

Má význam podávanie betablokátorov u septických pacientov?

MUDr. Zuzana Krútková

Národný onkologický ústav, Bratislava

Kľúčovým modulátorom orgánových funkcií a kardiovaskulárnej homeostázy je adrenergický nervový systém, a to v zdraví aj v chorobe. Pre sepsu je charakteristická aktivácia sympatického nervového systému s vysokou hladinou katecholamínov, ale na druhej strane myokardiálnou depresiou, vaskulárnou hyporeaktivitou, a autonómnou dysfunkciou (1). Katecholamíny majú vplyv na rôzne orgánové systémy. Beta adrenergická modulácia by mohla byť sľubnou terapeutickou modalitou v podmienkach intenzívnej medicíny.

Kľúčové slová: sepsa, betablokátor, septická kardiomyopatia, esmolol, adrenoceptor.

Has an administration of betablockators to septic patients any importance?

Adrenergic nervous system is a key modulator of organ functions and cardiovascular homeostasis in health and sickness. For sepsis there is characteristic activation of sympatic nervous system, with high catecholamines flow but on the other side with myocardial depression, vascular hyporeactivity and autonomic dysfunction. Catecholamines have influence on many organs. Beta adrenergic modulation could be promising therapeutic form in conditions of intensive medicine.

Key words: sepsis, betablocators, septic cardiomyopathy, adrenoceptor, esmolol.

Anestéziol. intenzívna med., 2014; 3(2): 54–57

Úvod

Napriek pokrokom vo výskume zlepšovania možnosti lekárskej starostlivosti sepsa stále zostáva významným problémom medicíny s mortalitou až okolo 25 %, pri ťažkom priebehu so šokom až 60 % (11). Dysregulovaná zápalová odpoveď vedúca k rozvoju orgánovej dysfunkcie je charakteristickým znakom sepsy. Kľúčovým modulátorom orgánových funkcií a kardio-vaskulárnej homeostázy je adrenergický nervový systém, a to ako v zdraví, tak aj v chorobe. V tabuľke 1 uvádzam prehľad vybraných účinkov adrenergickej stimulácie na organizmus. Pre sepsu je charakteristická aktivácia sympatického nervového systému s vysokou hladinou katecholamínov, ale na druhej strane myokardiálnou depresiou, vaskulárnou hyporeaktivitou a autonómnou dysfunkciou (1). Beta adrenergická modulácia je častou terapeutickou modalitou v podmienkach intenzívnej medicíny.

Zápalová odpoveď

Sepsa je charakterizovaná dysbalanciou medzi prozápalovými a protizápalovými dejmi. Adrenergický systém je jedným z modulátorov imunitného systému. Kostná dreň, slezina, týmus, lymfatické uzliny sú inervované sympatikom. Väčšina imunitných buniek, okrem T helperov, na svojom povrchu exprimuje β receptory. V kostnej dreni je cez $\beta 2$ receptory riadená tvorba monocytov, ktoré sú navyše výrazne senzitivné na adrenalín. Po adrenergickej stimulácii sa z nich tvoria zrelé

makrofágy produkujúce cytokíny. Apoptóza imunitných buniek je taktiež mediovaná katecholamínmi cez α adrenergickú a β adrenergickú cestu. Proapoptická cesta je modulovaná cez α -adrenergickú cestu. Nešpecifická a špecifická $\beta 2$ blokáda vedie k apoptóze splenocytov. Katecholamíny cez $\beta 2$ mediovanú cestu vedú k zníženiu produkcie proinflatórných cytokínov TNF α , IL-6, IL-1 a zvyšujú syntézu protizápalových cytokínov IL-10. Druh produkovaných cytokínov závisí od subtypov Th buniek. Th1 lymfocyty produkujúce prozápalové mediátory exprimujú $\beta 2$ receptory a Th2 lymfocyty zúčastňujúce sa hlavne v protizápalových dejoch $\beta 2$ receptory neexprimujú. Sepso indukovaná $\beta 2$ stimulácia vedie k útlmu Th1 odpovede a uprednostňuje Th2 odpoveď. V prolongovanom septickom stave sa imunosupresívny účinok katecholamínov znižuje. Neselektívna β blokáda propranololom inhibuje mobilizáciu a aktiváciu NK buniek – zvyšuje sa produkcia IFN γ cez TH1 bunky a znižuje syntéza IL-6. Zvieratá liečené propranololom mali vyššiu mortalitu. Zaujímavosťou však je, že použitie selektívneho esmololu viedlo u zvierat k poklesu TNF α a IL-1 β (12). Podávanie betablokátorov v sepe teda môže modulať produkciu cytokínov. $\beta 2$ blokátor indukujú prozápalovú odpoveď, kým $\beta 1$ majú opačný efekt (1). Výsledky štúdií mali však často kontroverzné výsledky týkajúce sa outcome pacientov a nedá sa presne stanoviť terapeutický prínos takejto modulácie zápalovej odpovede v sepe.

