

Immodin v léčbě imunoparalýzy nemocných v intenzivní péči

V. Šrámek¹, L. Dadák¹, M. Štouračová², P. Štětka¹, L. Komolík³, P. Kuklínek²

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D.

²Ústav imunologie a alergologie Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.

³Institut biostatistiky a analýz Lékařské a přírodovědecké fakulty MU Brno, přednosta doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn: *Cíl:* Cílem studie bylo zhodnotit vliv podávání imunoregulačního preparátu Immodin (Sevapharma, CZ) k ovlivnění imunoparalýzy u nemocných na JIP. *Metodika:* K tomuto účelu byla navržena dvojité zaslepená randomizovaná klinická studie. Nemocní, u kterých byla během monitorace zjištěna imunoparalýza ($CD14^+ HLA-DR^+ \leq 40\%$), byli randomizováni k podávání Immodinu (IM) nebo placeba (PL) – léčba trvala 5 dní. *Soubor:* Do studie bylo zařazeno 45 nemocných (25 % všech monitorovaných) – muži/ženy 29/16, věk 60 (54; 65), z toho 25 z větve IM a 20 z větve PL. *Výsledky:* Nemocní se nelišili v JIP mortalitě – ve větvi IM přežili 23 a 2 zemřeli; ve větvi PL 15 přežilo a 5 zemřelo ($p = 0,214$). Doba hospitalizace na JIP se také nelišila – větev IM 11,6 dnů (8,2; 14,9) a větev PL 12,6 dnů (9,1; 16,1) – $p = 0,659$ – stejně jako počet nosokomiálních infekcí – větev IM 4 z 25 nemocných a větev PL 4 z 20 nemocných ($p = 0,776$). Během 5denního intervenčního intervalu nebyl mezi skupinami pozorován rozdíl ve vývoji SOFA skóre ($p = 0,954$), dnů SIRS ($p = 0,614$), sepse a těžké sepse ($p = 0,451$ a $p = 0,250$). Nebyl také zaznamenán rozdíl ve vývoji základních imunologických parametrů ($CD14^+ HLA-DR^+ - p = 0,460$, produkce $TNF\alpha - p = 0,802$, IL-6 – $p = 0,335$, IL-10 – $p = 0,226$). Vývoj zánětlivých parametrů byl také stejný (CRP: $p = 0,673$, PCT: $p = 0,711$). *Závěr:* Efekt 5denního podávání Immodinu nemocným v intenzivní péči, u kterých se objeví známky imunoparalýzy, se neliší od placeba.

Klíčová slova: intenzivní péče – imunoparalýza – imunostimulace – Immodin – MODS – SOFA – seps – prognóza

Immodin in the treatment of immunoparalysis in intensive care patients

Summary: *Objective:* The objective of the study was to evaluate the effect of administration of the immunoregulating preparation Immodin (Sevapharma, CZ) to influence immunoparalysis in intensive care unit patients. *Method:* A double blind, randomised clinical study was designed for the above purpose. The patients in whom immunoparalysis was detected during monitoring ($CD14^+ HLA-DR^+ \leq 40\%$) were randomised for the administration of Immodin (IM) or placebo (PL); the treatment lasted for 5 days. 45 (25 % of all monitored) patients – the men/women ratio being 29/16, 60 (54; 65) years of age – were enrolled in the study (of which 25 IM and 20 PL). *Results:* The patients did not show differences in ICU mortality – 23 IM patients survived, 2 IM patients died; 15 PL patients survived and 5 PL patients died ($p = 0.214$). The time of ICU hospitalisation did not differ, either – 11.6 days for IM patients (8.2; 14.9), 12.6 days for PL patients (9.1; 16.1) ($P = 0.659$) – nor did the number of nosocomial infections – 4 out of 25 IM patients and 4 out of 20 PL patients ($p = 0.776$). No difference was observed between the patient groups during a 5 day intervention period in terms of SOFA score development ($p = 0.954$), SIRS days ($p = 0.614$), sepsis or severe sepsis (respectively $p = 0.451$ and $p = 0.250$). No difference was recorded in the trends of basic immunologic parameters, either ($CD14^+ HLA-DR^+ - p = 0.460$, production of $TNF\alpha - p = 0.802$, IL-6 – $p = 0.335$, IL-10 – $p = 0.226$). The trend of inflammation parameters was also identical (CRP – $p = 0.673$, PCT – $p = 0.711$). *Conclusion:* The effect of 5 day administration of Immodin to ICU patients with symptoms of immunoparalysis does not differ from that of placebo.

