SPECIÁLNÍ ČLÁNEK

Srdce v septickém šoku a beta blokáda – paradox k zamyšlení?

Matějovič Martin

I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Plzeň
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň, Česká republika

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 6, s. 403–409

SOUHRN

Myokardiální deprese je dobře známou komplikací septického šoku. Rostoucí poznatky poukazují na přímý toxický vliv katecholaminů na srdce a tím na jejich možnou úlohu v patogenezi septické myokardiální dysfunkce. Použití beta blokády v septickém šoku se na první pohled jeví nelogicky, až kontraproduktivně. Přesto může tento paradoxní koncept zaměřený na snížení sympatoadrenergního stresu představovat cestu k ochraně myokardu v průběhu těžké sepse či septického šoku. Limitované výsledky experimentálních a klinických studií naznačují, že uvážlivá kontrola srdeční frekvence dosažená krátkodobě působícím beta-1 selektivním betablokátorem může zlepšovat ekonomii srdeční práce bez nežádoucího ovlivnění systémové hemodynamiky. Začlenění tohoto přístupu do klinické praxe však musí předcházet rigorózní vyhodnocení řádnými randomizovanými kontrolovanými studiemi. Článek stručně shrnuje podstatu konceptu dekatecholaminizace v sepsi a diskutuje o mnohých pro a proti nového paradigmatu.

KLÍČOVÁ SLOVA

septický šok – beta blokáda – esmolol – hemodynamika – srdeční selhání

ABSTRACT

The heart in septic shock and beta-blockade. Reconsidering the paradox?

Myocardial depression is a well-recognized consequence of septic shock. A growing body of evidence suggests that excessive catecholamine levels exert toxic effects on the heart, thereby contributing to the development of septic myocardial dysfunction. Although seemingly counter-intuitive, beta-blockade aimed at the attenuation of the sympatho-adrenergic stress may represent a plausible concept in protecting the heart during septic shock. Limited experimental and clinical evidence indicates that careful control of heart rate using short-acting beta-1 selective blockers might economize cardiac work without exerting adverse systemic haemodynamic effects in septic subjects. Rigorous testing of this concept in randomized clinical trials is needed before it can be implemented in clinical practice. This article briefly introduces the concept of de-catecholaminisation and discusses the pros and cons of this emerging paradigm.

KEYWORDS

septic shock – beta-blockade – esmolol – hemodynamics – heart failure

Sepse významně ovlivňuje kardiovaskulární systém. V periferní cirkulaci vede k vazodilataci, zvyšuje cévní permeabilitu a způsobuje závažné poruchy mikrovaskulární perfuze. Pokud je u septického pacienta korigována hypovolémie, je snížená systémová cévní rezistence (septická vazoplegie) kompenzována vzestupem srdečního výdeje a vyvíjí se typický hemodynamický fenotyp sepse – hyperdynamická cirkulace. Její přítomnost však není synonymem „normální“ srdeční funkce. Naopak, až 60 % pacientů v septickém šoku má v různé míře vyjádřenou myokardiální depresi, označovanou v literatuře pojmem septická kardiomyopatie. Jejím charakteristickým rysem je zejména biventrikulární pokles ejekční frakce a zvýšení end-diastolického objemu [1, 2].

Poškození myokardu v sepsi a rozvoj srdeční dysfunkce jsou spojeny s 2–4násobným vzestupem mortality septických pacientů. Je proto zřejmé, že se stále hledají léčebné přístupy s kardioprotektivním účinkem.

