

Perspektivní přístupy v léčbě sepse založené na principu nových patogenetických poznatků

Lenka Ledvinová, Vojtěch Danihel, Martin Matějovič

*I. interní klinika LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
Biomedicínské centrum LF UK, Plzeň*

Souhrn

Hlavními pilíři v léčbě těžké sepse a septického šoku jsou promptní a adekvátní hemodynamická resuscitace, cílená antibiotická léčba, odstranění nebo drenáž zdroje infekce a podpora orgánových funkcí. Navzdory adekvátní léčbě a technologicky vyspělým možnostem orgánové podpory však mortalita sepse zůstává nepřiměřeně vysoká. Vývoj podpůrných tzv. „anti-sepsis“ léčebných opatření byl však dosud s více než 30 negativními klinickými studiemi neúspěšný. Recentní pokroky v pochopení patofyziologie sepse nicméně formulovaly patogenetická paradigmatata umožňující vývoj nových léčebných konceptů. Tento článek stručně diskutuje perspektivní léčebné směry na principu nových poznatků patogenese sepse a septického šoku.

Klíčová slova: imunosuprese – léčba sepse – mimotělní očišťovací metody – patogenese – seps

The emerging pathogenesis-based strategies for treating seps

Summary

The cornerstones of therapy for seps and septic shock remain the prompt and adequate hemodynamic resuscitation, administration of antibiotics that target the pathogen, removal or drainage of an infected source and organ support. Despite adequate treatment and advanced life-support, the mortality remains high. However, the development of adjunctive anti-seps therapies has been challenging, with more than 30 unsuccessful drug trials. Fortunately, recent advances in our understanding of the seps pathophysiology revealed new pathogenic paradigms, and, thus, provided new exciting therapeutic concepts. In this review, we briefly discuss emerging pathogenesis-based strategies for treating severe seps and septic shock.

Key words: extracorporeal purification methods – immunosuppression – pathogenesis – seps – seps treatment

Úvod

Je zřejmé, že neexistuje specifický „gen sepse“. Rozvoj sepse je provázen časnou změnou exprese více než 1 500 genů, které se účastní ohromné řady fyziologických procesů, mj. odezvy akutní fáze, vrozené i získané imunity, inflamace, oxidačního stresu, mezibuněčné signalizace a energetického metabolismu. Recentní studie leukocytárního transkriptomu dokládá, že seps ovlivňuje více než 80 % buněčných funkcí a signálních cest [1]. Tyto poznatky jsou také určitým vysvětlením, proč dosavadní klinické studie zaměřené na izolovanou patofyziologickou dráhu – jednotlivý mediátor (cytokin), nevedly k terapeutickým úspěchům. V souvislosti s novými poznatky o patogenese sepse se přesto vynořuje řada nových a doufejme perspektivních léčebných strategií. Obecně zasahují do klíčových biologických dějů v sepsi na různých úrovních interakcí mezi infekčním agens a hostitelem. Jejich přehled na principu současného chápání patofyziologie sepse shrnuje

schéma, a zároveň jsou stručně komentovány v následujícím textu.

Neutralizace bakteriální virulence

Jedním z klíčových mikrobiálních toxinů v patogenese sepse je endotoxin (lipopolysacharid), součást zevní membrány gramnegativních bakterií. Endotoxin je rozpoznáván buňkami vrozeného imunitního systému prostřednictvím Toll-like receptorů (TLR), které patří do skupiny receptorů rozpoznávajících molekulární motivy patogenů (pattern recognition receptors – PRRs). Vazba endotoxinů na TLR spouští expresi prozánětlivých genů. Důsledkem je masivní produkce cytokinů odpovědných za většinu klinických projevů sepse či septického šoku [2]. Snaha o neutralizaci endotoxinu tak představuje atraktivní léčebný koncept. Antibiotikum polymyxin B má značnou schopnost vázat a neutralizovat endotoxin. Jeho použití je však limitováno značnou toxicitou. Proto byly vyvinuty systémy,