Key words: intensive care – immunoparalysis – immunostimulation – Immodin – MODS – SOFA – sepsis – prognosis

Úvod

Kritická nemoc je doprovázena velkými změnami v imunitním systému [1]. Dřívější představa, že počáteční hyperstimulace je postupně vystřídána rozvojem snížené reaktivity imunitního systému, je nesprávná v tom, že imunosuprese může být přítomna již od samého počátku kritické nemoci [2]. Imunosuprese je nebezpečná v tom,

že zvyšuje riziko vzniku sekundárních infekcí a také velice pravděpodobně zhoršuje průběh infekcí již přítomných [3,4]. Přetrvávající imunoparalýza je spojena s horší prognózou ICU nemocných [5–7].

K definici imunoparalýzy u kriticky nemocných byla navržena řada parametrů a jejich kombinací. Hlavně pak – díky zásadní úloze monocytů v ini-

ciaci obranné reakce hlavně vůči bakteriálním infekcím a infekcím způsobených houbami – exprese DR lokusu HLA II. třídy na monocytech ($CD14^+ HLA-DR^+$) [8]. Přetrvávající hodnoty pod 30–40 % jsou obecně spojovány s bezprostředním rizikem smrti kriticky nemocného – mortalita dosahující až 100 % byla popsána v některých studiích [9,10].

Dalším parametrem s predikční hodnotou je ex vivo produkce tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNF α) plnou krví (tj. hlavně monocyty) po stimulaci lipopolysacharidem (LPS) [11,12]. Důležitou roli má i sledování koncentrace některých cytokinů (IL-6, IL-10 atd.) v krvi [13–15].

Ačkoli intervence, které by zvrátily imunoparalýzu, jsou lákovou léčebnou alternativou, možnosti jsou omezené. V nedávné době byla navrženy a v laboratoři či na malých počtech nemocných zkoušeny interferon γ (IFN γ) [16], granulocyty a monocyty stimulující faktor (GM-CSF) [17] a granulocyty stimulující faktor (G-CSF) [18,19].

Immodin (Sevapharma,CZ) je dialyzát homogenovaných leukocytů získaných od registrovaných dárců krve. V České republice je více než 40 let používán v klinických situacích spojených se sníženou buněčnou imunitou. Immodin obsahuje směs nízkomolekulárních (< 10 kD) biologicky aktivních látek. Vedle řady jiných indikací byl Immodin v ČR opakovaně zkoušen i u nemocných v předoperační přípravě nemocných s prokázaným buněčným deficitem a u nemocných vyžadujících intenzivní péči – zde převážně u nemocných s polytraumaty [20–22]. Tyto studie však nebyly navrženy tak, aby mohla být účinnost Immodinu v těchto indikacích náležitě ověřena.

Hlavním cílem naší studie bylo zjistit, zda 5denní léčba Immodinem vede k reverzi imunoparalýzy u kriticky nemocných vyžadujících dlouhodobou intenzivní péči. Vedlejšími cíli bylo sledování vývoje multiorgánového selhávání (MODS) a výskyt sepse.

K tomuto účelu jsme na našem pracovišti provedli prospektivní, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii.

Metody

Studie byla odsouhlasena lokální etickou komisí a před zařazením do studie byl získán písemný souhlas nemocného nebo člena rodiny. Nemocní, u kterých

ranní vizita první den hospitalizace (D1) na ICU (D0 = den přijetí) odhadla pobyt na JIP > 3 dny, byli zařazeni do studie.

Mezi vylučovací kritéria patřila: chemo- a/nebo radioterapie během posledních 3 měsíců, léčba kortikosteroidy (s výjimkou inhalačních) v posledních 4 týdnech, hematologická malignita, autoimunitní onemocnění a nemocní, u kterých v D1–D2 nebylo možno provést základní vyšetření (páteční příjmy na JIP).

U sledovaných nemocných byl v D1 (D0 = den přijetí na JIP) a dále v 5denních intervalech nabírán imunologický profil. Protože imunologické vyšetření nebylo možné provést o víkendech, nabírali jsme u sobotních příjmů náběry v D2 a pokud D5 připadl na víkend, byly náběry provedeny v D4 nebo D6.