Mezi dva hlavní mechanismy septické kardiomyopatie patří deregulovaná zánětová odpověď a aktivace sympatoadrenergního systému [1, 2]. Autonomní bouři často umocňuje podávání exogenních katecholaminů, nezbytných ke korekci septické hypotenze. Adrenergní stres, nezbytný k udržení funkce životně důležitých orgánů v úvodních hodinách inzultu, má však z dlouhodobého hlediska svůj kardiotoxický potenciál. Zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem, vede k tachykardii, abnormální diastolické funkci, arytmiím, zánětu, apoptóze a omráčení myokardu. Z uvedených dějů je zřejmá nejen patogenetická podobnost mezi septickou a tzv. stresem (Takotsubo kardiomyopatie) či případně tachykardií vyvolanou kardiomyopatií, ale i možné léčebné konsekvence cílené na omezení adrenergní stimulace. Není bez zajímavosti, že sepse byla jedinou proměnou spojenou s rozvojem stresové kardiomyopatie (posuzováno podle přítomnosti levokomorového apical ballooning) u 26 z 92 pacientů (28 %) přijatých na jednotku intenzivní péče z primárně nekardiálních příčin [3]. Jedním z logických nástrojů „dekatecholaminizace“ kriticky nemocných pacientů v sepsi by mohlo být podávání betablokátorů. Tato patofyziologická logika ovšem naráží na závažné limity. Tím zásadním je obava ze zhoršení hemodynamické nestability, respektive riziko prohloubení šokového stavu a kardiodeprese. Za této situace, vedoucí k další eskalaci vazopresorické a/nebo inotropní podpory, by beta blokáda byla bezesporu kontraproduktivní.

Přínos beta blokády v sepsi byl dosud testován v ojedinělých experimentálních modelech a klinická data jsou omezena pouze na tři nekontrolované, případové a jednu randomizovanou nezaslepenou studii. V preklinických studiích β-1 selektivní betablokátory efektivně snižují srdeční frekvenci bez negativního ovlivnění tepového objemu, zmírňují zánětovou odpověď a některé dokumentují příznivý vliv na přežití, zejména pokud je léčba zahájena ještě před septickým inzultem [5–8]. Esmolol v in vivo podmínkách brání downregulaci adrenergních receptorů a zlepšuje srdeční funkci ex vivo [6]. Naopak použití neselektivního betablokátoru propranololu je spojeno s vyšší mortalitou septických zvířat [9]. Souhrnně tyto experimentální studie naznačují, že ovlivnění nadměrné adrenergní odpovědi může být v sepsi protektivní a že současná inhibice β-2 receptorů není žádoucí. Rozdílný vliv na mortalitu v závislosti na načasování intervence (pre-treatment vs. post-treatment) vyžaduje další vyhodnocení. Na tomto místě je nutné zmínit, že žádná z preklinických studií nebyla provedena na klinicky relevantním velkém zvířecím modelu, který by věrně odrážel hemodynamický, metabolický a zánětový fenotyp humánní sepse. Výsledky je proto nezbytné vnímat pouze jako hypotézu generující.

Klinické zkušenosti s používáním beta blokády u septických pacientů jsou dosud literárně omezené na několik desítek pacientů. Gore a Wolfe zkoumali hemodynamické a metabolické účinky esmololu u šesti stabilních, normotenzních pacientů v sepsi bez významné multiorgánové dysfunkce [10]. Esmolol byl titrován s cílem 20% redukce srdeční frekvence a dávka nezbytná k dosažení stanoveného cíle se pohybovala mezi 6–22 mg/min. Pokles srdeční frekvence (114 vs. 91/min) byl u této skupiny pacientů provázen snížením srdečního indexu (4,9 vs. 3,9 l/min/m^2), bez ovlivnění tepového objemu. Snížení srdečního výdeje neovlivnilo nepříznivě regionální krevní průtok játry ani celotělovou spotřebu kyslíku. Schmittinger et al. retrospektivně hodnotili účinky enterálně podávaného metoprololu v kombibaci s inhibitory fosfodiesterázy, noradrenalinem a vazopresinem u 40 pacientů v septickém šoku se současnou myokardiální depresí (vstupní srdeční index 1,9 l/min/m^2 + pozitivita troponinu) [11]. Léčba metoprololem byla zahájena v průběhu prvních 48 hodin, vždy až po dosažení stabilizace kardiovaskulárních funkcí. Cílem jeho podávání (25–50 mg retardované formy) bylo dosažení srdeční frekvence 60–95/min (průměrná výchozí frekvence byla 101/min). Tento cíl byl dosažen u 39 ze 40 nemocných. V průběhu sledovaných 96 hodin byl pokles srdeční frekvence provázen vzestupem tepového objemu, bez ovlivnění srdečního indexu. Klesala potřeba noradrenalinu, vazopresinu i milrinonu. Odpověď na metoprolol však nebyla homogenní. Navýšení dávky noradrenalinu pro pokles krevního tlaku vyžadovalo 22 % pacientů a u 15 % pacientů byl navýšen milrinon pro pokles srdečního výdeje. Retrospektivní charakter studie neumožňuje činit žádné kauzální souvislosti mezi podáváním metoprololu a pozorovanými změnami hemodynamiky a kardiovaskulární podpory. Nelze rovněž posoudit, zda dosažená normalizace srdeční frekvence byla pro nemocné skutečným přínosem. Redukce srdeční frekvence a současný vzestup tepového objemu jsou jediným a pouze nepřímým indikátorem pravděpodobné „ekonomizace“ srdeční práce.