Metabolizmus

Počas sepsy dochádza k výraznému vzostupu energetických nárokov, stúpa katabolizmus proteínov a tukov, je prítomná inzulínorezistencia spojená s hyperglykémiou. U pacientov sa rozvíja výrazná negatívna dusíková bilancia s postupnou stratou svalovej hmoty. Vo včasných štádiách je táto odpoveď adaptačná, ale pri pretrvávajúcom vedie k malnutriícii, imunosupresii, orgánovej dysfunkcii a smrti. Hyperglykémia zvyšuje oxidačný stres, zhoršuje obranyschopnosť organizmu, umocňuje prokoagulačný stav a prozápalovú odpoveď. Za hyperglykémiu zodpovedajú kortikoidy, glukagón a v neposlednom rade aj katecholamíny. Metabolická odpoveď organizmu – katabolizmus proteínov a lipidov, je vo výraznej miere mediovaná cez $\beta 2$ signálnu cestu. Adrenalín vyvoláva inzulínorezistenciu a zvyšuje produkciu glukózy pečenoú. Glukoneogenéza zvýši spotrebu kyslíka v pečeni, ale vplyvom adrenalínu klesá hepatálna a splanchnická perfúzia, čo vedie k ischemii. Nešpecifická β blokáda propranololom vedie k poklesu glykémie, zlepšuje dusíkovú bilanciu a redukuje svalovú proteolýzu (1). $\beta 1$ blokátor nevykazujú výraznejšiu moduláciu metabolizmu.

Koagulácia

Trombocyty majú dôležitú úlohu v sepe: okrem tvorby trombov sa podieľajú aj na uvoľňovaní mediátorov z neutrofilov, makrofágov a vplývajú aj na funkcie endotelu (13). Sepsa je často spájaná s trombocytopeniou a zmenami

funkcie trombocytov. Na povrchu trombocytov sa nachádzajú adrenergické receptory. α_2 adrenergické receptory sprostredkujú zvýšenú agregabilitu trombocytov a β_2 odpoveď, naopak, vedie k ich zníženej agregabilite. Adrenalin teda svojim účinkom aktivuje agregáciu trombocytov a β_2 blokáda by mohla agregáciu trombocytov ešte viac umocniť. Tieto účinky však boli zatiaľ opísané len u zdravých pacientov a u pacientov s ischemickou chorobou srdca a hypertenziou. Vplyv adrenergickej modulácie na funkciu trombocytov v sepe ešte musí byť objasnený. Sepsa vedie k dysbalancii medzi prokoagulačnou a fibrinolytickou cestou. Stúpajú hladiny plazmatického tkanivového faktora, von Willebrandovho faktora a spolu s faktorom VII vedú k aktivácii koagulačnej kaskády. Amplifikácia koagulačnej kaskády vedie k tvorbe trombinu a následne fibrínu. Sepsa vedie k útlmu fibrinolytického systému, napríklad pokles antitrombinu a proteínu C. Celkovo teda sepsa vedie k prokoagulačnému stavu, ktorého extrémnou formou je diseminovaná intravaskulárna koagulácia. Adrenalin zvyšuje koncentráciu faktora VIII. Tento efekt je mediován β_2 cestou. Taktiež zvyšuje uvoľňovanie von Willebrandovho faktora. Na druhej strane, adrenergická stimulácia vedie aj k aktivácii fibrinolýzy β_2 riadeným uvoľňovaním tkanivového aktívatora plazminogénu. Neselektívna β blokáda redukuje fibrinolýzu cez pokles hladín tkanivového aktívatora plazminogénu. β_1 aktivácia môže redukovať hladinu prostacyklínu v endotelálnych bunkách, a tak tmiť fibrinolýzu. Z toho vyplýva, že β_1 blokáda môže obnovovať aktivitu fibrinolytického systému (14).

