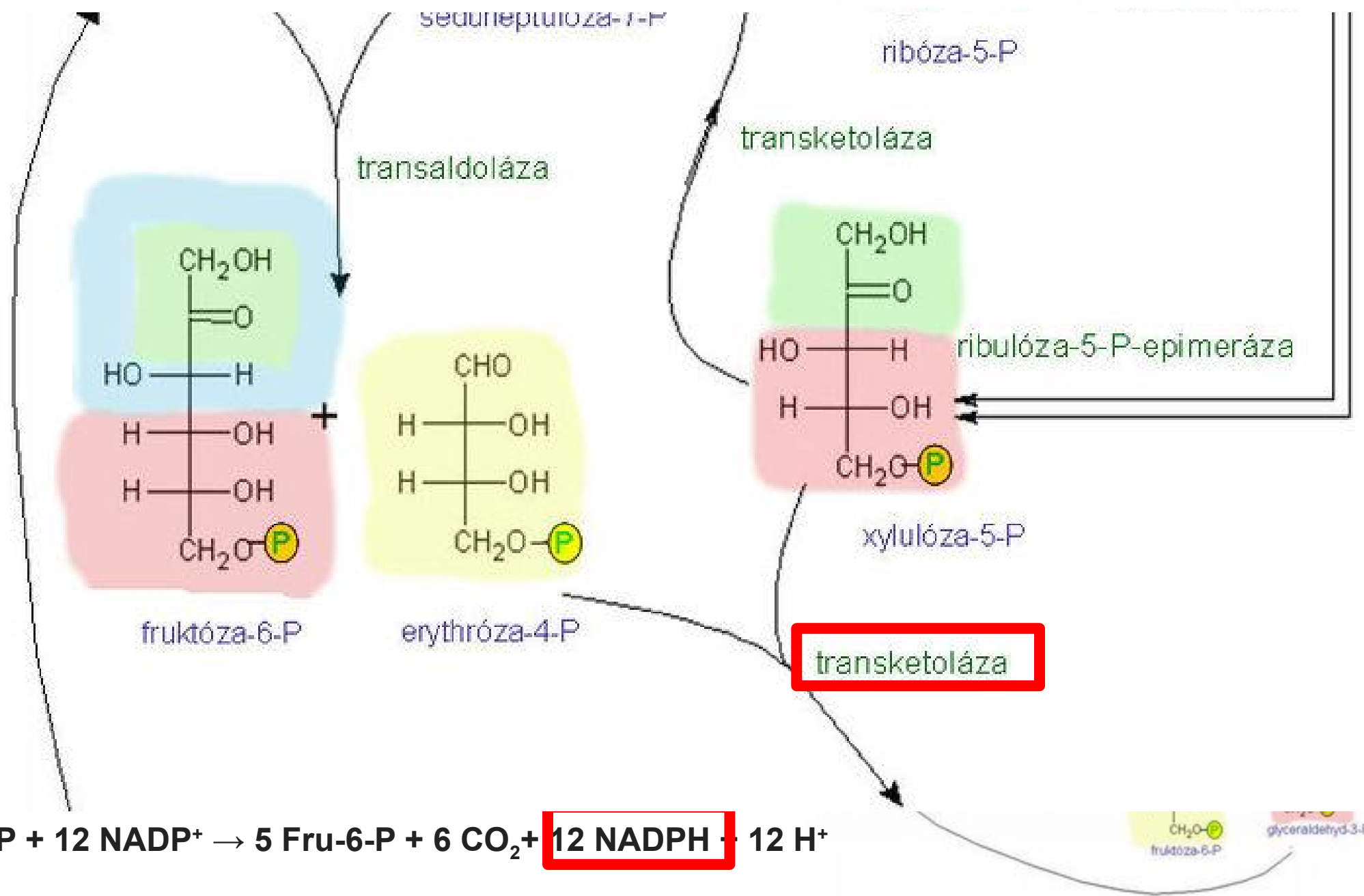
B1 – thiamin

- Ve vodě rozpustný vitamín
- je prekurzorem thiaminpyrofosfátu – TPP – thiamindifosfátu
- je součástí enzymů zapojených do bioenergetických a anabolických procesů:
glykolýza + Krebsův cyklus + pentozofosfátový cyklus
- enzymatické procesy zajišťující funkční integritu CNS, myelinizaci, synapse
- protizánětlivý účinek, inhibice aktivace NF- κ B

○ COLLIE, Jake TB, et al. *Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2017, 55.11: 1652-1668.