V případě, že v kterýkoli z dnů, v nichž byl prováděn imunomonitoring, klesla exprese CD14⁺ HLA-DR⁺ ≤ 40 %, byli nemocní randomizováni k podání Immodinu nebo placebo (fyzilogický roztok) subkutánně po dobu následujících 5 dnů vždy v odpoledních hodinách. K randomizaci byla použita metoda permutační blokované randomizace. Jako stratifikační faktory byly zvoleny pohlaví, věk, SOFA skóre a oddělení hospitalizace. Pro potřeby studie uložila Sevapharma lék i placebo v nemocniční lékárně v krabičkách Immodinu vždy v balení po 5 lahvičkách à 5 ml (buď lék nebo placebo). Aplikaci léku (nebo placebo) prováděla ošetřující sestra, která nebyla součástí výzkumného týmu. Vedoucí lékárník měl k dispozici seznam, rozlišující lék a placebo, aby v případě potřeby (alergické projevy v možné souvislosti s Immodinem, leukemoidní reakce > $30 \times 10^9/l$) mohla být studie odslepena. Žádný z badatelů (kliničtí ani laboratorní pracovníci) nevěděl, zda je nemocnému podáván Immodin či placebo. Odslepení bylo provedeno až po ukončení studie a jejím statistickém zpracování.

Laboratorní náběry

Odběr a zpracování vzorků: heparinizovaná krev byla zpracována nejpozději do 2 hodin po odběru. Flowcytometrií (Beckman Coulter) bylo stanoveno následující spektrum povrchových antigenů bílé krevní řady: CD3, CD4, CD8, CD14, HLA-DR, CD38.

Automatizovaná chemiluminiscenční immunoassay (Immulate, DPC, USA) byla použita ke stanovení sérové hladiny IL-10 a IL-6 a ke stanovení produkce TNF α plnou krví po stimulaci LPS (koncentrace 500 pg/ml) ex vivo. Prokalcitonin (PCT) by stanovován v séru chemiluminiscenční imunoanalýzou (Brahms Diagnostika GmbH, Německo). C-reaktivní protein (CRP) v séru byl stanovován nefelometricky.

Sledování

Nemocní přijatí na naši JIP jsou sledováni v Registru intenzivní péče (RIP) – použili jsme denní SOFA skóre a dobu pobytu na JIP [23]. Data do RIP jsou zadávána dvěma pověřenými sestrami. Během hospitalizace jsme dále sledovali přítomnost SIRS, sepse, těžké sepse dle kritérií ACCP/SCCM konsenzuální konference a studie PROWESS [24, 25]. Dále bylo sledováno podávání antibiotik, nozokomiálních nákaz a vybraných imunomodulačních intervencí (kortikoidy v léčbě septického šoku, operační intervence).

Statistika

Výsledky byly zpracovány programem Statistica version 7.1 (StatSoft, Inc. 2005). Pro spojité parametry byl určen průměr a 95% interval spolehlivosti. Ne všechny parametry splňovaly předpoklad normality vstupních dat, proto byly použity jak parametrické, tak i neparametrické metody. Data jsou uvedena jako medián (Q25; Q75). K prokázání rozdílu v časovém průběhu parametrů mezi rameny byla použita repeated measures ANOVA doplněná párovými t-testy, Wilcoxon testy nebo ANOVA testem pro vyhodnocení časové změny parametrů v každém ze sledovaných ramen. Po srovnání rozdílu

ve spojitých parametrech mezi různými skupinami pacientů byl použit dvou-
výběrový t-test nebo neparametrický
Mannův-Whitneyův test. Pro hodno-
cení rozdílů v kategoriálních para-
metrech byl použit Fisherův exaktní
test nebo M-L χ^2 test. Veškeré statis-
tické testy byly provedeny na 5% hla-
dině významnosti.