Kardiovaskulárny systém

Snáď najočividnejší je vplyv adrenergickej stimulácie na kardiovaskulárny systém. Okolo 50 % pacientov v septickom šoku má myokardiálnu depresiu prejavujúcu sa dysfunkciou ľavej komory: klesá ejekčná frakcia ľavej komory, môže dôjsť k jej dilatácii a často sa pripája aj diastolická dysfunkcia. Myokardiálna dysfunkcia v sepe má charakter stresovej kardiomyopatie (SCM) – transiентná ľavokomorová dysfunkcia imitujúca akútny koronárny syndróm bez signifikantného postihnutia alebo stenózy koronárnych artérií (2). Mechanizmus jej vzniku je multifaktoriálny: od excesívneho uvoľňovania katecholamínov, cez poruchy mikrocirkulácie, až po abnormálny myokardiálny metabolizmus. SCM sa častejšie vyskytuje u pacientov s malignitami, ktorí majú vyššiu bazálnu sympatickú aktivitu a zvýšenú senzitivitu adrenergických receptorov (2). Títo pacienti sú vystavení chronickému psychologickému

Tabuľka 1. Prehľad vybraných adrenergických účinkov v organizme

Efektor	Odpoveď	Receptor
SRDCE		
SA-uzol	pozitívne chronotropný	β_1 , β_2
Predsiene	pozitívne inotropný, pozitívne dromotropný	β_1 , β_2
AV uzol	pozitívne dromotropný	β_1 , β_2
Hissov zväzok, Purkyněho vlákna	pozitívne dromotropný	β_1 , β_2
Komory	pozitívne inotropný	β_1 , β_2
Všetky srdcové oddiely	metabolizmus, inotropia závislá od frekvencie	α_1
CIEVY		
Koronárne artérie	konstrikcia	α_1 , α_2
	dilatácia	β_2
Kožné artérie	konstrikcia	α_1 , α_2
	dilatácia	cholinergický
Artérie kostrového svalu	konstrikcia	α_1
	dilatácia	cholinergický, β_2
Artérie vnútorných orgánov	konstrikcia	α_1
	dilatácia	β_2
Artérie obličiek a nadobličiek	konstrikcia	α_1 , α_2
	dilatácia	β_1 , β_2
Systémové žily	konstrikcia	α_1
	dilatácia	
PLÚCA		
Bronchiálne svaly	relaxácia	β_2
Bronchiálne žľazy	inhibícia	α_1
	stimulácia	β_2
GASTROINTESTINÁLNY TRAKT		
Motilita a tonus	zníženie	α_1 , α_2 , β_2
Sekrécia	inhibícia	α_2
Zvieracie	kontrakcia	α_1
Žlčník	relaxácia	β_2
ENDOKRINNÉ ŽLAZY		
Nadoblička – dreň	sekrécia adrenalínu	cholinergický
Langerhansove ostrovočky pankreasu	pokles sekrécie inzulínu	α_2
	zvýšenie sekrécie	β_2
Epifýza	syntézy melatonínu	β
EXOKRINNÝ PANKREAS		
SLEZINA	zníženie sekrécie	α_1
	kontrakcia	α_1
PEČEŇ	relaxácia	β_2
	glukoneogenéza	α_1
TUKOVÉ TKANIVO	glykogenolýza	β_2 , β_3
OBLIČKY	lipolýza	β_1 , β_3
KOSTROVÝ SVAL	sekrécia renínu	β_2
	glykogenolýza	β_2

stresu, ktorý vedie k aterogenéze, aktivácii osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička, aktivácii sympatika, sérotonínovej dysfunkcii, sekrécii proinflatórných cytokínov, aktivácii trombocytov. Sepsa zvyšuje aktiváciu sympatického nervového systému a zvyšuje produkciu katecholamínov, ktoré môžu priamo poškodiť myokard. Podľa štúdie Y. Yo, H. Chang (2) je sepsa hlavnou príčinou SCM až v 37 %. Rozvoj SCM počas sepsy zhoršuje prognózu pacientov, obzvlášť v prítomnosti malígneho ochorenia. Sepsa u pacientov s malignitou dosahuje mortalitu až 55 % (2). Okrem výraznej endogénnej stimulácie adrenergického systému, podávame pacientom v snahe o udržanie perfúzneho tlaku a zabezpečenie dodávky kyslíka do tkanív exogénne