Z českých autorů popsal hemodynamické důsledky na první pohled paradoxní kombinace vazopresoru a beta blokátoru u pacientů v septickém

šoku Balík et al. [4]. V případové, nerandomizované studii bylo studováno 10 ventilovaných pacientů, u kterých přetrvávala i po korekci srdečního preloadu tekutinovou resuscitací a stabilizaci perfuzního tlaku noradrenalinem (střední arteriální tlak > 80 mm Hg) významná sinusová tachykardie (autory definováno jako srdeční frekvence > 120/min, v jednom případě šlo o supraventrikulární tachykardii). Do studie byli zařazeni pouze nemocní bez anamnézy ischemické choroby srdeční, významné srdeční dysfunkce (ejekční frakce levé komory srdeční, EFLK, ≤ 35 %) a závažné chlopenní vady. Vylučujícím kritériem byla vyšší oběhová podpora, definovaná nutností podávání noradrenalinu v dávce > 0,5 μg/kg/min. Ke korekci tachykardie byl použit relativně ultrakrátce působící β-1 selektivní betablokátor esmolol. Cílem bylo snížení srdeční frekvence o 20 % po dobu 24 hodin. Před zahájením titrace esmololu a dále 2, 6, 12 a 24 hodin v průběhu jeho podávání byla zaznamenávána hemodynamická data z arteriálního a plicnicového katétru a echokardiograficky byla vyšetřena funkce levé (EFLK) a pravé komory (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE). Obdobně byla data analyzována 6 hodin po ukončení infuze esmololu k posouzení případného rebound fenoménu. Studovanou populaci dobře charakterizují vstupní hemodynamická data (uvedeny jsou průměrné hodnoty): srdeční frekvence 142/min, střední arteriální tlak 91 mm Hg, srdeční index 4,9 l/min/m^2, EFLK 63 %, arteriální laktát 1,7 mmol/l, dávka noradrenalinu0,13 μg/kg/min. K dosažení cílové redukce srdeční frekvence (112/min po 24 h studie) bylo pacientům podáno 200–502 μg/kg esmololu jako úvodní bolus a dávka kontinuálně podávaného esmololu v průběhu dalších 24 hodin mírně postupně narůstala ze 46 ± 14 a μg/kg/min ve 2. hodině studie na 59 ± 14 μg/kg/min ve 24. hodině studie. Jedinou statisticky významnou změnou bylo snížení srdeční frekvence o cca 30/min ($p < 0,001$). Jinými slovy, použití esmololu nevedlo k navýšení potřeby noradrenalinu, snížení srdečního výdeje či echokadiografickým známkám snížení funkce obou komor. Trend k vyšším hodnotám tepového objemu (67 vs. 73 ml) je vysvětlením jen mírné redukce srdečního výdeje (4,9 vs. 4,4 l/min/m^2) přes současný pokles srdeční frekvence. Zaznamenaný pokles saturace hemoglobinu ve smíšené žilní krvi o 10 % (70 vs. 60 %) a 17% vzestup celotělové spotřeby kyslíku (326 vs. 394 ml/min) je klinicky pozoruhodný, ačkoliv čistě statisticky na malém souboru nevýznamný. Autoři studie uzavírají, že u pacientů v septickém šoku s vysokým srdečním výdejem použití snadno titrovatelného esmololu podávaného s cílem kontroly excesivní tachykardie se jeví jako bezpečné a potencionálně kardioprotektivní.