Výsledky

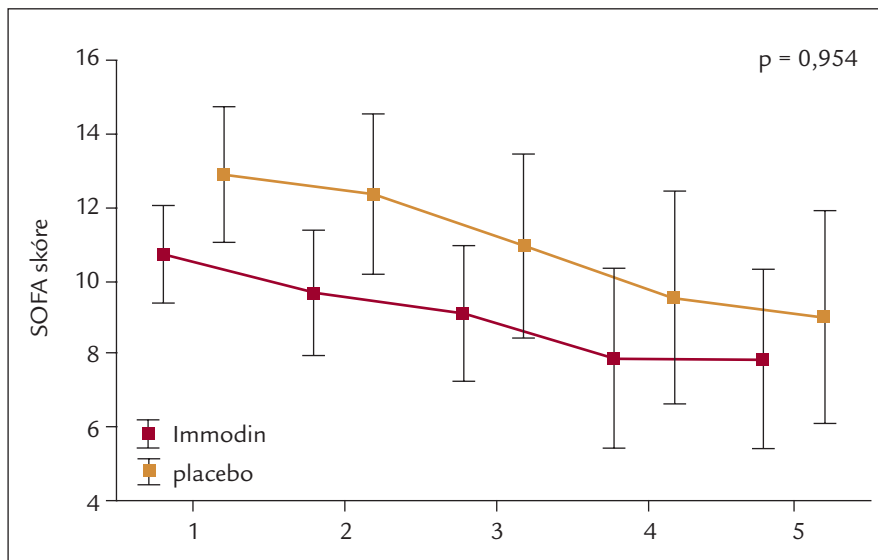
Od října roku 2004 do srpna roku
2006 bylo do studie zařazeno celkem
179 nemocných – muži/ženy 122/57,
věk 61 (59; 63) let. 148 nemocných
bylo z JIP propuštěno (S) a 31 na JIP
zemřelo (NS).

U 45 (25 %) nemocných – muži/ženy
29/16, věk 60 (54; 65) let došlo ale-
spoň v jednom z monitorovaných
dnů k poklesu $CD14^+ HLA-DR^+ \leq 40\%$
a byli zařazeni do studie – Immodin
byl podáván 25 a placebo 20 nemoc-
ným. U žádného nemocného nebylo
podávání Immodinu, resp. placebo od-
slepeno před ukončením studie.

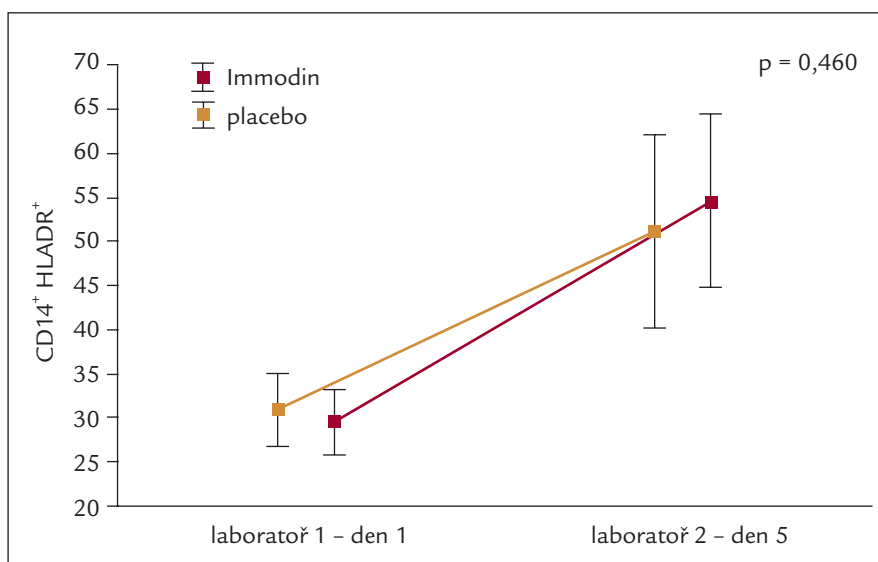
Nemocní se ve skupinách nelišili v JIP
mortalitě – Immodin 23 přežili, 2 ze-
mřeli; placebo 15 přežilo a 5 zemřelo
($p = 0,214$). Randomizovaní (tzn. ne-
mocní s imunoparalýzou) se nelišili v JIP
mortalitě od ostatních imunomono-
torovaných nemocných (15,6 a 17,9 %;
 $p = 0,822$). Doba hospitalizace na JIP
se u skupin ve studii nelišila – Immo-
din 11,6 dnů (8,2; 14,9) a placebo
12,6 dnů (9,1; 16,1; $p = 0,659$). Sku-
piny se během pobytu na JIP nelišily
v počtu nozokomiálních infekcí – Immo-
din 4 z 25 nemocných a placebo 4 ze
20 nemocných ($p = 0,776$). Skupiny
se významně lišily v počtu dnů, v nichž
nebyla během pobytu na JIP podávána
antibiotika – Immodin 2,3 dne (1,1;
3,6) a placebo 0,8 dne (0; 1,5) ($p =$
 $= 0,040$).