katecholamíny. Existujú však dôkazy o tom, že veľké dávky β mimetík vedú k poškodeniu myokardu (3). Katecholamínová nálož môže byť pre myokard škodlivá. Dochádza k poklesu intracytosolového c-AMP po β adrenergickej stimulácii, čo vedie k zníženej funkcii srdca. Na zvieracích modeloch sa dokázala fibróza myokardu, jeho kontraktálna dysfunkcia a dilatácia ľavej komory. V bunkových kultúrach katecholamíny vedú k bunkovej smrti a k maladaptívnym zmenám v génovej expresii buniek (3). V snahe o udržanie adekvátneho cardiac output a dodávky kyslíka v podmienkach septického stavu reaguje organizmus tachykardiou. Tachykardia však zvyšuje prácu myokardu a spotrebu kyslíka myokardom. Skrátenie diastoly obmedzuje koronárnu per-

fúziu. Excesívna sympatiková aktivácia vedie ku katecholamínmi indukovaným negatívnym účinkom na kardiomyocyty. Terapia tachykardie v podmienkach sepsy a septického šoku ostáva kontroverzná – nepoznáme optimálne hodnoty srdcovej frekvencie a pri jej výraznej redukcii by sme mohli ohroziť adekvátnu dodávku kyslíka. Pri adekvátnej tekutinovej terapii sa vysoká srdcová frekvencia spontánne upravuje. U niektorých pacientov však tachykardia pretrváva aj pri adekvátnej náplni cievneho riečiska v dôsledku sympatikovej overstimulácie a ischemie (4). Pokles srdcovej frekvencie v takýchto prípadoch znižuje spotrebu kyslíka v myokarde, zlepšuje koronárnu perfúziu, vedie k lepšiemu plneniu komôr a zlepšeniu srdcového výdaja, zlepšuje sa aj prekrvenie orgánov (4). Prvé štúdie s beta adrenergickou moduláciou v sepe boli publikované už v roku 1969 autormi Berk, Hagen (5). Podávali dôkaz o excesívnej beta stimulácii v sepe, ktorá viedla k poruchám splachnickej a pľúcnej cirkulácie. Infúzia propranololu viedla k zlepšeniu arteriálneho tlaku a pH a zlepšovala prežitie (5). V štúdiu autorov Hayes, Timmis sa ukázalo, že dobutamínom indukovaná excesívna $\beta 1$ stimulácia zvyšuje mortalitu u kriticky chorých pacientov (6). Od uvedených poznatkov bol len krok ku skúmaniu vplyvu podávania betablokátorov na zvieratá a neskôr aj pacientov v sepe. U septických potkanov $\beta 1$ blokáda zlepšovala funkciu myokardu. U pacientov so sepsou redukoval srdcovú frekvenciu a cardiac output bez zmien v celotelovej spotrebe kyslíka a bez zvýšenia tkanivovej spotreby kyslíka. Perfúzia orgánov zostáva nezmenená. V inej štúdiu podávanie orálneho metoprololu viedlo k poklesu laktátu a vzostupu arteriálneho pH (7, 8). Podľa ďalších prác na zvieracích modeloch sa zistilo, že podávanie esmololu už v štádiu rozvoja sepsy minimalizovalo rozvoj myokardiálnej dysfunkcie. Bol zistený protektívny efekt selektívneho betablokátoru na rôzne orgány a pravdepodobne zlepšenie outcome v sepe, ak je podávaný pred inzultom. Naopak, neselektívny propranolol zvyšoval mortalitu, ak sa podal pred inzultom alebo počas prvých 48 hodín. Selektívne β blokátory sa javia ako výhodné, aj keď mechanizmus musí byť ešte objasnený.

Gastrointestinálny trakt

Dôležitá je aj úloha katecholamínov v regulácii funkcie gastrointestinálneho traktu. Motilita čreva je jedným z faktorov, ktorý inhibuje nadmernú proliferáciu črevných baktérií. B adrenergický vplyv je kľúčový pre motilitu gastrointestinálneho traktu (GIT). Podávanie β

blokátorov zlepšuje motilitu GIT, a tak je prevenciou prerastania bakteriálnych kmeňov a ich translokácie – mechanizmus zatiaľ nie je objasnený (9). V štúdiu autorov K. Mori, H. Morisaki bol skúmaný efekt betablokátorov na prežitie v sepe, uvoľňovanie zapalových markerov, a vplyv ich podávania na črevnú integritu. Skúmaný bol model sepsy u potkanov: čas prežitia v skupine s esmololom bol dlhší 69,5 +/- 26,8 ako v kontrolnej skupine 28,6 +/- 11 hod. Intraperitoneálne hladiny cytokínov boli zvýšené u oboch skupín, pričom však hladiny TNF a v esmololovej skupine boli nižšie, významné rozdiely v hladinách IL-1 β a HMGB-1 neboli. U potkanov bez esmololu bola vyššia pozitivita translokácie *E. Coli* do polymorfonukleárov. Infúzia esmololu minimalizovala funkčné aj štrukturálne poškodenie črevnej mukózy. Selektívne $\beta 1$ blokátory môžu upravovať poruchy perfúzie GIT a zvyšovať jeho motilitu. Stimulácia beta adrenergických receptorov v gastrointestinálnom trakte inhibuje kontrakcie hladkého svalstva, znižuje motilitu, a tak podmieňuje prerastanie baktérií a ich translokáciu. Betablokátor tak môžu chrániť mukózu čreva aj znížením produkcie cytokínov (9).