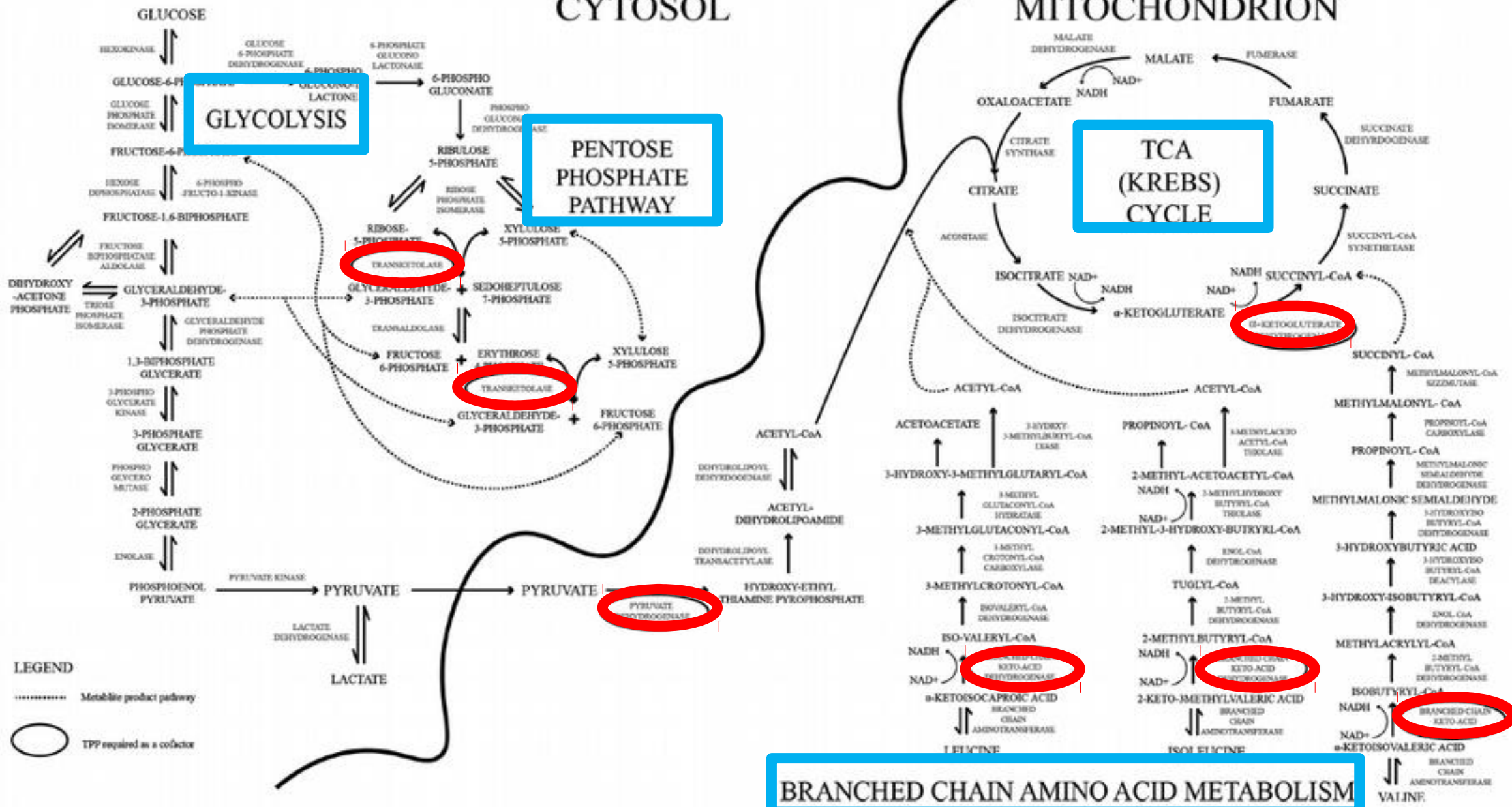
○ MANZETTI, Sergio; ZHANG, Jin; VAN DER SPOEL, David. *Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. Biochemistry*, 2014, 53.5: 821-835.