Výsledky studie Balíka et al. a jejich interpretaci je nutné zasadit do kontextu dostupných znalostí v dané problematice. Z výše citovaných klinických studií jedna zkoumala krátkodobé (3hodinové) hemodynamické a metabolické účinky esmololu u jinak zcela hemodynamicky stabilních septických pacientů [10], druhá posuzovala vliv beta blokády v ryze experimentálním léčebném schématu, navíc u nemocných bez nápadné tachykardie [11]. Naopak, Balík et al. studovali vliv esmololu u kohorty pacientů, kteří mohou teoreticky více profitovat ze zásahu do sympatovagální rovnováhy, tj. pacienti s nápadnou tachykardií a současně dobrou kardiální rezervou předurčující toleranci β-1 antagonizace i navzdory konkomitantní korekci nízké systémové cévní rezistence vazopresory [4]. Studie nicméně testovala esmolol u skupiny pacientů bez zjevných známek septické kardiomyopatie a v relativně mírném septickém šoku (malá oběhová podpora, normální parametry globální tkáňové perfuze). Lze proto pouze spekulovat, zda by stejnou toleranci bylo možné demonstrovat u těžších forem septického šoku se současnou myokardiální depresí.

Dosavadní preklinické a klinické práce a jejich kritické analýzy [12, 13, 14] jsou nicméně solidním východiskem pro rigorózní vyhodnocení úlohy betablokátorů u kriticky nemocných pacientů s větší tíží septického šoku v řádné randomizované, kontrolované studii. O to se zcela recentně pokusili italští kolegové Morelli et al. [15]. V randomizované, monocentrické, z pochopitelných důvodů nezaslepené studii autoři testovali schopnost esmololu snížit srdeční frekvenci pod arbitrárně predefinovaný cíl 95 tepů/minutu u pacientů v těžkém septickém šoku. Bylo randomizováno 154 nemocných, 77 bylo kromě standardní léčby léčeno kontinuálním esmololem. Léčba byla zahájena po 24 hodinách od dosažení hemodynamické stabilizace (definováno dosažením predefinovaných plnících tlaků, saturace smíšené žilní krve a středního arteriálního tlaku). Medián kontinuálně podávaného esmololu byl 100 mg/h (IQR 50–300 mg/h). Ve skupině léčené esmololem byl medián snížení srdeční frekvence -28 tepů/min, v kontrolní skupině -6 tepů/min. Průměrná potřeba noradrenalinu v době zahájení studie byla 0,38 μg/kg/min v léčené a 0,40 μg/kg/min. v kontrolní skupině. Primární cíl studie byl naplněn – podávání beta blokády umožnilo snížení srdeční frekvence na cílové hodnoty po dobu pobytu pacientů na JIP. Snížení frekvence esmololem bylo navíc spojeno se zlepšením tepového objemu, zvýšením systémové cévní rezistence, poklesem potřeby noradrenalinu, nižší hladinou arteriálního laktátu a menším množstvím podaných tekutin ve srovnání s kontrolní skupinou. Největším překvapením byla nápadná redukce

