

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του σηπτικού συνδρόμου

Η σύγχρονη θεώρηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης του σηπτικού συνδρόμου περιλαμβάνει τη συντηρητική και την αιτιολογική αντιμετώπιση του ασθενούς. Έτσι, ο ασθενής υποστηρίζεται με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, ινотρόπων και ενδεχόμενο τεχνητό αερισμό, ενώ η αιτιολογική αντιμετώπιση του περιλαμβάνει την εκρίζωση της σηπτικής εστίας και τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, όπως καρβαπενεμών ή συνδυασμού κεφαλοσπορινών γ' γενιάς και αμινογλυκοσιδών. Η επιλογή αντιβιοτικού θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου επίτασης της σηπτικής διεργασίας από τις ενδοτοξίνες που απελευθερώνονται κατά τη λύση του βακτηριακού κυττάρου. β-λακταμικά παράγωγα, που δρουν μέσω αναστολής της PBP-3 του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων, όπως η κεφουροξίμη, η κεφταξίμη και η κεφταζιμίμη, προκαλούν μεγαλύτερη απελευθέρωση ενδοτοξινών συγκριτικά με τις καρβαπενέμες και τις κινολόνες. Στα πλαίσια της αιτιολογικής αντιμετώπισης της σηπτικής διεργασίας περιλαμβάνονται και οι προσπάθειες ανοσοπαρέμβασης στα διάφορα στάδια παραγωγής και απέκκρισης των μεσολαβητών της φλεγμονής. Σε αυτές εντάσσονται τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι διαλυτοί υποδοχείς του TNFα, οι αναστολείς της συνθέσεως του μονοξειδίου του αζώτου και η χορήγηση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Από το σύνολο των προσπαθειών ανοσοπαρέμβασης, πιο επιτυχημένη φαίνεται να είναι η ενδοφλέβια χορήγηση της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης C. Το σκεπτικό χρήσης της πηγάζει από την ανασταλτική επίδρασή της στη βιοσύνθεση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Περαιτέρω μελέτη των παθογενετικών μηχανισμών της σήψης θα ήταν δυνατό ενδεχομένως να οδηγήσει σε αποτελεσματικότερους τρόπους ανοσοπαρέμβασης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη ορίζεται σήμερα ως κάθε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) λοιμώδους αιτιολογίας,¹ ορισμός που αναδεικνύει τη σήψη ως μια δυναμική οντότητα, με παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις που αφορούν στο σύνολο του ανθρώπινου οργανισμού. Κεντρικό ρόλο στην παθογένειά της διαδραματίζει η υπερ-αντίδραση του ανοσιακού μηχανισμού του ξενιστή, που τελικά στρέφεται εναντίον του ίδιου του πάσχοντος οργανισμού οδηγώντας στο σύνδρομο της πολλαπλής οργανικής δυσλειτουργίας. Στην παρούσα ανασκόπηση, μετά από μια βραχεία αναφορά στην παθογένεια της σήψης, παρατίθενται τα νεότερα δεδομένα αφενός της ορθής χρήσης των αντιμικροβιακών και αφετέρου των

δυνατοτήτων ανοσοπαρέμβασης στον καταρράκτη της βιοσύνθεσης των μεσολαβητών της φλεγμονής.

Ως κυριότερα βακτηριακά αίτια του σηπτικού συνδρόμου μεταξύ των Gram-αρνητικών βακτηρίων αναγνωρίζονται τα εντεροβακτηριακά και, πιο συγκεκριμένα, τα στελέχη *Escherichia coli* (13%) και *Klebsiella pneumoniae* (8%) και ακολουθούν τα στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* (8%) και *Acinetobacter* spp (6%). Εξίσου συχνά αναφέρονται πλέον ως αίτια σήψης οι Gram-θετικοί κόκκοι και ιδιαίτερα τα στελέχη *Staphylococcus aureus* και τα αρνητικά κατά κοαγκουλάση στελέχη *Staphylococcus* spp, ενώ μικρό μόνο ποσοστό αποδίδεται σε στελέχη *Enterococcus* spp.²

Το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή διεγείρεται από τις ενδοτοξίνες των Gram-αρνητικών βακτηρίων και από το

Ε.Ι. Γιαμαρέλλης-
Μπουρμπούλης

Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Recent advances in the treatment
of sepsis syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοτροποποίηση
Αντιμικροβιακά
Κυτταροκίνες
Σήψη

Υποβλήθηκε 6.6.2002
Εγκρίθηκε 7.11.2002

πεπτιδογλυκάνιο και το τεϊχοϊκό οξύ του κυτταρικού τοιχώματος των Gram-θετικών κόκκων.³ Οι LPS προσδένονται στην πρωτεΐνη δέσμευσης των ενδοτοξινών του ορού (LBP, LPS Binding Protein), μέσω της οποίας συνδέονται στον υποδοχέα CD14 της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων.⁴ Η σύνδεση αυτή απολήγει στη διέγερση του διαμεμβρανικού υποδοχέα TLR4⁵ και σε μια σειρά ενδοκυττάρων γεγονότων, με απώτερο σκοπό την επαγωγή της γονιδιακής έκφρασης των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.⁶ Τελικά, τις πρώτες ώρες από την έναρξη του σηπτικού συνδρόμου παρατηρείται υψηλή παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και, πιο συγκεκριμένα, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα) και των ιντερλευκινών-1β, -6, -8 (IL-1β, IL-6, IL-8), που σταδιακά ελαττώνονται προς την τρίτη ημέρα,⁷ οπότε και παρατηρείται σημαντική παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων, με κυριότερους την ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1a (IL-1ra).⁸

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες δρουν χημειοτακτικά επί των ουδετεροφίλων, ενώ διεγείρουν την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οπότε επάγεται έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή.⁹ Παράλληλα, προάγουν τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών και λευκοτριενίων από τα ουδετερόφιλα, που ελκύουν στο σημείο της φλεγμονής,¹⁰ αλλά και τη μη ενζυμική υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων των κυτταρικών μεμβρανών.¹¹ Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες δρουν επί των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αλλαγή στη μορφολογία τους και την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα, που κινητοποιεί την εξωγενή οδό πήξης του αίματος. Η διαδικασία διευκολύνεται από την παρουσία μειωμένων συγκεντρώσεων της πρωτεΐνης C, που είναι αναστολέας της πήξης,¹² οπότε κινητοποιείται ο μηχανισμός της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Η σημασία της πρωτεΐνης C φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη, επειδή το μόριό της αποτελεί σημαντικό παράγοντα με αντιφλεγμονώδη δράση, που αναστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιδιαίτερα του TNFα.¹³