CYTOSOL

MITOCHONDRION



BRANCHED CHAIN AMINO ACID METABOLISM

Deficit thiaminu(DT):

- ❖ Bioenergetické selhání buňky (nedostatek ATP k udržení house-keeping procesů) – nekróza x apoptóza
- ❖ Excitotoxicita s poškozením CNS
- ❖ Celá řada nemocí nebo stavů: beri –beri (suchá forma s postižením nervové tkáně, vlhká forma s kardiálním kolapsem)
- ❖ Wernickeho encefalopatie (ophthalmoplegie, ataxie + zmatenost)
- ❖ Korsakoffova psychóza (+ psychiatrická symptomatologie)

DT a septický šok

DT : hypotenze, elevace laktátu s metabolickou acidózou ...

Septický šok: **hypotenze, elevace laktátu s metabolickou acidózou ...**

Prevalence DT u pacientů se sepsí 20 -70% (inclusion kritéria, metodika měření)

CRUICKSHANK, A. M.; TELFER, A. B. M.; SHENKIN, A. Thiamine deficiency in the critically ill. Intensive care medicine, 1988, 14.4: 384-387.

DONNINO, Michael W., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. Critical care medicine, 2016, 44.2: 360.

Experimentální data

- Srdeční zástava na zvířecím modelu (myš)

IKEDA, Kobei, et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. Resuscitation, 2016, 105: 138-144.

Snížení aktivity PDH v mozku + pokles mortality, lepší neurologický outcome

- Septický šok u psa

Lindenbaum GA, Larrieu AJ, Carroll SF, Kapusnick RA. Effect of cocarboxylase in dogs subjected to experimental septic shock. Crit Care Med. 1989;17(10):1036–40

Clearence laktátu, zvýšení krevního tlaku,

Intervence: podání thiaminu
200mg 2x denně po dobu 7 dní
Primary outcome: laktát za 24
hodin

88 pacientů

Secondary outcome: laktát za 6 a
12 hodin, zvrát šoku (vysazení
vazopresorů), APACHE II,
SOFA

Post hoc analýza studie: nižší
kreatinin a nutnost RRT ve
intervenční skupině

V primárním outcome nebyl nalezen statisticky
signifikantní rozdíl.....