ve kterých je polymyxin B vázán na membránu hemoadsorpčních kolon. Tím je dosaženo eliminace jeho toxicity při zachování schopnosti vázat a neutralizovat endotoxin. Systémy mimotělní hemoperfuze s polymyxinem B jsou dominantně užívány v Japonsku v podobě 2hodinových procedur, které se opakují po 24 hod. V roce 2009 byla publikována první evropská studie EUPHAS, která u pacientů s nitrobrříšní infekcí prokázala lepší stabilizaci hemodynamiky, zlepšení orgánové dysfunkce a 28denní mortality [3]. Studie však byla kritizována pro předčasné ukončení (randomizováno pouze 64 pacientů) etickou komisí, která vzhledem k rozdílům v mortalitě považovala za neetické ve studii pokračovat. Potvrzení přínosu této metody by měly přinést probíhající studie EUPHAS-2 a EUPHRATES. Alternativní metodou neutralizace toxicity endotoxinu bez potřeby mimotělní eliminace je vývoj syntetických antiendotoxinových peptidů [4].

Potlačení nadměrné prozánětlivé odezvy

V případě časně fáze sepse, způsobené zejména vysoce virulentními patogeny, je koncepčně stále atraktivním léčebným přístupem zásah do úvodní proinflamatorní

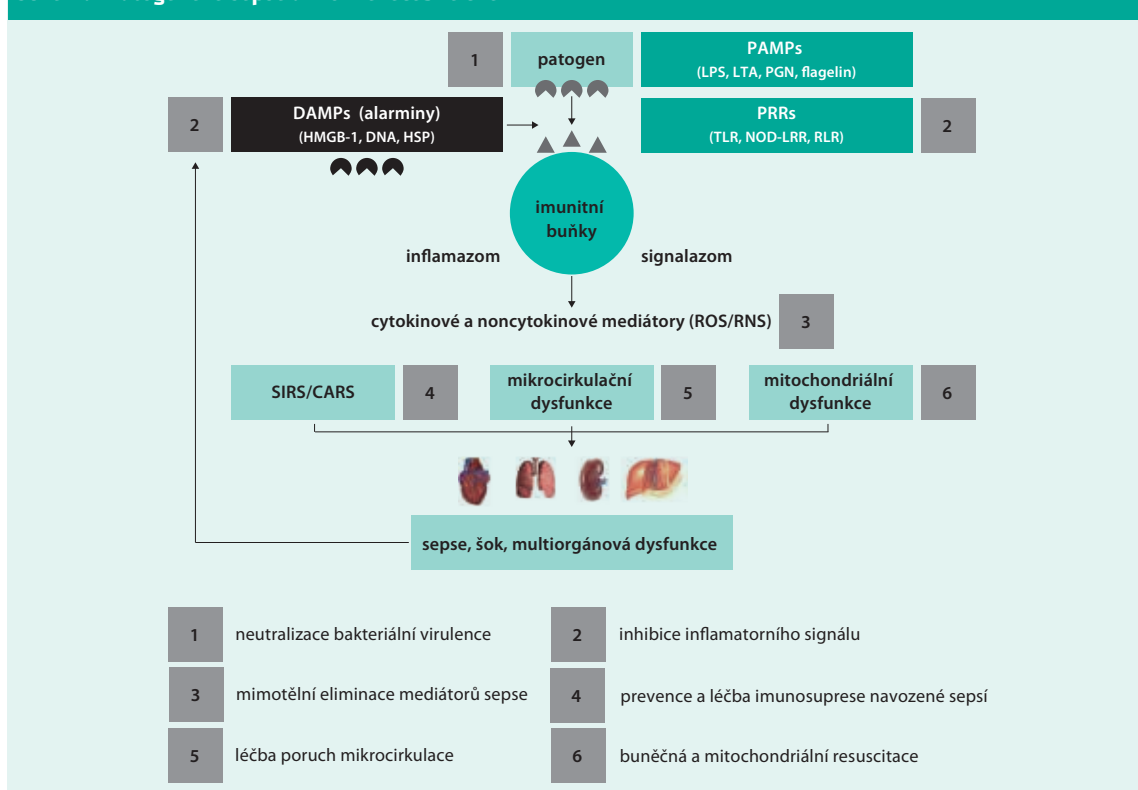
kaskády. Cílem je usměrnit přemrštěnou aktivaci systémové zánětlivé odezvy, a tím limitovat progresi sepse, rozvoj septického šoku a multiorgánové dysfunkce (MODS). Do tohoto procesu lze zasáhnout 2 způsoby:

- farmakologickou bloádou prozánětlivých signálních cest
- mimotělní eliminací mediátorů sepse

Inhibice prozánětlivých a signálních cest

Recentně bylo vyvinuto a testováno několik farmakologických přístupů zaměřených na inhibici již výše zmíněných receptorů rozpoznávajících molekulární motivy patogenů (PRRs), jejichž aktivace je odpovědná za iniciaci vrozené imunitní odezvy (schéma). Recentní fáze III klinické studie s eritoranem (inhibitor TLR4) však navzdory úspěšným preklinickým výsledkům neprokázala léčebný prospěch u nemocných s těžkou sepsí [5]. PRRs však nejsou aktivovány pouze produkty bakterií. Orgány poškozené přímými či nepřímými (oxid dusnatý, oxidační a nitrosativní stres) účinky cytokinů uvolňují endogenní molekuly, které slouží jako varovné signály. Tyto tzv. alarmíny (danger-associated molecular patterns – DAMPs) upozorňují imunitní systém na bezprostřední nebezpečí

Schéma. Patogeneze sepse a možné léčebné cíle



PAMPs – pathogen associated molecular patterns/molekulární motivy patogenů **DAMPs** – damage associated molecular patterns/molekulární motivy spojené s poškozením tkání **PRRs** – pattern recognition receptors/receptory rozpoznávající motivy patogenů **HMGB1** – high mobility group box 1 protein **HSP** – heat shock protein/protein tepelného šoku **LPS** – lipopolysacharid **LTA** – lipoteichoic acid/lipoteichoová kyselina **PGN** – peptidoglykan, **TLR** – toll-like receptors/membránové receptory **PAMPs** a **DAMPs** **NOD-LRR** – nukleotide binding oligomerization domain receptors a **RLR** – RIG-I-like receptors/cytoplazmatické receptory **PAMPs** a **DAMPs** **SIRS** – syndrom systémové zánětlivé odezvy **CARS** – syndrom kompenzatorní protizánětlivé odezvy **ROS** – reactive oxygen species/reaktivní kyslíkové radikály **RNS** – reactive nitrogen species/reaktivní radikály dusíku

dané poraněním či poškozením tkání (uplatňují se i u sterilní inflamace, tzn. např. u polytraumat, popálenin, nekróze tkání apod). Mají stejnou schopnost aktivovat a propagovat imunitní odezvu hostitele jako produkty patogenů [6]. Patří mezi ně např. proteiny tepelného šoku (heat shock protein – HSP), S100 protein, interleukin 33, thioredoxin, mitochondriální proteiny či protein high mobility group box-1 (HMGB-1). Právě poslední ze jmenovaných je považován za významný pozdní mediátor sepse a představuje slibný léčebný cíl [7].

Významnou patofyziologickou cestou, která se uplatňuje v experimentální i humánní sepsi, je robustní aktivace komplementu. Jeho aktivací vzniká velmi silně působící anafylatoxin C5a, který spouští kaskádu destruktivních dějů, zahrnujících inhibici řady signálních cest přirozené imunitní odezvy a z toho plynoucí poruchu fagocytárních funkcí, chemotaxe a oxidačního vzplanutí [8]. V experimentálních modelech sepse zlepšuje blokáda C5a nápadně přežití, které je provázené úpravou konzumpční koagulopatie, snížením intenzity zánětlivé odezvy, redukcí apoptózy lymfocytů a zlepšením multiorgánových funkcí. Funkční konsekvence C5a jsou tak velmi rozsáhlé a podnítily zahájení první fáze klinické studie s humanizovanou myší monoklonální protilátkou [9].