Konkomitantné použitie betablokátorov a noradrenalinu

Autori M. Balik, J. Rulišek ako prví v roku 2012 uverejnili prácu, v ktorej sa zaoberali súčasnou aplikáciou betablokátorov a vazopresorov. U septických pacientov nízku vaskulárnu rezistenciu kompenzuje vzostup srdcovej frekvencie, ktorý udržiava cardiac output v norme alebo nad normou. Vazopresormi vyvolaný vzostup systémovej vaskulárnej rezistencie a korekcia preloadu tekutinami má dobrý efekt na funkciu orgánov, dodávku a spotrebu kyslíka. Dôležitým prejavom sepsy je autonómna dysfunkcia so znížením variability srdcovej frekvencie a inadekvátnou tachykardiou, ktorú spôsobuje down regulácia katecholamínových receptorov vedúca k oslabenej odpovedi na podávané katecholamíny. Inadekvátna srdcová frekvencia v zmysle tachykardie vedie k ďalšiemu zhoršovaniu myokardiálnej funkcie, zhoršuje diastolickú funkciu a plnenie srdca s poklesom vývrhového objemu. Spomalenie frekvencie srdca betablokátormi za súčasného podávania vazopresorov môže mať vhodný terapeutický efekt. Autori skúmali súbor septických pacientov vyžadujúcich vazopresorickú podporu na udržanie perfúzneho tlaku. Titračne im bol podávaný betablokátor esmolol – na zníženie srdcovej frekvencie o 20 %. Betablokátor bol bezpečne podávaný 24 hodín u pacientov v septickom šoku so súčasným po-

dávaním noradrenalinu. Esmolol znižoval srdcovú frekvenciu (HR) a v kombinácii s noradrenalinom nedošlo k poklesu tlaku. Predĺži sa obdobie diastolického plnenia a zlepšuje diastolická funkcia. Pokles HR o 30, pri frekvencii viac ako 110, nemá negatívny efekt na hemodynamiku. Udržanie nižšej HR je prevenciou kardiomyopatie a ťažkých arytmií. Pri poklese HR pod 100 však môže už dochádzať k inadekvátnemu cardiac output a nedostatočnej dodávke kyslíka. Autori Morelli, Ertmer v roku 2013 uverejnili štúdiu: 77 pacientov s titračným podávaním esmololu v sepe. Cieľová hodnota srdcovej frekvencie bola 80 – 94. Počas prvých 96 hodín boli podávané tekutiny, krvné deriváty, noradrenalin, tak aby stredný arteriálny tlak bol nad 65. Pri poklese SCV O₂ (saturácie centrálnej venózne krvi kyslíkom) pod 65 % pri Hb nad 80 a pri zvýšenom laktáte – podávaný levosimendan. V skupine s esmololom došlo k zvýšeniu srdcového výdaja a cardiac index, taktiež boli nižšie nároky na tekutinovú terapiu. Hladiny troponínu T boli nižšie v skupine s esmololom. 28-dňová mortalita v skupine s esmololom bola 49,4 % esmolol, v kontrolnej 80,5 % (4). Uvedená štúdia bola následne podrobená kritike a diskusií. Autori Lira a Pinski (15) uvádzajú dva hlavné dôvody, prečo bola štúdia napádaná. Prvým z nich bolo použitie levosimendanu na inotropnú podporu myokardu. Inotropný účinok levosimendanu je nezávislý od β adrenergetickej stimulácie, ale jeho podanie na dosiahnutie adekvátneho cardiac output znemožňuje reálne zhodnotenie eventuálneho nežiaduceho účinku esmololu na hemodynamiku. Ako druhá bola kritizovaná veľmi vysoká 28-dňová mortalita v kontrolnej skupine. Až 80 % mortalitu Morelli so spoluautormi vysvetľovali infekciou multirezistentnými Gram-negatívnymi baktériami. Napriek tomu sa niektorí oponenti prikláňali skôr k teórii o disproporčnom rozdelení pacientov v kontrolných skupinách vzhľadom na závažnosť ochorenia a štúdiu neakceptovali ako výpovednú.