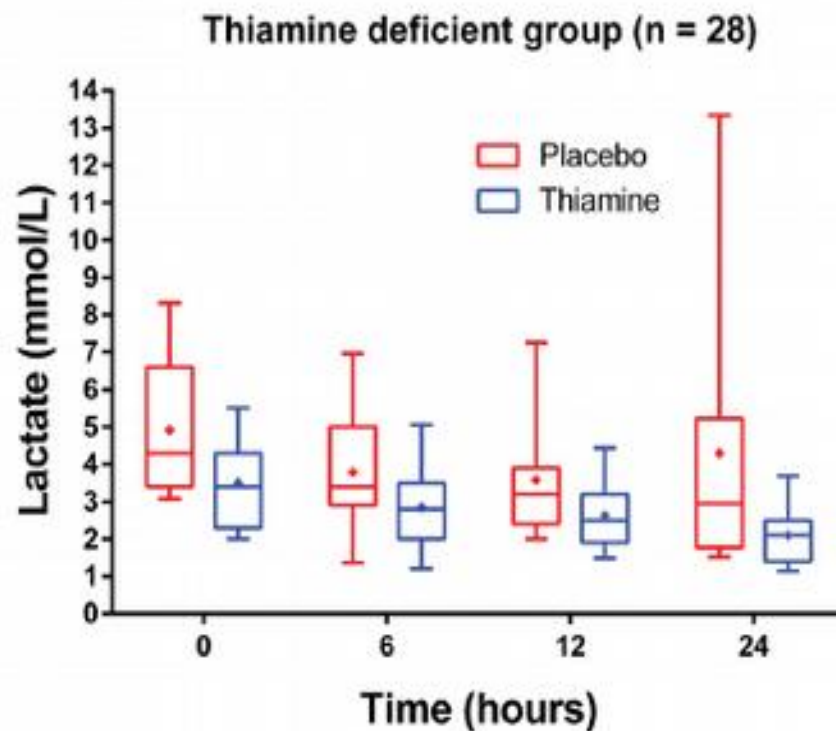
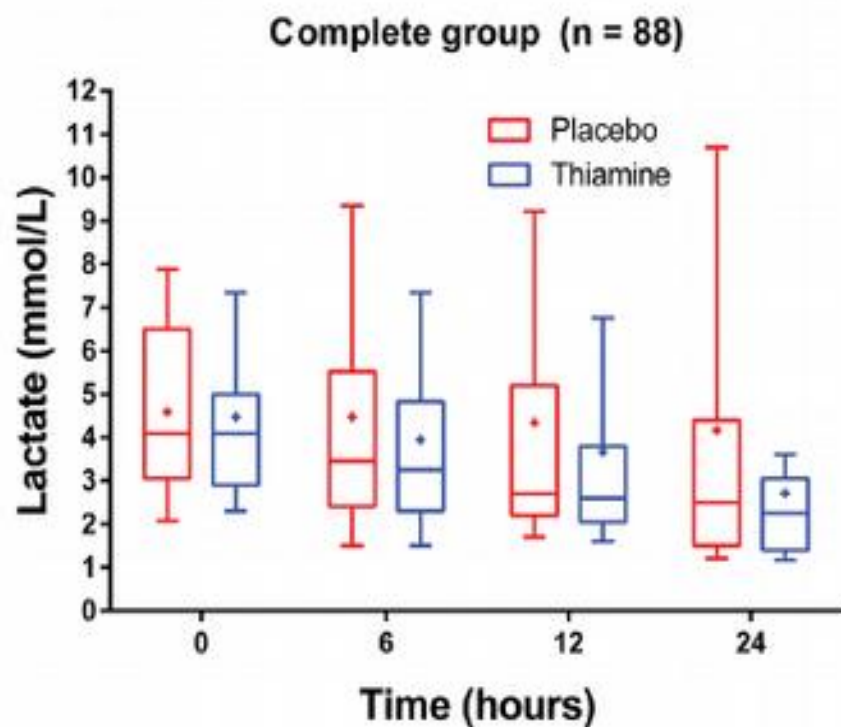
V subpopulaci primárně thiamin deficientních pacientů
došlo ke snížení laktátu a mortality

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study

**Michael W. Donnino, M.D.^{1,2}, Lars W. Andersen, M.D.^{1,3}, Maureen Chase, M.D., M.P.H.¹,
Katherine M. Berg, M.D.², Mark Tidswell, M.D.⁴, Tyler Giberson, B.S.¹, Richard Wolfe, M.D.¹,
Ari Moskowitz, M.D.⁵, Howard Smithline, M.D.⁶, Long Ngo, Ph.D.⁵, and Michael N. Cocchi,
M.D.^{1,7} for the Center of Resuscitation Science research group**