Neutrofilů jsou dalšími z klíčových buněk septického syndromu. Jejich nadměrná aktivace a následná infiltrace orgánů je jednou z důležitých příčin propagace sterilní inflamace i v orgánech a tkáních vzdálených původnímu zdroji infekce. Experimentální práce dokumentovaly, že inhibice chemokininových receptorů 2 (C-C chemokine receptor type 2 – CCR2), které zprostředkovávají tkáňovou invazi neutrofilů, má v sepsi orgánově protektivní účinky [10].

Kumulativní důkazy z posledních let svědčí o významu autonomního nervového systému. V literatuře se objevuje termín „inflamatorní reflex“ nebo také „cholinergní antiinflamatorní cesta“, které vyjadřují schopnost parasympatiku (cestou nervus vagus) ovlivňovat uvolňováním acetylcholinu makrofágy [11]. Konkrétně aktivace parasympatiku snižuje makrofágovou produkci prozánětlivých cytokinů (HMGB-1, TNF α). Tato pozitivní regulace inflamatorní odezvy, navozená stimulací vagu, zlepšuje přežití v experimentálních modelech polymikrobiální nitrobráší infekce. Naopak nadměrná aktivace sympatiku zvyšuje cestou α_2 -adrenergických receptorů na makrofázích inflamatorní odezvu. Obnovení rovnováhy obou komponent autonomního nervového systému tak představuje další ze slibných léčebných konceptů [11].

Mimotělní eliminace mediátorů sepse

Mimotělní metody očišťování krve, používané primárně k náhradě funkce ledvin, mohou z krve některé mediátory sepse odstraňovat. Přesto je tento koncept stále nedokonalý a řada otázek zůstává nezodpovězených [12]. Teorie o prostém snížení inflamatorních mediátorů má řadu slabin. Přestože jsme schopni měřit přítomnost určitého množství těchto mediátorů u ultrafiltrátu/dialyzátu

hemofiltrací metod, mnohem méně přesvědčivě se daří dokumentovat jejich systémový pokles v organismu. Příčinou může být skutečnost, že produkce mediátorů je v organismu příliš velká na to, aby jejich odstranění množství mohlo ovlivnit jejich sérové či dokonce tkáňové hladiny. V kontextu této teorie je nutné rovněž zdůraznit, že odstranění mediátorů je neřízené a neselektivní. Můžeme tak odstraňovat i působky, které organismus naopak potřebuje. Některé klinické studie sice naznačily určité příznivé klinické dopady očišťovacích metod, na druhou stranu jejich kvalita byla vždy velmi nedostatečná, což neumožnilo formulovat jakékoliv robustnější závěry. Výsledky jiných významných studií tyto postupy spíše zpochybňují. Dle jedné studie bylo dokonce časné napojení na hemofiltraci u septických nemocných spojeno se zvýšením počtu selhávajících orgánů a zvýšením tíže těchto selhání [13]. Používání mimotělních očišťovacích metod u sepse či septického šoku bez současného akutního poškození ledvin proto nelze doporučit. Výjimkou by snad mohli být nemocní, kteří jsou v těžkém septickém šoku refrakterním ke katecholaminům. Některé studie totiž prokazují, že použití vysokoobjemové hemofiltrace (objem efluentu dosahuje 50–100 ml/kg/hod) v průběhu septického šoku vede ke zlepšení hemodynamické stability, resp. ke snížení potřeby vazopresorů [14,15].