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του σηπτικού συνδρόμου έχει τρεις στόχους: την υποστήριξη του οργανισμού και συγκεκριμένα της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας του, την εξάλειψη της σηπτικής εστίας και την ενδεχόμενη ανοσοτροποποιητική παρέμβαση στον καταρράκτη των αντιδράσεων που πυροδοτούν ή και καταλήγουν στην εκδήλωση του σηπτικού συνδρόμου.¹⁴

2. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η υποστήριξη της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας του ασθενούς περιλαμβάνει το τρίπτυχο VIP από τα αρχικά των “Ventilate, Infuse, Pump”, δηλαδή στον ασθενή απαιτείται η κατάλληλη οξυγονοθεραπεία, αλλά και η χορήγηση των απαραίτητων υγρών και των ινοτρόπων φαρμάκων για τη διακίνησή τους.¹⁵ Η οξυγόνωση γίνεται μετά τη διασωλήνωση και την εισαγωγή του ασθενούς στον αναπνευστήρα. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση φουροσεμίδης επί πνευμονικού οιδήματος, ενώ από μερικούς προτείνεται στέρση στη χορήγηση Na⁺ και υγρών.¹⁶ Η εφαρμογή θετικής τελοεισπνευστικής πίεσης (PEEP) δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 cmH₂O, λόγω του κινδύνου βαροτραύματος και της αύξησης των ενδοπνευμονικών αντιστάσεων. Ο χορηγούμενος όγκος αερισμού θα πρέπει να είναι τέτοιος, ώστε να διατηρείται η μερική τάση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (pO₂) σε τιμές τουλάχιστον 60 mmHg, με σκοπό να εξασφαλιστεί κορεσμός της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 90%.¹⁵ Παλιότερα, πιστευόταν ότι ο όγκος αερισμού πρέπει να είναι σχετικά υψηλός, σε δόση 12 mL/kg. Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι περιοχές που απεικονίζονται ακτινολογικά ως διάσπαρτες διηθήσεις σε ασθενείς με ARDS χαρακτηρίζονται από έντονη ετερογένεια. Εντός των διηθήσεων συνυπάρχουν ατελεκτασικές περιοχές με έντονη φλεγμονώδη διήθηση, αλλά και περιοχές με φυσιολογικό αερισμό. Κατά συνέπεια, η χορήγηση μεγάλου αναπνευστικού όγκου αφενός θα βελτιώσει τις ατελεκτασικές και τις έντονα φλεγμαινουσες περιοχές και αφετέρου θα προκαλέσει υπερδιάταση των περιοχών με το φυσιολογικό αερισμό.¹⁶ Σήμερα είναι γνωστό ότι ένας σχετικά χαμηλότερος όγκος αερισμού, περίπου 6 mL/kg, έχει την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα, ενώ μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μεγάλων όγκων.^{17,18}

Η ποσότητα των υγρών που θα χορηγηθεί είναι συνάρτηση της στενής αιμοδυναμικής παρακολούθησης του ασθενούς. Προτιμώνται τα κολλοειδή διαλύματα συγκριτικά με τα κρυσταλλοειδή, λόγω μεγαλύτερης παραμονής τους στον ενδαγγειακό χώρο.¹⁵ Για την εξασφάλιση της λειτουργίας αντλίας για τα χορηγούμενα υγρά προτιμάται η χρησιμοποίηση της ντοπαμίνης, που σε μικρές δόσεις δρα μέσω των β-υποδοχέων της, οπότε προεξάρχει η θετική ινότροπος και η διουρητική της δράση. Σε μεγαλύτερες δόσεις δρα αγγειοσπαστικά μέσω των α-υποδοχέων της. Επί αποτυχίας της χορήγησης της ντοπαμίνης συνιστάται η χορήγηση δοβουταμίνης και νορεπινεφρίνης με στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση του ασθενούς.¹⁴

3. ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η εξάλειψη του σηπτικού παράγοντα περιλαμβάνει την αναγνώρισή του και την αντίστοιχη φαρμακευτική ή και επεμβατική αντιμετώπιση. Αν το σηπτικό αίτιο δεν έχει αναγνωρισθεί, η χορήγηση της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας είναι εμπειρική. Επί απομόνωσης του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού, η θεραπεία μπορεί να γίνει βάσει του αντιβιογράμματος. Επί ανεύρεσης αποστηματικής συλλογής, αυτή θα πρέπει άμεσα να παροχετευθεί, είτε χειρουργικά είτε με κατευθυνόμενη παρακέντηση. Σε περιτονίτιδα ή φλεγμονή μαλακών μοριών, που πυροδοτούν τη σηπτική διεργασία, απαιτείται άμεση χειρουργική παρέμβαση.¹⁹

Το αντιμικροβιακό που θα χορηγηθεί πρέπει να χαρακτηρίζεται από ταχεία βακτηριοκτόνο δράση.²⁰ Τέτοια αντιμικροβιακά είναι οι β-λακτάμες, οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες. Οι σημαντικότερες παράμετροι που επηρεάζουν τη βακτηριοκτόνο δράση ενός αντιμικροβιακού είναι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve, AUC) και η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) του αντιμικροβιακού για τον παθογόνο μικροοργανισμό.^{21*} Για να δράσει αποτελεσματικά ένα β-λακταμικό παράγωγο, πρέπει, μετά τη χορήγησή του, να επιτυγχάνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα συγκεντρώσεις μεγαλύτερες της ΕΑΠ στο σημείο της λοίμωξης.²² Αντίθετα, για τις αμινογλυκοσίδες και για τις κινολόνες θα πρέπει να είναι μεγάλος ο λόγος AUC/ΕΑΠ, με επιθυμητές τιμές που προσεγγίζουν το 125.²³

Η επιλογή του καταλληλότερου αντιμικροβιακού είναι αποτέλεσμα πολλαπλών συγκριτικών διπλών-τυφλών μελετών εμπειρικής αγωγής, στις οποίες κεντρικό ρόλο παίζει η απόφαση επιλογής μεταξύ μονοθεραπείας ή ενός συνδυασμού β-λακταμών με αμινογλυκοσίδες. Η μονοθεραπεία πλεονεκτεί λόγω της μείωσης των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών της διπλής ή και τριπλής αγωγής. Προτείνεται η χορήγηση του συνδυασμού μιας κεφαλοσπορίνης γ' γενεάς, π.χ. της κεφοταξίμης ή της κεφτριαξόνης, με μια αμινογλυκοσίδη, π.χ. την αμικασίνη ή τη νετιλμικίνη. Για τις αμινογλυκοσίδες προτιμάται η εφάπαξ ημερήσια χορήγησή τους. Ως μονοθεραπεία θα μπορούσε να χορηγηθεί μια καρβαπενέμη ή μια κεφαλοσπορίνη δ' γενεάς, π.χ. η κεφεπίμη. Αντίθετα,

τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δεν συμφωνούν για τη χορήγηση των κινολονών ή των πενικιλινών ευρέος φάσματος με τους αναστολείς των β-λακταμασών ως μονοθεραπεία. Επί επιμονής της κλινικής εικόνας >48 ώρες, συνιστάται η προσθήκη της βανκομυκίνης στο θεραπευτικό σχήμα.²⁴ Σε νοσοκομειακή σήψη, όπου απομονώνεται ανθεκτικός Gram-θετικός κόκκος ή όπου τα κλινικά στοιχεία κατευθύνουν υπέρ της ενοχοποίησης ενός Gram-θετικού κόκκου, συνιστάται η εμπειρική χορήγηση κάποιου γλυκοπεπτιδίου. Συνηθέστερα χορηγείται η βανκομυκίνη, της οποίας η αποτελεσματικότητα δεν διαφέρει από αυτή της τεϊκοπλανίνης. Εντούτοις, η χορήγηση της τεϊκοπλανίνης πλεονεκτεί λόγω του μικρότερου ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τη βανκομυκίνη, αλλά και σε λοιμώξεις από στελέχη *Enterococcus* spp με φαινότυπο VanB αντοχής στη βανκομυκίνη.²⁵

3.1. Μπορεί η χορήγηση των αντιμικροβιακών να επιδεινώσει τη σηπτική διεργασία;

Με δεδομένο ότι η καταστροφή του βακτηριακού κυττάρου συνοδεύεται από απελευθέρωση των ενδοτοξινών του κυτταρικού του τοιχώματος, τίθεται από αρκετούς συγγραφείς το ερώτημα αν και κατά πόσο τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά μπορούν να επιδεινώσουν τη σηπτική διεργασία. Τα περισσότερα στοιχεία για την τεκμηρίωση αυτής της υπόθεσης προέρχονται από *in vitro* δεδομένα, αφού οι υπάρχουσες μελέτες σε ασθενείς είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Από το σύνολο των αντιμικροβιακών ουσιών θεωρείται ότι τα δρώντα επί του κυτταρικού τοιχώματος, και ιδιαίτερα οι β-λακτάμες, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη δυνατότητα επαγωγής ενδοτοξιναιμίας.²⁶ Ως γνωστό, οι β-λακτάμες αναστέλλουν τις πενικιλινοδοσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs), που αποτελούν ένζυμα απαραίτητα για τη γεφύρωση των μονομερών του αναγεννώμενου πεπτιδογλυκανίου με το ήδη σχηματισθέν και υπάρχον πεπτιδογλυκάνιο του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηριακού κυττάρου. Υπάρχουν 3-7 είδη PBPs ανά βακτηριακό κύτταρο, αλλά για να είναι δραστικό ένα β-λακταμικό παράγωγο επί ενός μεγάλου βακτηριακού ενοφθαλμίσματος θα πρέπει να αναστείλει τουλάχιστον μία από τις PBP 1-3. Η αναστολή της PBP-1 απολήγει σε ταχεία θανάτωση του βακτηριακού κυττάρου και σε απελευθέρωση μικρών ποσοτήτων ενδοτοξίνης, της PBP-2 σε βραδύτερο κυτταρικό θάνατο, με σχηματισμό σφαιροπλαστών και συνακόλουθη απελευθέρωση ακόμα μικρότερης ποσότητας ενδοτοξινών, ενώ της PBP-3 σε βραδύ κυτταρικό θάνατο, με μετατροπή των βακτηριακών κυττάρων σε επιμη-

* Κατά το σχεδιασμό μιας καμπύλης μεταβολής της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο, το εμβαδόν που ορίζεται κάτω από την καμπύλη και τον άξονα του χρόνου χαρακτηρίζεται ως η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve, AUC) και αποτελεί το δείκτη κατανομής του φαρμάκου στον οργανισμό.

κυσμένους νηματοειδείς σχηματισμούς, από τους οποίους απελευθερώνεται μεγάλη ποσότητα ενδοτοξινών.²⁶

Έτσι, η κεφουροξίμη, η κεφотаξίμη, η κεφτριαξόνη και η κεφταζινίμη αναστέλλουν *in vitro* την PBP-3, οπότε απελευθερώνονται μεγάλες συγκεντρώσεις ενδοτοξινών, που διεγείρουν τα μονοπύρνα για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών,²⁷⁻³⁰ ενώ αντίθετα δρουν η ιμιπενέμη και η μεροπενέμη μέσω της PBP-2.^{31,32} Η σιπροφλοξασίνη προκαλεί σημαντικά μικρότερη απελευθέρωση LPS συγκριτικά με τις β-λακτάμες, ενώ χαρακτηρίζεται από μικρότερη ικανότητα διέγερσης των μονοπυρήνων για την παραγωγή TNFα,³³ φαινόμενο το οποίο μπορεί να αποδοθεί στην απευθείας επίδραση των κινολονών στο γενετικό μηχανισμό έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.³⁴ Σε αναλογία με την επίδραση επί των Gram-αρνητικών στελεχών, μεγαλύτερη απελευθέρωση λιποτεϊχοϊκού οξέος από στελέχη *Streptococcus pneumoniae* επάγει η κεφτριαξόνη και σε μικρότερο βαθμό η μεροπενέμη και η τροβαφλοξασίνη.³⁵ Τα ανωτέρω *in vitro* δεδομένα φαίνεται να επιβεβαιώνονται από μελέτες σε πειραματόζωα.³⁶ Εντούτοις, συγκριτικές μελέτες επί σηπτικών ασθενών δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία, εφόσον η πραγματοποίησή τους αντιτίθεται σε θέματα ηθικής. Αναφέρονται τρεις μη συγκριτικές και μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Η πρώτη³⁷ αφορά στη συστηματική ενδοτοξιναιμία μεταξύ 13 ασθενών που επιβίωσαν και 5 που δεν επιβίωσαν μετά την επέλευση σοβαρής σήψης. Στους ασθενείς δεν χορηγήθηκαν επιλεκτικά αντιμικροβιακά με το σκοπό της συγκριτικής μελέτης, αλλά είναι ενδιαφέρον ότι δεν τεκμηριώθηκε μεταβολή της συστηματικής ενδοτοξιναιμίας τις πρώτες τέσσερις ώρες από την έναρξη της χορήγησης της αγωγής. Η δεύτερη αφορά σε 73 ασθενείς με μελιοειδίωση, στους οποίους διαπιστώθηκε σημαντική επαγωγή ενδοτοξιναιμίας εντός των δύο πρώτων ωρών από την έναρξη της αγωγής με κεφταζινίμη συγκριτικά με την ιμιπενέμη. Εντούτοις, αυτή η διαφορά δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη μεταβολή στη συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών του ορού.³⁸ Τέλος, μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης της κεφουροξίμης στη συστηματική ενδοτοξιναιμία και στις συγκεντρώσεις του TNFα 25 ασθενών με οξεία πνευμονοφρίτιδα από Gram-αρνητικά στελέχη. Η μεγαλύτερη άνοδος στη συγκέντρωση των LPS του ορού διαπιστώθηκε τρεις ώρες μετά την έναρξη της αγωγής και συνέπεσε με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση του TNFα του ορού. Επιπλέον, σε όσους ασθενείς διαπιστώθηκε επιμονή του κλινικού συνδρόμου μετά την παρέλευση 24 ωρών από την έναρξη της αγωγής, τεκμηριώθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις LPS και TNFα του ορού.³⁹