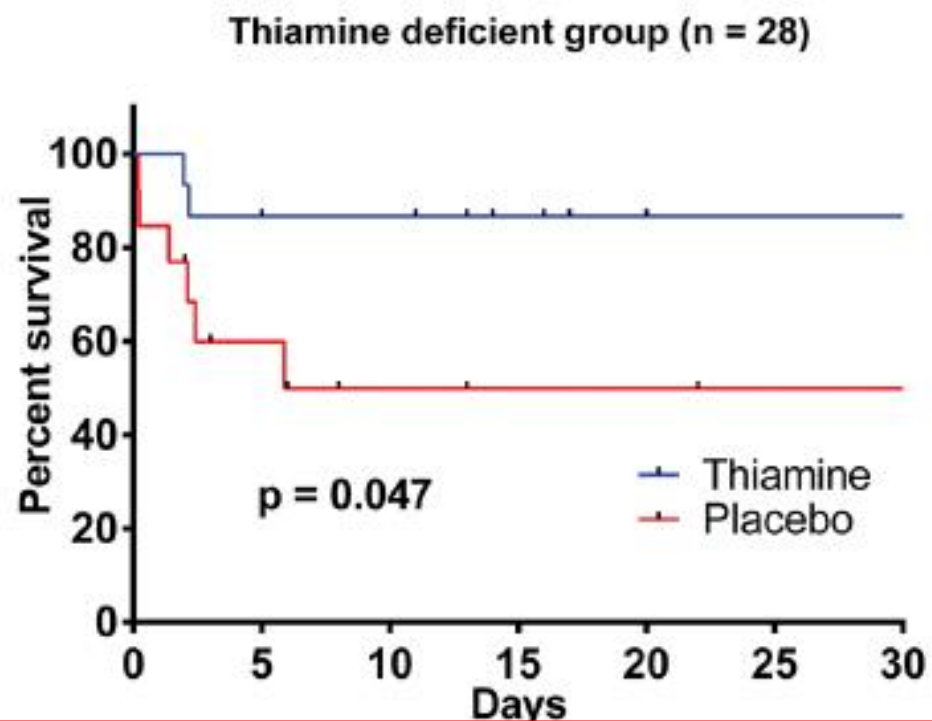
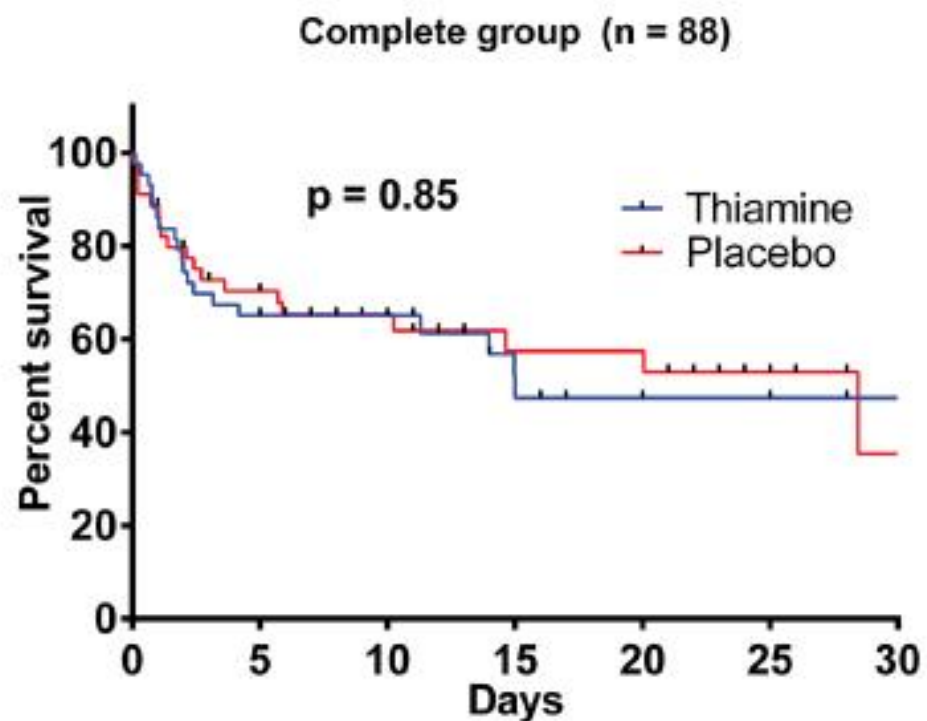
Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study

Michael W. Donnino, M.D.^{1,2}, Lars W. Andersen, M.D.^{1,3}, Maureen Chase, M.D., M.P.H.¹, Katherine M. Berg, M.D.², Mark Tidswell, M.D.⁴, Tyler Giberson, B.S.¹, Richard Wolfe, M.D.¹, Ari Moskowitz, M.D.⁵, Howard Smithline, M.D.⁶, Long Ngo, Ph.D.⁵, and Michael N. Cocchi, M.D.^{1,7} for the Center of Resuscitation Science research group



Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study

Michael W. Donnino, M.D.^{1,2}, Lars W. Andersen, M.D.^{1,3}, Maureen Chase, M.D., M.P.H.¹, Katherine M. Berg, M.D.², Mark Tidswell, M.D.⁴, Tyler Giberson, B.S.¹, Richard Wolfe, M.D.¹, Ari Moskowitz, M.D.⁵, Howard Smithline, M.D.⁶, Long Ngo, Ph.D.⁵, and Michael N. Cocchi, M.D.^{1,7} for the Center of Resuscitation Science research group