Kromě konvenčních hemoeliminačních způsobů se objevují nové metody, zaměřené na podstatně efektivnější eliminaci zejména látek o střední a vyšší molekulové hmotnosti, tj. předpokládaných klíčových mediátorů sepse a SIRS všeobecně. Patří mezi ně párová plazmafiltrace a adsorpce (coupled plasmafiltration adsorption – CPFA), která umožňuje separaci plazmy, jež následně prochází kolonou se syntetickou pryskyřicí s vysokou adsorpční kapacitou. Takto „detoxifikovaná“ plazma se vrací zpět do okruhu a plná krev je v druhé fázi očišťována standardním hemofiltrem. Metoda tedy umožňuje kombinaci adsorpce s následnou konvekcí. Dosavadní výsledky preklinických a klinických studií jsou však nejednoznačné [16]. Jiným způsobem zvyšujícím účinnost eliminace středně velkých molekul jsou vysoce propustné hemofiltrery (např. polysulfonové membrány s in vitro cutoff 100 kD) [14]. Mezi nejvíce sofistikované systémy patří vývoj bioarteficiálních ledvin, které obsahují lidské buňky proximálních tubulů ve spojení s klasickým hemofiltrem. Tento systém umožňuje téměř kompletní náhradu funkce ledvin, včetně substituce metabolických, hormonálních a transportních procesů (metabolismus glutationu, vitaminu D, amoniaku, transport elektrolytů a glukózy, regulace imunitní odezvy). Přestože se koncept hemopurifikačních metod v léčbě sepse a MODS stále zdokonaluje, nelze jejich rutinní klinické použití v současné době v rámci tzv. non-renálních indikací doporučit.

Buněčná resuscitace

Celulární a molekulární výzkum v posledních letech umožnil formulovat nové hypotézy o patogenезi

multiorgánové dysfunkce v sepsi, a tím i vymezit perspektivní směry léčebných intervencí [17]. Nadměrná produkce oxidu dusnatého (NO) indukovatelnou izoformou NO-syntázy (iNOS) a s tím spojený oxidační/nitrosativní stres patří mezi dominantní mediátory vaskulární a srdeční dysfunkce a tkáňového poškození v sepsi. Vazbou se superoxidem navíc dává vzniknout vysoce toxickému peroxynitritu, který má silný inhibiční vliv na mitochondriální respirační řetězec. Blokáda nadprodukce NO vysoce selektivními iNOS inhibitory, podobně jako strategie eliminující toxicitu peroxynitritu měly v experimentálních modelech protektivní vliv na rozvoj septické hypotenze a orgánové dysfunkce [18]. Selhání fáze III klinické studie s inhibitorem NO však vrhla na nadějný závěr preklinických studií pochybnosti o perspektivě tohoto směru výzkumu. Jednalo se však o neselektivní inhibitor všech izoform NO syntázy, včetně konstitutivní formy, jejíž činnost je nezbytná pro normální funkci mikrocirkulace a antiadhezivní vlastnosti i v průběhu sepse. V současnosti se čeká na schválení selektivních iNOS inhibitorů pro klinické testování.

Nadprodukce NO a oxidačního stresu jsou kromě kardiiovaskulárních důsledků i hlavními strůjci mitochondriální dysfunkce, která se stává centrální hypotézou v molekulární patogenezi sepse [18]. Funkčnost mitochondriálního respiračního řetězce a s ní spojená schopnost buněk vytvářet základní energetický substrát (ATP) je podmínkou pro udržení integrity buněk a fungování všech energií vyžadujících celulární procesy. Rozpojení řetězce a poškození mitochondrií naopak vede k bioenergetickému selhání buněk, iniciací apoptózy a v nejtěžších případech k buněčné smrti procesem nekrózy (tzv. cytopatická hypoxie). Rozpad mitochondrií, resp. celých buněk a uvolnění jejich obsahu do systémové cirkulace, je dalším ze silných impulsů pokračující inflamace (viz úloha DAMPs výše). Adekvátní a včasná úvodní resuscitace oběhu septických pacientů (promptní korekce hypotenze, obnova mikrovaskulární perfuze, normalizace tkáňové oxygenace) je jedním ze základních opatření k prevenci či snížení míry mitochondriální dysfunkce v sepsi. Některé teorie předpokládají, že útlum mitochondriálních pochodů může do určité míry představovat i ochranný systém organismu před masivní inflamací či hypoxií, při nichž snížená produkce ATP vede k potlačení bioenergeticky náročných dějů, a tím k ochraně buňky před jejich energetickým kolapsem [19]. Tento fenomén „hibernace“ tak může v době limitované dodávky kyslíku a substrátů do tkání chránit buňky před spouštěním procesů buněčné smrti [19]. Protože alespoň minimální produkce ATP je nezbytná k zachování základních životních dějů buněk, představují snahy „přemostit“ defektní komponenty respiračního řetězce s cílem udržet bazální produkci ATP možný léčebný koncept. Pilotní práce s aplikací např. sukcinátu, který zajišťuje tok elektronů respiračním řetězcem, přinesly nadějný výsledek např. v podobě úpravy septické myokardiální deprese či prodloužení přežívání septických zvířat [20]. Jiným perspektivním konceptem