Τα παραπάνω κατευθύνουν μερικούς συγγραφείς στη χρησιμοποίηση των καρβαπενεμών και των κινολονών με μεγαλύτερη ασφάλεια στην αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς. Οι ίδιοι μάλιστα αναφέρουν ότι οι κινολόνες, η κλινδαμυκίνη και η τεικοπλανίνη αδρανοποιούν τα μόρια της ενδοτοξίνης ή του λιποτεϊχοϊκού οξέος λόγω σύνδεσής τους με αυτά.²⁶

4. ΑΝΟΣΟΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η ανάγκη για ανοσοπαρέμβαση στη σηπτική διεργασία προέκυψε όταν διαπιστώθηκε ότι, παρά την έγκαιρη έναρξη της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας, η θνητότητα του σηπτικού συνδρόμου παραμένει υψηλή. Η προσπάθεια συνίσταται στην αναστολή της βιοσύνθεσης ή στον περιορισμό της δράσης ενός ή περισσότερων από τους μεσολαβητές της φλεγμονώδους διεργασίας, που ενοχοποιούνται στην παθογένεια του σηπτικού συνδρόμου. Έτσι, οι προσπάθειες ανοσοπαρέμβασης συνίσταται στα κάτωθι:

- Χορήγηση κορτικοειδών
- Αναστολή της δράσης των ενδοτοξινών με δεσμευτικά αντισώματα
- Αναστολή της δράσης των κυτταροκινών με δεσμευτικά αντισώματα ή με τη χορήγηση διαλυτών υποδοχέων
- Αναστολή της προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο αγγειακό ενδοθήλιο
- Δίαιτα με ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για αναστολή της βιοσύνθεσης των παραγώγων του αραχιδονικού οξέος
- Αναστολή της βιοσύνθεσης του NO
- Χορήγηση αναλόγων της προστακυκλίνης
- Ανοσοενίσχυση
- Αντιπηκτική αγωγή.

Τα γλυκοκορτικοειδή συνδέονται, με τον GR υποδοχέα τους, στα κύτταρα του συστήματος μονοπυρήνων-μακροφάγων. Η σύνδεση συνοδεύεται από αποδέσμευση του υποδοχέα από τις υποομάδες των πρωτεϊνών του θερμικού shock, οπότε αλληλεπιδρά με τον παράγοντα NF-κB και αναστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό για την άρση της φλεγμονώδους διεργασίας, που θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη χρήση των κορτικοειδών, γρήγορα διαπιστώθηκε ότι αν και μια δόση

κορτικοειδών συνοδεύεται από δραστική μείωση της παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και από περιορισμό της φλεγμονής, το χρονικό διάστημα πέραν της δράσης της συνοδεύεται από έξαρση της συστηματικής φλεγμονώδους διεργασίας. Κατά συνέπεια, η χρήση των κορτικοειδών έχει σήμερα περιορισμένη ένδειξη για καταστάσεις όπως ο τυφοειδής πυρετός, η πνευμονία από *Pneumocystis carinii* και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα των παιδιών.⁴⁰

Για τον περιορισμό της δράσης των ενδοτοξινών παρήχθησαν μονοκλωνικά αντισώματα, τόσο ανθρώπινα (HA1A) όσο και σε επίμυες (E5), εναντίον του δραστικού μορίου του LPS, του λιπιδίου A. Εντούτοις, αν και τα αντισώματα αυτά ήταν *in vitro* δραστικά, δεν είχαν κλινική αποτελεσματικότητα.⁴¹ Από μερικούς συγγραφείς, η αποτυχία αποδίδεται στην αδυναμία περιορισμού της δραστικότητας του λιπιδίου A στον ανθρώπινο οργανισμό, οπότε συνιστώνται νέες προσπάθειες για την παραγωγή δραστικότερων πεπτιδίων, που δεν θα δεσμεύουν μόνο το λιπίδιο A, αλλά παράλληλα θα συνδέονται με την LBP ή με το σύμπλεγμα LBP-CD14.⁴²

Με δεδομένο ότι η σημαντικότερη κυτταροκίνη που εμπλέκεται στον καταρράκτη της φλεγμονής είναι ο TNFα, η ανοσοτροποποιητική προσπάθεια εστιασθηκε στην παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων, αλλά και διαλυτών υποδοχέων που τον δεσμεύουν. Οι κυριότερες προσπάθειες με τα μονοκλωνικά αντισώματα στρέφονται γύρω από τη χορήγηση αφενός του μονοκλωνικού αντισώματος Bay 1351, που παρήχθη σε επίμυες, και αφετέρου τμήματος μονοκλωνικού αντισώματος, που φέρεται με την ονομασία afelimomab. Αναφέρονται τρεις κλινικές μελέτες με το πρώτο και τρεις με το δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα, από τις οποίες δεν προέκυψε κάποια βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών, συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.⁴³ Οι χορηγούμενοι διαλυτοί υποδοχείς αποτελούν συνθετικό μόριο, που παρασκευάζεται από τη σύνδεση του υποδοχέα p55 ή p75 του TNFα με το Fc τμήμα του IgG1 αντισώματος. Πιο γνωστός είναι το lenercept, που φέρει τον υποδοχέα p55. Παρότι τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, τα αποτελέσματα της φάσης III πολυκεντρικής μελέτης με 1.342 ασθενείς δεν ανέδειξαν σημαντική διαφορά στην επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.⁴⁴