Porovnání 5denních intervalů léčby SOFA skóre

Vývoj SOFA skóre se během 5 denního
intervenčního intervalu mezi skupinami
nelišil ($p = 0,954$), u obou skupin do-



Graf 1. Vývoj SOFA skóre se během 5denního intervenčního intervalu.



Graf 2. Vývoj $CD14^+ HLA-DR^+$ během 5denního intervenčního intervalu.

šlo k významnému poklesu SOFA skóre
($p < 0,001$), graf 1.

Pokles celkového SOFA skóre byl
dán snížením dysfunkce respiračního,
kardiovaskulárního a CNS a koagu-
lačního systému (vždy $p < 0,001$). Byl
zřetelný trend i ke zlepšování renální
dysfunkce ($p = 0,074$). Naopak ja-
terní dysfunkce se neměnila.

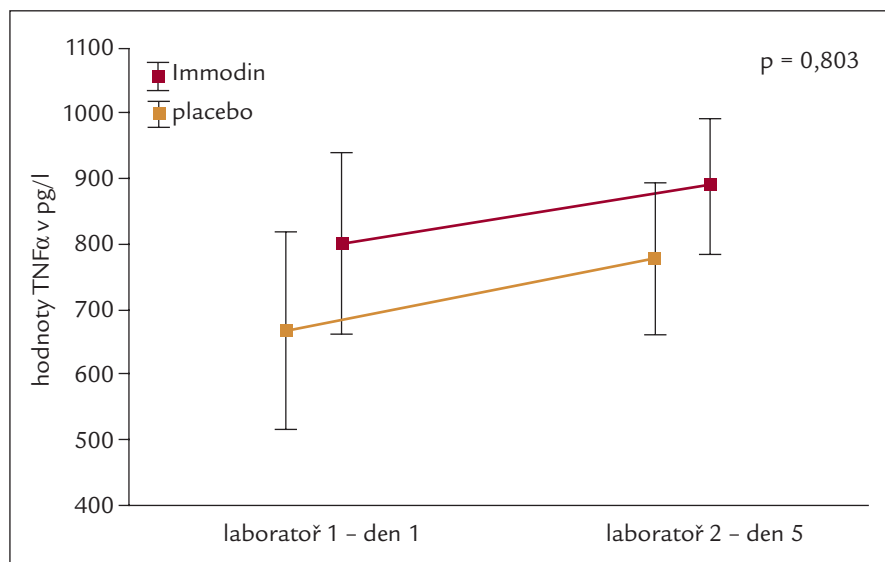
Výskyt SIRS, sepse a těžké sepse, imunomodulační intervence

Během 5 dnů léčby se skupiny nelišily
v počtu dnů, v nichž byla splněna kri-
téria SIRS – Immodin 3,1 dne (2,4; 3,8)
a placebo 2,8 dne (1,9; 3,7), $p = 0,614$.

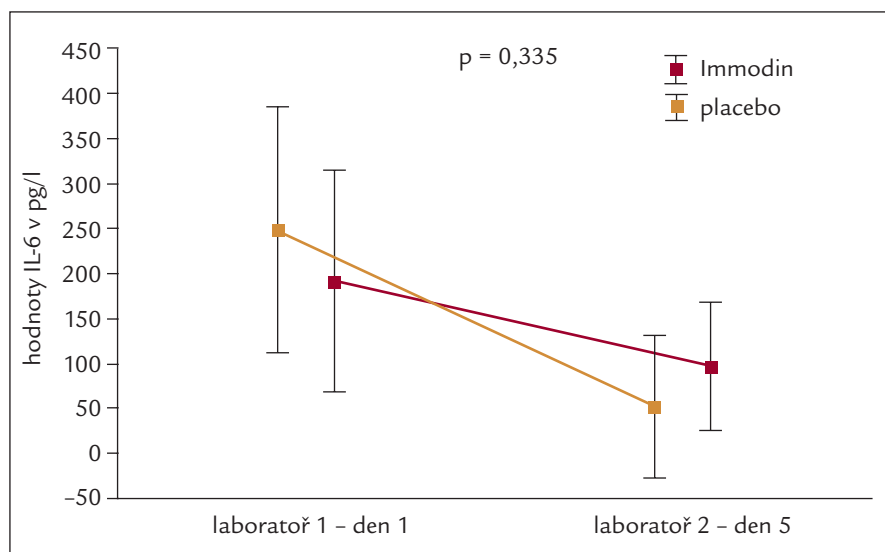
Také nebyl rozdíl ve dnech, v nichž byla
přítomna seps – Immodin 2,0 dny
(1,2; 2,8) a placebo 2,5 dne (1,5; 3,4),
 $p = 0,451$. To platilo i pro těžkou sepsi
– Immodin 1,1 dne (0,5; 1,7) a placebo
1,7 dne (0,8; 2,5), $p = 0,250$. V prů-
běhu 5 dnů léčby se nemocní ve sku-
pinách nelišili v počtu operačních in-
tervencí ani podávání stresových dá-
vek kortikoidů (i.v. hydrokortizon
 < 300 mg/den).