mitochondriální resuscitace je podpora obnovy mitochondrií (mitochondriální bioogeneze) s cílem urychlení reparace orgánových funkcí po zvládnutí sepse [20].

Prevence a léčba sepse navozené imunosuprese

V tradičním pojetí jsou těžká seps a septický šok vnímány jako stavy s enormní systémovou zánětlivou odezvou na infekci. Přesto léčebné pokusy zaměřené na inhibici jednotlivých, byť klíčových prozánětlivých cytokinů a mediátorů, nebyly úspěšné. Důvodem je mimo jiné skutečnost, že s výjimkou prudkých infekcí vysoce virulentními patogeny (např. meningokokové infekce) naprostá většina pacientů neumírá na úvodní septický inzult, nýbrž o několik dní či dokonce týdnů později pod obrazem multiorgánové dysfunkce (MODS). Charakteristickým patogenetickým rysem této fáze kritického stavu je seps navozená imunosuprese [21]. Jejím důsledkem trpí tito nemocní opakovanými nozokomiálními infekcemi způsobenými relativně avirulentními a často multirezistentními bakteriálními (např. *Acinetobakter*, *Stenotrophomonas*, *Enterococcus*), virovými (např. cytomegalovirus) či mykotickými (kandidy) patogeny. Schopnost imunitního systému eradikovat tyto patogeny selhává. Příčiny, kterými interakce původních patogenů sepse s odezvou hostitele způsobují kompromitaci vrozené i adaptivní imunity, zahrnují indukci apoptózy a následnou depleci imunokompetentních buněk (lymfocytů a dendritických buněk), exhauci T buněk, potlačení exprese molekul hlavní histokompatibilní třídy II (antigen prezentující komplex HLA-DR), zvýšené hladiny protizánětlivých cytokinů, zvýšenou expresi negativních kostimulačních molekul a zvýšenou hladinu regulačních T-lymfocytů a tlumivých buněk vycházejících z myeloidní řady [22]. Prevence či léčba této sepse navozené imunosuprese je jednou z priorit současného výzkumu [22]. Hlavní cíle imunoterapeutického přístupu představují inhibitory apoptózy, látky, které blokují negativní kostimulační molekuly, zvyšují HLA-DR expresi a obnovují funkce vyčerpaných či anergních T buněk. Příkladem již úspěšně testovaných strategií v experimentu je použití imunostimulačního a antiapoptotického interleukinu 7 nebo blokáda negativních kostimulačních molekul PD-1 [22]. Nové metody flowcytometrických analýz (kvantifikace negativních kostimulačních molekul, stanovení globální úrovně sekrece cytokinů) jsou nástroje, od kterých lze v budoucnu očekávat schopnost identifikovat pacienty, kteří budou pro uvedené imunoterapeutické zásahy vhodnými kandidáty (tzv. inteligentní, tj. personalizovaná imunomodulace) [23].

Další slibné léčebné přístupy

V posledních 2 letech se objevují příznivé informace o léčebném účinku exogenní alkalické fosfatázy (ALP) v sepsi. ALP patří k rodině enzymů zvaných ektonukleotidázy. Mají schopnost snižovat extracelulární koncentrace nukleotidů a produkovat nukleosidy. Zasahují

tak významným způsobem do purinergních signálních cest. V průběhu akutní zánětlivé odezvy uvolňuje řada buněk nukleotidy, typicky ve formě ATP nebo ADP, z intracelulárního do extracelulárního kompartmentu. Zdrojem extracelulárních nukleotidů jsou nekrotické a apoptotické buňky, aktivované polymorfonukleáry a destičky. Nukleotidy v extracelulárním prostoru aktivují purinergní receptory, které např. zprostředkují vaskulární inflamaci, aktivaci destiček či dendritických buněk. ALP je rovněž schopna defosforylovat endotoxin, a tím deaktivovat jeho toxické účinky. Předběžné experimentální i klinické studie demonstrovaly vysoce protektivní účinky exogenní alkalické fosfatázy v různých situacích akutní inflamace včetně sepse [24].