Οι ανωτέρω αποτυχίες οδήγησαν αρκετούς στην υπόθεση ότι η δέσμευση μόνο μίας προφλεγμονώδους κυτταροκίνης δεν επαρκεί, καθόσον και η IL-1β αλλά και η IL-6 είναι συνυπεύθυνες για την ενεργοποίηση

της συστηματικής φλεγμονής. Έτσι, ακολούθησαν προσπάθειες με τη συχορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον του TNFα και της IL-1,⁴⁵ αλλά και με τη συχορήγηση υποδοχέων του TNFα και της IL-1⁴⁶ σε πειραματόζωα, που στέφθηκαν από επιτυχία. Με τη συχορήγηση αυτή φαίνεται να επιτυγχάνεται ικανοποιητική αναστολή της έκκρισης της IL-8, που επάγεται από τον TNFα,⁴⁷ και της δραστικότητας της p38 MAP κινάσης, η οποία είναι το κύριο ένζυμο που ενεργοποιείται ενδοκυττάρια μετά τη σύνδεση των LPS στην κυτταρική μεμβράνη των μονοκυττάρων.⁴⁸ Εντούτοις, η αναστολή της δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι μια ενέργεια που απαιτεί ιδιαίτερη σκέψη, εφόσον οι ίδιες οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες αποτελούν προϊόν του αμυντικού μηχανισμού του ξενιστή για προστασία από το παθογόνο αίτιο. Ίσως αυτό να είναι και το αδύνατο σημείο των ήδη διενεργηθεισών κλινικών μελετών.⁴⁸

Η παραγωγή αναστολέων των μορίων προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο των αγγείων σπηρίχθηκε στο σκεπτικό ότι η διήθηση από πολυμορφόβηνα κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του ARDS. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε σε σπηπικά πειραματόζωα αντίσωμα εναντίον του μορίου ICAM-1. Τα αποτελέσματα ήταν εντελώς διαφορετικά από τα αναμενόμενα και τα πειραματόζωα παρουσίασαν βραχύτερη επιβίωση και ταχύτερη επέλευση κυκλοφορικής καταπληξίας συγκριτικά με τους μάρτυρές τους,⁴⁹ αποτέλεσμα που ενισχύει ήδη αναφερθέντες προβληματισμούς ότι η αναστολή της απάντησης του ξενιστή μπορεί να επιφέρει το αντίθετο αποτέλεσμα, εφόσον ο φλεγμονώδης μηχανισμός αποτελεί μια φυσιολογική έκφραση άμυνας του οργανισμού.

Η χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ΠΛΟ) αποσκοπεί στην αναστολή της βιοσύνθεσης της ανοσοκατασταλτικής PGE₂. Τα ω-3 ΠΛΟ αντικαθιστούν το αραχιδονικό οξύ ως υπόστρωμα της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών της σειράς 2, ενώ παράλληλα μεταβολίζονται σε οξυγονωμένα παράγωγα, που διατηρούν την κατασταλτική δράση της PGE₂ επί της έκφρασης του TNFα. Η υπόθεση αυτή έχει επιβεβαιωθεί σε πολλαπλές μελέτες σε πειραματόζωα, στα οποία χορηγήθηκε δίαιτα πλούσια σε ω-3 ΠΛΟ, παρεμποδίζοντας τη βιοσύνθεση του TNFα και την επέλευση ARDS.⁵⁰⁻⁵³ Η θεραπευτική σημασία των ΠΛΟ ενδεχομένως να μην περιορίζεται μόνο στην αναστολή της επαγωγής της φλεγμονής, αλλά να επεκτείνεται και στην απευθείας δράση τους επί των Gram-αρνητικών βακτηριακών κυττάρων, των οποίων φαίνεται να αναστέλλουν

την ανάπτυξη. Τα ω-6 ΠΛΟ, παρουσία κεφταζινίμης και αμικασίνης *in vitro*, μπορούν να δράσουν βακτηριοκτόνα επί πολυανθεκτικών νοσοκομειακών στελεχών *P. aeruginosa*, των οποίων η ανάπτυξη παραμένει ανεπηρέαστη από το συνδυασμό των μεμονωμένων αντιμικροβιακών.^{54,55} Από τα ω-6 ΠΛΟ, το αραχιδονικό οξύ χορηγήθηκε ενδοφλέβια υπό μορφή γαλακτώματος για τη θεραπεία πειραματικής σήψης από πολυανθεκτική *P. aeruginosa* σε συνδυασμό με κεφταζινίμη και αμικασίνη. Με τη χορήγηση του αραχιδονικού οξέος επιτεύχθηκε σημαντικός περιορισμός της βακτηριαίμιας, αλλά και του βακτηριακού φορτίου του πνεύμονα και των μεσεντέριων λεμφαδένων. Παράλληλα, η χορήγηση του αραχιδονικού οξέος πρόσφερε σημαντική αιμοδυναμική σταθερότητα στα πειραματόζωα, κυρίως παρεμποδίζοντας τις συνεχείς αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης, που χαρακτηρίζουν τη σηπτική διεργασία.^{56,57}

Μεταξύ των προσπαθειών που έχουν στόχο παράγοντες της βιοσύνθεσης των μεσολαβητών της φλεγμονής περιλαμβάνεται η χορήγηση αναστολέων της συνθέσης του NO, δεδομένου ότι το NO θεωρείται ο κύριος υπεύθυνος για την περιφερική αγγειοδιαστολή στη σήψη.⁵⁸⁻⁶⁰ Ο σημαντικότερος αναστολέας που χρησιμοποιήθηκε είναι η N^G-μεθυλ-L-αργινίνη (N-NMA) με τον κωδικό 546C88, της οποίας η αποτελεσματικότητα σε μελέτες με πειραματόζωα ήταν εντυπωσιακή. Εντούτοις, κατά τη χορήγηση της σε δόση 20 mg/kg/ώρα και σε διάρκεια έγχυσης οκτώ ωρών σε 32 ασθενείς, το 27% εκδήλωσε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ισχαιμίας, το 18% παρουσίασε αύξηση των αντιστάσεων της πνευμονικής αρτηρίας και κλινικά σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ένας ασθενής απεβίωσε στη διάρκεια της έγχυσης.⁶¹ Τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα ανέστειλαν την έναρξη της κλινικής φάσης III της μελέτης.⁶²