Laboratorní parametry

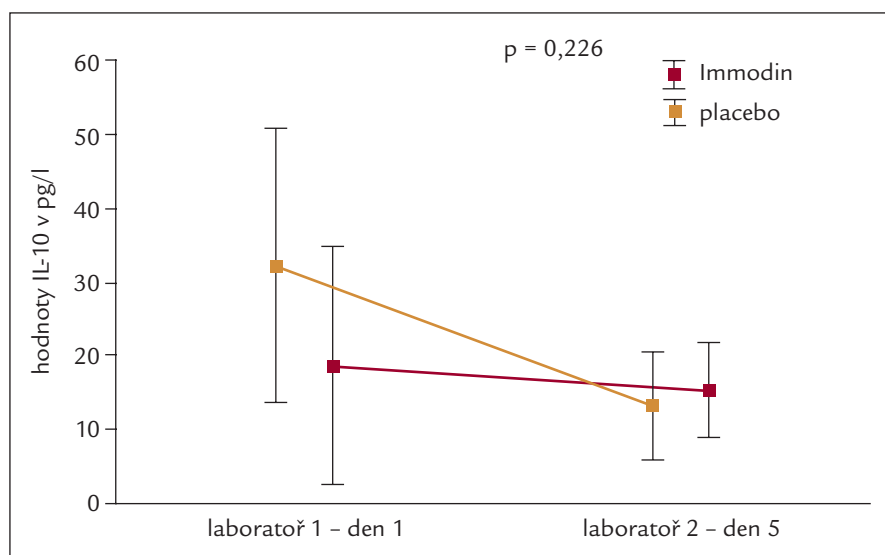
Vývoj CRP se mezi D1 a D5 u obou
skupin nelišil ($p = 0,673$). U skupiny
Immodin kleslo CRP z 185 mg/l (132;



Graf 3. Vývoj produkce TNFα během 5denního intervenčního intervalu.



Graf 4. Vývoj hladin IL-6 během 5denního intervenčního intervalu.



Graf 5. Vývoj hladin IL-10 během 5denního intervenčního intervalu.

238) na 101 mg/l (67; 134), $p = 0,004$, u placebo z 194 mg/l (152; 236) na 90 mg/l (59; 121), $p < 0,001$. Podobně se u obou skupin choval i vývoj hladin PCT ($p = 0,711$). U skupiny Immodin klesl PCT z 15,3 ng/l (1,7; 28,9) na 3,0 ng/l (0,2; 5,9), $p = 0,003$, u placebo z 7,9 ng/l (3,7; 12,0) na 1,7 ng/l (0,4; 2,9), $p < 0,001$.

Imunologie

Vývoj CD14⁺ HLA-DR⁺ zobrazuje graf 2. U obou skupin došlo k signifikantnímu vzestupu – Immodin z 30 % (27; 33) na 55 % (44; 65), $p < 0,001$, a placebo z 31 % (28; 35) na 51 % (41; 62) ($p < 0,001$). Mezi skupinami se vývoj nelišil ($p = 0,460$).

Produkce TNFα u obou skupin mírně stoupala – Immodin z 769 pg/l (629; 910) na 887 pg/l (783; 991), $p = 0,155$ a placebo z 630 pg/l (495; 765) na 778 pg/l (654; 901), $p = 0,152$. Skupiny se od sebe nelišily ($p = 0,803$), graf 3.

IL-6 u obou skupin signifikantně pokleslo. Immodin z 215 pg/l (100; 331) na 97 pg/l (0; 194), $p = 0,011$ a placebo z 357 pg/l (173; 541) na 52 pg/l (27; 77), $p = 0,004$. Skupiny se od sebe nelišily ($p = 0,335$), graf 4.