Vitamín C

- vitamín rozpustný ve vodě
- bohaté antioxidační vlastnosti (přímý scavenger ROS, inhibice tvorby NADPH-oxidáza)



pokles permeability endotelu, zlepšení toku krve v mikrocirkulaci,
pokles proapoptoticky působících dějů

- imunitní systém: regulace makrofágů, redukce prozánětlivě působících mediátorů, přímý bakteriostatický účinek ve vysokých dávkách
- úloha v syntéze endogenních katecholaminů

Vitamín C a ICU

- 70% pacientů na ICU hypovitaminóza
- 32% závažný deficit
- pacienti se sepsí 90% a 40%

SYED, Aamer A., et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. Journal of translational medicine, 2014, 12.1: 32.+

Pacienti se sepsí 1:1:1 (200mg/kg, 50mg/kg a placebo):

➤ žádné nežádoucí účinky spojené s podáním vysokých dávek vitamínu C

Nižší stupeň orgánového poškození, zánětlivých parametrů

RESEARCH

Open Access

Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes



Anitra C. Carr^{*}, Patrice C. Rosengrave¹, Simone Bayer¹, Steve Chambers¹, Jan Mehrrens² and Geoff M. Shaw²

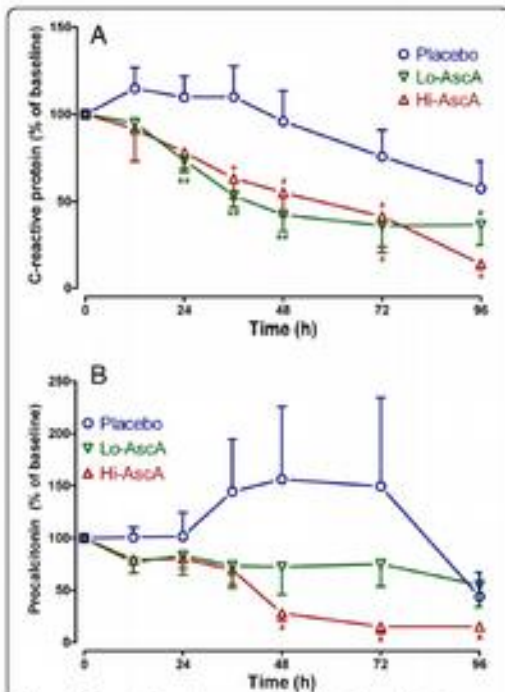


Figure 3 Serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin levels in septic placebo controls and ascorbic acid infused patients. **(A)** Both the Lo-AscA and the Hi-AscA dosages produced rapid reductions in serum CRP levels, becoming significantly lower than placebo ($p < 0.05$ vs placebo) as early as 24 hours. Ascorbic acid infusion reduced CRP levels in both groups throughout the 4 study days ($p < 0.05$ vs 0 hr). CRP levels in placebo patients slowly fell over the course of the 4 day study period. **(B)** Patients in the Lo-AscA and Hi-AscA groups exhibited reduced serum PCT levels beginning at 12 hours. Patients in the Hi-AscA group exhibited further significant reduction in serum PCT between 36 to 48 hours ($p < 0.05$ vs 0 h). Placebo patients exhibited a trend towards increased PCT levels which declined starting at 72 hours post onset of sepsis. Placebo (○), Lo-AscA (▼), Hi-AscA (▲).

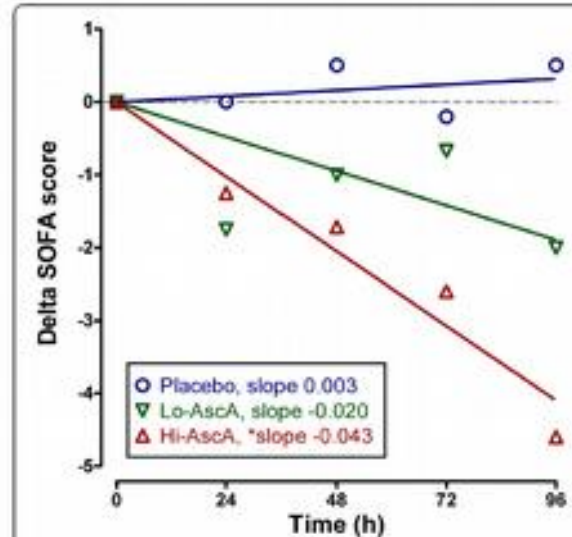


Figure 2 Effect of ascorbic acid infusion on Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (days 0–4). Daily mean SOFA scores decreased over time with both doses of ascorbic acid infusion ($p < 0.05$ significantly non-zero) with the higher dose significantly less than placebo (Hi-AscA vs. placebo $p < 0.01$). Placebo (○), Lo-AscA (▼), Hi-AscA (▲).