Οι πραγματικές δυνατότητες ανοσοπαρέμβασης για διατήρηση του τόνου των αγγείων είναι εξαιρετικά περιορισμένες, δεδομένου ότι κατά τη διαδρομή του σηπτικού συνδρόμου σε άλλους ιστούς, όπως στους σκελετικούς μύς, επικρατεί έντονη αγγειοδιαστολή και σε άλλους, όπως στους πνεύμονες και στο έντερο, έντονη αγγειοσύσπαση και ισχαιμία. Έτσι, διαπιστώθηκε βελτίωση της κυκλοφορίας στις μεσεντέριες αρτηρίες με την ενδοφλέβια χορήγηση της ιλοπροστόλης, που είναι συνθετικό ανάλογο της προστακυκλίνης, τόσο σε χοίρους όσο και σε σηπτικούς ασθενείς,^{63,64} ενώ ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα στην πνευμονική κυκλοφορία μετά την εγκατάσταση ARDS σε πειραματόζωα με τη χορήγηση NO σε εισπνοές.⁶⁵

Η εκδήλωση του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), που επάγεται από τη αλληλουχία έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συνοδεύεται από ένα στάδιο υπερέκκρισης αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ως προσπάθεια περιορισμού της υπερφλεγμονώδους αντίδρασης. Το στάδιο αυτό ονομάζεται σύνδρομο της αντιπροϊστικής αντιφλεγμονώδους αντίδρασης (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome, CARS) και κύριο χαρακτηριστικό του είναι η έκπτωση της άμυνας του οργανισμού. Το σύνδρομο αυτό συνοδεύεται από πλημμελή λειτουργία των μονοκυττάρων και κυρίως από διαταραχή στην έκφραση των μορίων HLA-DR.⁶⁶ Βελτίωση της λειτουργικότητας και αύξηση του αριθμού των μονοκυττάρων έχει επιτευχθεί μετά από την υποδρία χορήγηση της ιντερφερόνης-1b σε δέκα σηπτικούς ασθενείς.⁶⁷ Εντούτοις, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση της, που θα πρέπει να συμπίπτει με την εκδήλωση του CARS, καθόσον, αν χορηγηθεί πρωιμότερα, δρα συνεργικά με τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και επιτείνει τη σηπτική διεργασία.

Από το σύνολο των προσπαθειών ανοσοπαρέμβασης, η μοναδική στην οποία διαπιστώθηκε αύξηση της επιβίωσης των σηπτικών ασθενών, συγκριτικά με τους μάρτυρες, που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ήταν η ενδοφλέβια χορήγηση της δροτρεκογίνης, που αποτελεί ανασυνδυασμένη μορφή της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Τα αποτελέσματά της μελετήθηκαν σε 850 ασθενείς, που έλαβαν δόση ίση με 24 μg/kg/ώρα για 96 ώρες.⁶⁸ Η δράση της ερμηνεύεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο εμφανίζουν ένδεια της πρωτεΐνης C, στα πλαίσια της οποίας εκδηλώνεται ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα, που απολήγει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.⁶⁹ Παράλληλα, η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αναστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κύτταρα του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων, ώστε η δράση της να είναι ταυτόχρονα και αντιπηκτική και αντιφλεγμονώδης.⁶⁹ Ο όποιος σκεπτικισμός για την έναρξη της ευρείας χρήσης της πηγάζει από τον κίνδυνο αύξησης των αιμορραγικών επεισοδίων.⁷⁰

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι βρίσκεται στα αρχικά στάδια προσπάθεια ανοσοπαρέμβασης στην αποπτωτική διαδικασία με τη χρήση συνθετικών αναστολέων των κασπασών,⁷¹ που κινητοποιούν ενδοκυττάρια τον αποπτωτικό μηχανισμό, ο οποίος αποτελεί την απώτερη παθοφυσιολογική επιπλοκή της υπερέκκρισης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

ABSTRACT

Recent advances in the treatment of sepsis syndrome

E.J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS

4th Department of Internal Medicine, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(2):182-190

The modern concept of the effective management of the septic patient involves support with fluids, artificial respiration and inotropic agents and removal of the septic focus. This latter goal may be achieved by either surgical eradication of the septic focus or the effective administration of antimicrobial agents such as carbapenems or a combination of 3rd generation cephalosporins and aminoglycosides. The selection of an antimicrobial agent should be made cautiously since it could potentiate the septic process due to the release of endotoxins during lysis of the bacterial cell. β -lactams, which act through PBP-2 on the bacterial cell wall, such as cefuroxime, cefotaxime and ceftazidime, induce less release of endotoxins than carbapenems and quinolones. Other lines of causative management of sepsis involve immunomodulation. Monoclonal antibodies and soluble receptors of TNF α , inhibitors of nitric oxide synthase and polyunsaturated fatty acids have already been used. The intravenous administration of recombinant protein C has been proved the most effective immunomodulatory intervention. Its application is based on its inhibitory effect on the biosynthesis of pro-inflammatory cytokines. Better insight into the pathogenetic mechanisms of sepsis could lead to improved immunomodulatory therapy.

Key words: Antimicrobial agents, Cytokines, Immunomodulation, Sepsis

Βιβλιογραφία

1. 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, 20:864-875
2. RANGEL FRAUSTO MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:299-311
3. MORRISON DC, SILVERSTEIN R, LUCHI M, SHNYRA A. Structure-function relationships of bacterial endotoxins. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:313-340
4. KITCHENS RL, THOMPSON PA, VIRIYAKOSOL S, O'KEEFE GE, MUNFORD RS. Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins. *J Clin Invest* 2001, 108:485-493
5. LIEN E, MEANS TK, HEINE H, YOSHIMURA A, KUSUMOTO S, FUKASE K ET AL. Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 2000, 105:497-504
6. DUMITRU CD, CECI JD, TSATSANIS C, KONTOYANNIS D, STAMATAKIS K, LIN JH ET AL. TNF α induction by LPS is regulated posttranscriptionally via Tpl2/ERK-dependent pathway. *Cell* 2000, 103:1071-1083
7. VAN DER POLL T, VAN DEVENTER SJH. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:413-426
8. SEWNATH ME, OLSZYNA DP, BIRJMOHUN R, TEN KATE FJW, GOU-MA DJ, VAN DER POLL T. IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol* 2001, 166:6323-6326
9. ANNANE D, SANQUER V, FAYE A, DJURANOVIC D, RAPHAEL JC, GALDOS P ET AL. Compartmentalised inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock. *Lancet* 2000, 355:1143-1148
10. LEVY R, DANA R, LEVY I, WEBER G, SMOLIAKOV R, PESACH I ET AL. Elevated cytosolic phospholipase A₂ expression and activity in human neutrophils during sepsis. *Blood* 2000, 95:660-665
11. WINTERBOURN CC, BUSS H, CHAN TP, PLANK LD, CLARK MA, WINDSOR JA. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000, 28:143-149
12. TEN CATE H, SCHOENMAKERS SHHF, FRANCO R, TIMMERMAN JJ, GROOT AP, SPEK C ET AL. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001, 29 (Suppl):S95-S98
13. CAIN BS, MELDRUM DR, DINARELLO CA, MENG X, JOO KS, BANERJEE A ET AL. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999, 27:1309-1318
14. DELLINGER RP. Current therapy for sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:495-509
15. VINCENT JL, PREISER JC. Management of the critically ill patient with severe sepsis. *J Chemother* 1999, 11:524-529
16. SZNAJDER JI. Alveolar edema must be cleared for the acute respiratory distress syndrome patient to survive. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:1293-1294
17. BROWER RG, WARE LB, BERHIAUME Y, MATTHAY MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001, 120:1347-1367