Průběh IL-10 se u obou skupin nelišil ($p = 0,226$). V obou skupinách byl patrný trend k poklesu. Ve skupině Immodin poklesly koncentrace z 23,9 pg/l (11,1; 36,7) na 15,2 pg/l (7,6; 22,9; $p = 0,494$) a placebo z 33,2 pg/l (12,8; 53,7) na 13,1 pg/l (7,6; 18,7; $p = 0,012$), graf 5.

Absolutní počty T-lymfocytů a jejich subpopulací byly většinou nižší nebo se pohybovaly na dolní hranici normy. Poměr CD4⁺ CD8⁺ byl normální. Mezi skupinami jsme nenalezli rozdíly v hodnotách ani jejich vývoji: T-lymfocyty – CD3⁺ ($p = 0,866$), aktivované formy – CD3⁺ DR⁺ ($p = 0,731$), poměr pomocných a cytotoxických T-lymfocytů – CD4/CD8 ($p = 0,548$).

Jediný rozdíl jsme našli ve vývoji počtu leukocytů ($p = 0,012$). Zatímco u skupiny Immodin došlo k vzestupu

z $13,2 \times 10^9/l$ (10,5; 15,9) na $14,1 \times 10^9/l$ (11,6; 16,6; $p = 0,076$), u placeba počet mírně klesal – z $16,4 \times 10^9/l$ (12,6; 20,3) na $14,4 \times 10^9/l$ (10,5; 18,3; $p = 0,074$).

Diskuse

Shrnutí

Pětidenní léčba Immodinem nemocných v intenzivní péči, u kterých se objevila imunoparalýza, neovlivnila imunoparalýzu ani ostatní imunologické a biochemické parametry jinak než podávání placeba. Také základní ukazatele celkové prognózy (JIP mortalita, vývoj MODS, výskyt sepse a nozokomiálních nákaz) byly stejné.

5denní intervence

Během 5 dnů léčby došlo k výraznému pozitivnímu ovlivnění tíže MODS (pokles SOFA skóre), zlepšení imunologické kompetence (zvýšení $CD14^+$ HLA-DR $^+$ a produkce TNF α , snížení hladin IL-6 a IL-10) a poklesu zánětlivých parametrů (CRP, PCT) – a to u obou skupin nemocných. Zřejmě tedy detekovaná imunoparalýza odpovídala celkovému zhoršení (často asi způsobenému sepsí – 40–50 % dnů sepse během 5 dnů léčby) a během následujících dnů docházelo ke stabilizaci stavu. Je zřejmé, že naše intervence byla jen jednou z mnoha imunomodulačních podnětů, které se ve sledovaném období mohly odehrát. Námi sledované operační intervence a podávání stresových dávek kortikoidů – ve kterých se nemocní nelišili – jsou jen jedny z možných [26,27]. V tomto světle je vlastní účinky Immodinu skutečně obtížné hodnotit.

Design studie

V designu studie jsme zvolili podávání Immodinu až při detekci imunoparalýzy. U 38 nemocných (84 %) proběhla randomizace již v D1 – ve většině případů byla tedy imunoparalýza již přítomna v době přijetí na JIP. Náš design studie neumožňuje se vyjádřit k tomu, zda „preventivní“ podávání Immodinu – tzn. například podávání všem kriticky nemocným nebo nemoc-

ným v „šedé zóně imunokompetence“ ($CD14^+$ HLA-DR $^+$ 40–70 %) – by mělo jiný efekt.

Nemůžeme také vyloučit, že by se efekt léčby projevil až při delší podávání Immodinu. Avšak vzhledem k tomu, že docházelo ke „spontánnímu“ zlepšování imunologických parametrů i ve skupině placeba, není to příliš pravděpodobné.

Immodin a další imunologické parametry

Immodin aktivuje převážně T-lymfocyty a také stimuluje proliferaci a diferenciaci dalších imunologicky aktivních buněk. Immodin podporuje metabolismus makrofágů, zvyšuje produkci specifických cytokinů (např. IFN γ) atd. Ve studii jsme nepozorovali rozdíly v průběhu počtu a aktivity T-lymfocytů a jejich subpopulací ($CD3^+$, $CD3^+$ HLA-DR $^+$, $CD4$, $CD8$ a $CD4/CD8$).

Jediným rozdílem zůstává mírný vzestup (statisticky signifikantní) leukocytů ve skupině Immodin. U obou skupin však hodnoty zůstávaly v rozmezí $13\text{--}16 \times 10^9/l$, což jsou hodnoty mírně zvýšené, „klinicky velmi podobné“.