Závěr

Zklamání z více než 30 tzv. anti-sepsis klinických studií v posledních 2 dekádách má i své pozitivní aspekty. Významně ovlivnily dosavadní vnímání sepse, zejména přecenění tzv. hyperinflamatorního paradigmatu (cytokinová bouře) jako hlavního činitele vysoké úmrtnosti sepse. Je také zjevné, že léčba zaměřená na jediný mediátor není cestou vpřed. Testování nových léčebných přístupů diskutovaných v textu musí reflektovat značnou heterogenitu pacientů, fázi sepse a pravděpodobně i typ infekce. Je mnoho faktorů, které determinují charakter odezvy organismu na infekci a rozhodují tak o tom, zda převládne proinflamatorní nebo antiinflamatorní fenotyp. Patří mezi ně genetická predispozice, věk, pohlaví, nutriční stav, komorbidita a virulence infekčního agens. V současnosti je registrováno (www.ClinicalTrials.gov) více než 750 klinických studií u pacientů v sepsi. Třetina z nich jsou intervenční studie fáze III/IV. Věřme, že v brzkém budoucnu doplní základní a zatím jediné pilíře léčby sepse – antibiotika, kontrolu zdroje infekce, tekutiny, vazopresory, umělou plicní ventilaci a náhradu funkce ledvin.

Poděkování

Tento projekt byl podpořen Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura

1. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 2011; 208(13): 2581–2590.
2. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 291–304.
3. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(23): 2445–2452.
4. Davies B, Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(1): 65–71.
5. Opal SM, Laterre PF, Francois B et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013; 309(11): 1154–1162.
6. Denk S, Perl M, Huber-Lang M. Damage- and pathogen-associated molecular patterns and alarmins: keys to sepsis? *Eur Surg Res* 2012; 48(4): 171–179.

7. Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799(1–2): 149–156.
8. Charchafieh J, Wei J, Labaze G et al. The role of complement system in septic shock. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 407324.
9. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol* 2013; 34(3): 129–136.
10. Souto FO, Alves-Filho JC, Turato WM et al. Essential role of CCR2 in neutrophil tissue infiltration and multiple organ dysfunction in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(2): 234–242.
11. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117(2): 289–296.
12. Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A et al. Hemoelminační metody v léčbě sepse: současný stav. *Vnitř Lék* 2008; 54(10): 1000–1005.
13. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37(3): 803–810.
14. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011; 15(1): 205.
15. Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med* 2009; 35(2): 371–380.
16. Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock. *Shock* 2009; 31(5): 473–480.
17. Murióvá K, Maláská J, Otevrel F et al. Myocardial dysfunction in sepsis – definition and pathogenetic mechanisms. *Vnitř Lék* 2010; 56(3): 220–225.
18. Stahl W, Matejovic M, Radermacher P. Inhibition of nitric oxide synthase during sepsis: revival because of isoform selectivity? *Shock* 2010; 34(3): 321–322.
19. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007; 35(9, Suppl): 441–448.
20. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin* 2010; 26(3): 567–575.
21. Boomer JS, To K, Chang KC et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306(23): 2594–2605.
22. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(3): 260–268.
23. Karvunidis T, Lysák D, Chvojka J et al. Imunitní homeostáza (deregulace?) v sepsi a septickém šoku. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2013; 24(4): 250–263.
24. Peters E, van Elsas A, Heemskerk S et al. Alkaline phosphatase as a treatment of sepsis-associated acute kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344(1): 2–7.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

✉ MATEJOVIC@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 26. 7. 2013

Přijato po recenzi: 4. 1. 2013