18. EISNER MD, THOMPSON T, HUDSON LD, LUCE JM, HAYDEN D, SCH-
OENFELD D ET AL. Efficacy of low tidal volume ventilation in
patients with different risk factors for acute lung injury and the
acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*
2001, 164:231–236
19. ASTIZ ME, RACKOW EC. Septic shock. *Lancet* 1998, 351:1501–
1505
20. WHEELER AP, BERBARD GR. Treating patients with severe sepsis. *N*
Engl J Med 1999, 340:207–214
21. HYATT JM, MCKINNON PS, ZIMMER GS, SCHENTAG JJ. The impor-
tance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers
to outcome. *Clin Pharmacokinet* 1995, 28:143–160
22. CRAIG WA. Interrelationship between pharmacokinetics and phar-
macodynamics in determining dosage regimens for broad-spec-
trum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995, 22:89–96
23. MADARAS-KELLY KJ, OSTERGAARD BE, HOVDE LB, ROTSCHAFFER JC.
Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC
ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial ef-
fect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *in*
vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*
1996, 40:627–632
24. BOCHUD PY, GLAUSER MP, CALANDRA T. Antibiotics in sepsis. *In-*
tensive Care Med 2001, 27(Suppl 1):S33–S48
25. WOOD MJ. Chemotherapy for Gram-positive nosocomial sepsis.
J Chemother 1999, 11:446–452
26. PERITI P, MAZZEI T. Antibiotic-induced release of bacterial cell wall
components in the pathogenesis of sepsis and septic shock: a
review. *J Chemother* 1998, 10:427–448
27. JACKSON JJ, KROPP H. Beta-lactam antibiotic-induced release of
free endotoxin: *in vitro* comparison of penicillin-binding protein
(PBP)-2 specific imipenem and PBP-3 specific ceftazidime. *J In-*
fect Dis 1992, 165:1033–1041
28. FRIELING JMT, LULDER JA, HENDRIKS T, CURFS JHAJ, VAN DER LINDEN
CJ, SAUERWEIN RW. Differential induction of pro- and anti-inflam-
matory cytokines in whole blood by bacteria: effects of antibiotic
treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:1439–1443
29. ARDITI M, KABAT W, YOGER R. Antibiotic-induced bacterial killing
stimulated tumor necrosis factor- α release in whole blood. *J In-*
fect Dis 1993, 167:240–244
30. NORIMATSU M, MORRISON DC. Correlation of antibiotic-induced
endotoxin release and cytokine production in *Escherichia coli*-
inoculated mouse whole blood *ex vivo*. *J Infect Dis* 1998,
177:1302–1307
31. TRAUTMANN M, ZICK R, RUKAVINA T, CROSS AS, MARRE R. Antibio-
tic-induced release of endotoxin: *in vitro* comparison of mero-
penem and other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1998,
41:163–169
32. TRAUTMANN M, HEITEMANN M, ZICK R, MORICKE A, SEIDELMANN
M, BERGER D. Antibacterial activity of meropenem against *Pseu-*
domonas aeruginosa, including antibiotic-induced morphological
changes and endotoxin-liberating effects. *Eur J Clin Microbiol*
Infect Dis 1998, 17:754–760
33. TRAUTMANN M, HEINEMAN N, MORICHE A, SEIDELMANN M, LORENZ
I, BERGER D ET AL. Endotoxin release due to ciprofloxacin meas-
ured by three different methods. *J Chemother* 1999, 11:248–254
34. PURSWANI M, ECKERT S, ARORA H, JIANN-LIANG R, NOEL GJ. The
effect of three broad-spectrum antimicrobials on mononuclear
cell responses to encapsulated bacteria: evidence for down-reg-
ulation of cytokine mRNA transcription by trovafloxacin. *J Anti-*
microb Chemother 2000, 46:921–929
35. STUERTZ K, SCHMIDT H, EIFFER TH, SCHWARTZ P, MADER M, NAU
R. Differential release of lipoteichoic and teichoic acids from
Streptococcus pneumoniae as a result of exposure to β -lactam
antibiotics, rifamycins, trovafloxacin, and quinupristin-dalfopris-
tin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:277–281
36. YOKOCHI T, NARITA K, MORIKAWA A, TAKAHASHI K, KATO Y, SUG-
IYAMA T ET AL. Morphological changes in *Pseudomonas aerugi-*
nosa following antibiotic treatment of experimental infection in
mice and its relation to susceptibility to phagocytosis and to
release of endotoxin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000,
44:205–206
37. MAURY E, BARAKETT V, BLANCHARD H, GUITTON C, FITTING C,
VASSAL T ET AL. Circulating endotoxin during initial antibiotic
treatment of severe Gram-negative bacteremic infections. *J In-*
fect Dis 1998, 178:270–272
38. SIMPSON AJH, OPAL SM, ANGUS BJ, PRINS JM, PALARDY JE, PAREJO
NA ET AL. Differential antibiotic-induced endotoxin release in
severe melioidosis. *J Infect Dis* 2000, 181:1014–1019
39. GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, PERDIOS J, LELEKIS M, EOCONO-
MOU E, TSOUROULAS P, GIAMARELLOU H. Impact of cefuroxime
administration on endotoxin (LPS) and tumor necrosis factor- α
(TNF α) blood levels in patients suffering from acute pyelonephri-
tis: a preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 1999, 11:115–
119
40. ANNANE D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001,
29(Suppl):S117–S120
41. ARNDT P, ABRAHAM E. Immunological therapy for sepsis. *Intensive*
Care Med 2001, 27(Suppl 1):S104–S115
42. DANKESREITER S, HOESS A, SCHNEIDER-MARGENER J, WAGNER H,
MIETHKE T. Synthetic endotoxin-binding peptides block endotox-
in-triggered TNF α production by macrophages *in vitro* and *in*
vivo and prevent endotoxin-mediated toxic shock. *J Immunol*
2000, 164:4804–4811
43. REINHART K, KARZAI W. Anti-tumor necrosis factor therapy in
sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care*
Med 2001, 29(Suppl 1):S121–S125
44. ABRAHAM E, LATERRE PF, GARBINO J, PINGLETON S, BUTLER T, DUG-
ERNIER T ET AL. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor
protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized,
double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with
1,342 patients. *Crit Care Med* 2001, 29:503–505
45. YOSHINARI D, TAKEYOSHI I, KOIBUCHI Y, MATSUMOTO K, KAWASHI-
MA Y, KOYAMA T ET AL. Effects of a dual inhibitor of tumor
necrosis factor- α and interleukin-1 on lipopolysaccharide-induced
lung injury in rats: involvement of the p38 mitogen-activated
protein kinase pathway. *Crit Care Med* 2001, 29:628–634
46. REMICK DG, CALL DR, EBONG SJ, NEWCOMB DE, NYBOM P, NEMZEK
JA ET AL. Combination immunotherapy with soluble tumor necro-
sis factor receptors bolus interleukin-1 receptor antagonist de-
creases sepsis mortality. *Crit Care Med* 2001, 29:473–481