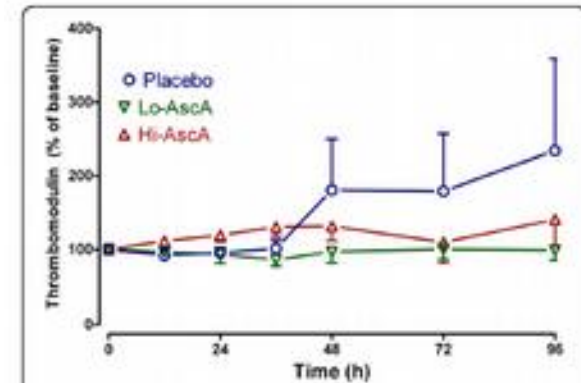


Figure 4 Plasma thrombomodulin (TM) levels measured in septic placebo controls and ascorbic acid infused patients. Plasma TM levels measured in the ascorbic acid infused patients exhibited no rise throughout the 4 days of study. Patients in the placebo group showed a trend towards increased plasma TM levels beginning at 36 hours, though it did not achieve statistical significance. Placebo (○), Lo-AscA (▼), Hi-AscA (▲).

CITRIS – ALI trial

Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure

176 pacientů se sepsí a ARDS

200mg/kg/d vitamin C x placebo 96 hodinách

Primární outcome: mSOFA v průběhu 96 hod – bez statisticky významné signifikance

Sekundární outcome: pokles 28 denní mortality o 16,5 %

Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Analysis of Real-World Application

Paul E. Marik, MD, FCCP;
and John Catravas, PhD, MD

Jane J. Litwak¹, Nam Cho^{2,3}, H. Bryant Nguyen^{2,4}, Kayvan Moussavi⁵ and Thomas Bushnell^{2,3,*}

BACKGROUND: The global burden of sepsis is estimated as 15 to 19 million cases annually, with a mortality rate approaching 60% in low-income countries.

METHODS: In this retrospective before-after clinical study, we compared the outcome and clinical course of consecutive septic patients treated with intravenous vitamin C, hydrocortisone, and thiamine during a 7-month period (treatment group) with a control group treated in our ICU during the preceding 7 months. The primary outcome was hospital survival. A propensity score was generated to adjust the primary outcome.

RESULTS: There were 47 patients in both treatment and control groups, with no significant differences in baseline characteristics between the two groups. The hospital mortality was 8.5% (4 of 47) in the treatment group compared with 40.4% (19 of 47) in the control group ($P < .001$). The propensity adjusted odds of mortality in the patients treated with the vitamin C protocol was 0.13 (95% CI, 0.04-0.48; $P = .002$). The Sepsis-Related Organ Failure Assessment score decreased in all patients in the treatment group, with none developing progressive organ failure. All patients in the treatment group were weaned off vasopressors, a mean of 18.3 ± 9.8 h after starting treatment with the vitamin C protocol. The mean duration of vasopressor use was 54.9 ± 28.4 h in the control group ($P < .001$).

CONCLUSIONS: Our results suggest that the early use of intravenous vitamin C, together with corticosteroids and thiamine, are effective in preventing progressive organ dysfunction, including acute kidney injury, and in reducing the mortality of patients with severe sepsis and septic shock. Additional studies are required to confirm these preliminary findings.

CHEST 2017; 151(6):1229-1238

Všechno
dohromady

MARIK : HAT TERAPIE:

Shrnutí

Vitamíny B1, C a D jsou slibnou skupinou látek sloužící jako adjuvantní terapie pacientů v kritickém stavu

Potřeba těchto vitamínů je pravděpodobně daleko vyšší než suplementace zdravých jedinců – vyšší dávky

Benefit suplementace těchto látek bude patrně vyšší u pacientů s deficitem

Evidence prozatím nízká, potřeba vyčkat dalších RCT