Závěr

V naší studii jsme prokázali, že 5denní léčba Immodinem u nemocných v intenzivní péči s imunoparalýzou se neliší od placeba v ovlivnění průběhu biochemických ani imunologických parametrů. Také základní ukazatele celkové prognózy (JIP mortalita, průběh MODS, výskyt sepse a nozokomiálních nákaz) se nemění. Podávání Immodinu kriticky nemocným s imunoparalýzou není podloženo.

Studie byla podpořena grantem IGA MZCR NR 7777-3.

Literatura

1. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125–1128.
2. Kox WJ, Volk T, Kox SN et al. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1): S124–S128.

3. Van den Berk JM, Oldenburger RH, van den Berg AP et al. Low HLA-DR expression on monocytes as a prognostic marker for bacterial sepsis after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 27: 1846–1848.

4. Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ et al. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med* 2003; May 24 (Epub; v tisku).

5. Muller Kobold AC, Tulleken JE et al. Leukocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med* 2000; 26: 883–892.

6. Heinzelmann M, Mercer-Jones M, Cheadle WG et al. CD14 expression in injured patients correlates with outcome. *Ann Surg* 1996; 224: 91–96.

7. Richter A, Nebe T, Kattermann R et al. Immune paralysis in acute pancreatitis – HLA-DR antigen expression on $CD14^+$ DR $^+$ monocytes. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 38–41.

8. Payen D, Faivre V, Lukaszewicz AC et al. Assessment of immunological status in the critically ill. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66: 351–357.

9. Nierhaus A, Schneider CG, Frings D et al. Sequential assessment of immune function in SIRS and sepsis: monocyte function, severity and outcome. *Intensive Care Med* 2001; 27(Suppl 2): S199.

10. Monneret G, Lepape A, Voirin N et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1175–1183.

11. Monneret G, Finck ME, Venet F et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett* 2004; 95: 193–198.

12. Ploder M, Pelinka L, Schmuckenschlager C et al. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production and not monocyte human leukocyte antigen-DR expression is correlated with survival in septic trauma patients. *Shock* 2006; 25: 129–134.

13. Patel RT, Deen KI, Youngs D et al. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994; 81: 1306–1308.

14. Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G et al. Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complica-

ting acute myocardial infarction. Crit Care Med 2006; 34: 2035–2042.

15. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1999; 27: 1262–1264.

16. Kox WJ, Bone RC, Krausch D et al. Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle. Arch Intern Med 1997; 157: 389–393.

17. Nierhaus A, Montag B, Timmler N et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2003; 29: 646–651.

18. Weiss M, Voglic S, Harms-Schirra B et al. Effects of exogenous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim, rhG-CSF) on neutrophils of critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome depend on endogenous G-CSF plasma concentrations on admission. Intensive Care Med 2003; 29: 904–914.

19. Stephens DP, Fisher DA, Currie BJ. An audit of the use of granulocyte colony-stimulating factor in septic shock. Intern Med J 2002; 32: 143–148.

20. Vrubel J, Hána I. Léčení buněčné imunodeficiency u chirurgických nemocných. Česk Epidemiol Mikrobiol Imunol 1993; 42: 93.

21. Bosáková H, Řehořková D, Hude P et al. Problematika imunodeficiency u polytraumatizovaných pacientů a upacientů s paraněním pteře – možnosti jejího ovlivnění. In: Zazula R at al. Ročenka intenzivní medicíny 2003. Praha: Galén: 167–168.

22. Průcha M, Limberk B. Syndrom sekundárního posttraumatického imunodeficitu u pacientů anesteziologicko-resuscitačního oddělení. Možnosti imunomodulační terapie. Česk Epidemiol Mikrobiol Imunol 1993; 42: 116–120.

23. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med 1998; 26: 1793–1800.

24. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864–874.

25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699–709.

26. Alkharfy KM, Kellum JA, Matzke GR. Unintended immunomodulation: part I. Effects of common clinical conditions on cytokine biosynthesis. Shock 2000; 13: 333–345.

27. Alkharfy KM, Kellum JA, Matzke GR. Unintended immunomodulation: part II. Effects of pharmacological agents on cytokine activity. Shock 2000; 13: 346–360.

doc. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: vladimir.sramek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 22. 1. 2007

Přijato po recenzi: 1. 3. 2007

www.geriatrickarevue.cz