Záver

Organizmus v sepe reaguje komplexnou odpoveďou na úrovni všetkých orgánových systémov. Dochádza k excesívnemu vylučovaniu katecholamínov. Reakcia organizmu je kompenzačná, ale pri jej dlhom trvaní sa prejavujú toxické účinky katecholamínov na organizmus, navyiac, ak sme nútení podávať pacientom katecholamíny na dosiahnutie adekvátneho hemodynamického stavu. U pacientov sa rozvíja kardiomyopatia, ischemia splachnika, katabolizmus, prozápalový a prokoagulačný stav. Je otázkou, akým spôsobom môžeme týmto negatívnym účinkom

zabrániť alebo ich aspoň minimalizovať. Na základe vedeckých prác na zvieracích modeloch a výsledkov niektorých štúdií s pacientmi sa ako sľubná začala javiť modulácia adrenergickej odpovede použitím betablokátorov. Použitie selektívneho β_1 blokátora znižuje srdcovú frekvenciu, znižuje toxické účinky katecholamínov na myokard. Pre bežnú klinickú prax je dôležité stanovisko ku konkomitantnému podávaniu selektívnych β_1 blokátorov a vazopresorov. K dispozícii máme len malé množstvo prác a adekvátnych poznatkov na úrovni EBM, a tak nie je možné odporúčať každému tachykardickému, septickému pacientovi betablokátor. Máme však k dispozícii patofyziologické predpoklady a nádejné výsledky animálnych modelov. Je na nás za aktívneho hemodynamického monitoringu vhodne optimalizovať srdcovú frekvenciu s cieľom upraviť hemodynamický status. Vhodné je zvoliť selektívne a krátkodobo účinkujúce betablokátory, ale nezabúdať na vhodnú tekutinovú terapiu. Použitím selektívnej beta adrenergickej modulácie zasahujeme prevažne na úrovni funkcie srdca, jej vplyv na ostatné orgánové systémy – koagulácia, metabolizmus, imunitná odpoveď, nebol podrobnejšie skúmaný, ale v dôsledku

mediácie cez iné adrenergické receptory je nepravdepodobný. Uvidíme, aké nové vedecké poznatky na poli modulácie adrenergickej odpovede u kriticky chorých pacientov prinesú ďalšie štúdie a akým spôsobom ovplyvnia náš prístup k liečbe kriticky chorých pacientov.

Literatúra

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546–1554.
2. Montmollin E, Aboab J, Mansart A. Bench to bedside review: beta-adrenergic modulation in sepsis. *Critical Care*. 2009;13:230.
3. Suzuki T, Morisaki H, Serita R. Infusion of the beta adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med*. 2005;33:2294–2301.
4. Vincent JL, Yagushi A, Padier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30(5Suppl):S313–317.
5. Tegger-Nilsson AC, Larsson PT, Hjemdahl P. Fibrinogen and plasminogen activator inhibitor 1-levels in hypertension and coronary heart disease. Potential effect of beta-blockade. *Circulation*. 1991;84(6 Suppl):V172–V177.
6. Jo Y, Chang H. Predictors of mortality in patients with stress-induced cardiomyopathy developed during critical care. *Journal of critical care*. 2013;28:618–624.
7. Mann DL, Bristow MR. Mechanism and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2013;111:2837–284.
8. Morelli A, Ertmer C, Westphal M. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patient with septic shock: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(16):1683–91.
9. Berk JL, Hagen JF, Beyer WH, Gerber MJ, Dochat GR. The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade. *Ann. Surg.* 1969;169:74–81.
10. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717–1722.
11. Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery*. 2006;139:686–694.
12. Schmittinger CA, Dunser MW, Haller M, Ulmer H, Luckner G, Torgersen C, Jochberger S, Hasibeder WR. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care*. 2008;12:R99.
13. Mori K, Morisaki H. Beta 1 blockers improves survival of septic rats through preservation gut barrier function. *Intensive Care Med*. 2011;37:1849–1856.
14. Balik M, Rulisek J. Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschrift*. 2012;124:552–556.
15. Lira A, Pinsky MR. Should beta blockers be used in septic shock? *Critical Care*. 2014;18:304.

MUDr. Zuzana Krútková

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
zкусnierikova@centrum.sk