47. FRISHMAN JJ, EDWARDS CK III, SONNENBERG MG, KOHNO T, COHEN AM, DINARELLO CA. Tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 in human blood cultures discriminates neutralization by the p55 and the p75 TNF soluble receptors. *J Infect Dis* 2000, 182:1722–1730
48. HOTCHKISS RS, KARL IE. Cytokine blockade in sepsis. Are two better than one? *Crit Care Med* 2001, 29:671–672
49. WELTY-WOLF KE, CARAWAY MS, HUANG YCT, SIMONSON SG, KANTROW SP, KISHIMOTO TK ET AL. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 (CD54) decreases survival and not lung injury in baboons with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:665–673
50. TUREK JJ, SCHOENLEIN IA, WATKINS BA, VAN ALSTINE WG, CLARK LK, KNOX K. Dietary polyunsaturated fatty acids modulate responses of pigs to *Mycoplasma hyopneumoniae* infection. *J Nutr* 1996, 126:1541–1548
51. WATANABE S, ONOZAKI K, YAMAMOTO S, OKUYAMA H. Regulation by dietary essential fatty acid balance of tumor necrosis factor production in mouse macrophages. *J Leukoc Biol* 1993, 53:151–156
52. YAQOUB P, CALDER P. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell Immunol* 1995, 163:120–128
53. GRIMMIGER F, WAHN H, MAYER K, KISS L, WALMRATH D, SEEGER W. Impact of arachidonic acid versus eicosapentaenoic acid on endotoxin-induced lung vascular leakage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:513–519
54. GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, GRECKA P, DIONYSIOU-ASTERIOU A, GIAMARELLOU H. *In vitro* activity of polyunsaturated fatty acids on *Pseudomonas aeruginosa*: relationship to lipid peroxidation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998, 58:283–287
55. GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, GRECKA P, DIONYSIOU-ASTERIOU A, GIAMARELLOU H. Impact of n-6 polyunsaturated fatty acids on growth of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Interactions with amikacin and ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2187–2189
56. ΣΚΙΑΘΙΤΗΣ Σ, ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ ΕΙ, ΑΔΑΜΗΣ Θ, ΜΟΥΚΤΑΡΟΥΔΗ Μ, ΚΟΥΣΟΥΛΑΣ Β, ΣΑΜΠΡΑΚΟΣ Λ ΚΑΙ ΣΥΝ. Η συμβολή του αραχιδονικού οξέος στην ενίσχυση της δραστηριότητας των αντιβιοτικών στην πειραματική σήψη από πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa*. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2002, 19:553–560
57. GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, PLACHOURAS D, SKIATHITIS S, RAFTOGIANNIS M, DIONYSIOU-ASTERIOU A, DONTA I ET AL. *Ex vivo* synergy of arachidonate-enriched serum with ceftazidime and amikacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* (in press)
58. KISOON N. Modulating nitric oxide synthesis: another contender enters the ring. *Crit Care Med* 2001, 29:214–215
59. HOLLENBERG SM. A yellow light for nitric oxide synthase inhibitors in sepsis: proceed with caution. *Crit Care Med* 1998, 26:815–816
60. KILBOURN R. Nitric oxide synthase inhibitors: a mechanism-based treatment of septic shock. *Crit Care Med* 1999, 27:857–858
61. GROVER R, ZACCARDELLI D, COLICE G. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor L-N^G-methyl-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999, 27:913–922
62. COBB JP. Use of nitric oxide synthase inhibitors to treat septic shock: the light has changed from yellow to red. *Crit Care Med* 1999, 27:855–856
63. MANASIA A, KANG H, HANNON E, LU Y, OROPELLO J, LEIBOWITZ A ET AL. Effects of the stable prostacyclin analogue ilprost on mesenteric blood flow in porcine endotoxic shock. *Crit Care Med* 1997, 25:1222–1227
64. LECHMANN C, TAYMOORIAN K, WAUER H, KRAUSCH D, BIRNBAUM J, KOX WJ. Effects of the stable prostacyclin analogue ilprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med* 2000, 26:1557–1560
65. LAMBERMONT B, D'ORIO V, KOLH P, GERARD P, MARCELL R. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 1999, 27:1953–1957
66. ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΕ. Ανοσοπαθογένεια και ανοσοθεραπεία της σήψης. Σύγχρονες απόψεις. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2002, 19 (Συμπλ. Α):198–202
67. KOX WJ, BONE RC, KRAUSCH D, DOCKE WD, KOX SN, WAUER H ET AL. Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Arch Intern Med* 1997, 157:389–393
68. BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRE PF, LAROSA SP, DHAINAUT JF, LOPEZ-RODRIGUEZ A ET AL. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344:699–709
69. IDELL S. Anticoagulants for acute respiratory distress syndrome. Can they work? *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:517–520
70. MATTHAY MA. Severe sepsis, a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001, 344:759–762
71. MATHIAK G, GRASS G, HERZMAN T, LUEBKE T, ZETINA CC, BOEHM SA ET AL. Caspase-1-inhibitor ac-YVAD-cmk reduces LPS-lethality in rats without affecting hematology or cytokine responses. *Br J Pharmacol* 2000, 131:383–386

Corresponding author:

E.J. Giamarellos-Bourboulis, 1 Sismanogleiou street, GR-151 26 Maroussi, Greece, e-mail: giamarel@internet.gr