28denní mortality (49 % vs. 81 %, p < 0,001). Měsíc před zveřejněním výsledků této studie autoři uveřejnili analýzu podskupiny nemocných (observační studie bez kontrolní skupiny) se zaměřením na mikrovaskulární dopady beta blokády (sublinguální videomikroskopie) a demonstrovali její příznivý vliv na mikrovaskulární perfuzi jazyka [16]. Teoreticky lze připustit, že právě pacienti vyžadující vysoké dávky katecholaminů při současně nekompromitovaném srdečním výdeji (srdeční index ve studii Morelli et al. 4 l/min/m² před zahájením esmololu) by mohli mít největší prospěch z hemodynamických i nehemodynamických účinků beta blokády. Bylo by však mylným závěrem, kdybychom výsledky italské studie interpretovali jako definitivní návod ke klinické praxi. Slibné závěry musí být nutně interpretovány v kontextu jejích limitací. Zarážející je nejen mimořádně vysoká mortalita v kontrolní skupině (téměř 90% JIP mortalita, 81% 28denní), ale i dosažená absolutní redukce úmrtnosti. Takový rozměr účinku je obvykle příliš dobrý, než aby byl skutečný [17]. 60 % léčených pacientů bylo klasifikováno autory jako refrakterní hypotenze, 50 % nemocných v tomto terénu dostávalo levosimendan. Podávání podobného koktailu potentních, protichůdně působících a z hlediska tolerance vysoce rizikových léků je u podobné populace pacientů v našich podmínkách obtížně představitelné.

Přesto, že se jedná o oblast medicíny, kde zatím stále není možné uplatnit princip medicíny založené na definitivních důkazech a kde existuje více otázek než odpovědí, jsme (nejen) u kriticky nemocných často konfrontováni se situacemi, kdy jsme nuceni rozhodnutí učinit. Níže uvedený postoj je osobním postojem autora, vycházející z dostupných literárních informací a osobních zkušeností a nemusí tudíž být v souladu s jinými autoritami. I když účinky betablokátorů ovlivňují řadu fyziologických procesů (kardiovaskulární homeostáza, sympaticko-parasympatická rovnováha, katabolismus, zánětová odpověď a imunitní funkce) [13,14], je jejich dominantní klinickou indikací v intenzivní péči kontrola srdeční frekvence jako prostředek ke snížení metabolických nároků myokardu a tím i k jeho ochraně. I přes určitou fyziologickou logiku je poněkud paradoxní, jak málo pozornosti bylo dosud vztahu srdeční frekvence k morbiditě/mortalitě kriticky nemocných věnováno. Dosud pouze jediná studie poukázala na asociaci mezi déletrvající tachykardií (> 95/min) a vyšší incidencí závažných kardiovaskulárních příhod u rizikové subpopulace kriticky nemocných [18]. Na druhou stranu není jasné, zda je sinusová tachykardie pouhým biomarkerem (signálem) závažnosti akutního onemocnění či skutečným mechanismem kauzálně zapojeným v patogenezi kritického stavu. Řečeno jinak, tato asociace nás neopravňuje k závěru, že samotné snížení srdeční frekvence zlepší prognózu pacientů v intenzivní péči. To je i důvodem, proč zatím nelze zaměňovat komplexní účinky betablokátorů s léky izolovaně zasahujícími pouze na úrovni srdeční frekvence (např. ivabradin). Navíc studie POISE [19] a COMMIT [20] nás poučily, že kontrola nadměrné sympatické aktivity a ji doprovázející tachykardie sice může být prospěšná pro srdce, ale za stavů nestabilní hemodynamiky může mít blokáda obranných mechanismů fatální důsledky. Z toho plyne jednoznačná nutnost pečlivé a individuální rozvahy všech „pro“ a „proti“, které podávání betablokátorů v akutních stavech obnáší. V případě vysoké srdeční frekvence by první otázkou, předcházející jakoukoliv intervenci, mělo být:

1. co je její příčinou („jen“ sepse?, arytmie?, febrilie?, stres?, bolest?, ischémie? hypovolémie? léky?);
2. jaké budou důsledky případné korekce (pokles srdečního výdeje, hypotenze, plicní kongesce).

Je rovněž důležité určit, zda je či není vyšší srdeční frekvence jediným možným mechanismem, kterým srdce (typicky s postiženou systolickou funkcí) může pokrýt nároky periferních tkání na dodávku kyslíku. O použití beta blokády u dospělých septických pacientů lze tedy uvažovat nejdříve po dokončení úvodní hemodynamické resuscitace, dosažení hemodymické stabilizace (ve studii Balíka et al. byla léčba zahájena až cca po 48 hodinách úvodní léčby, ve studii Morelliho 24 hodin od dosažení definice hemodynamické stability) a kontrole ostatních výše uvedených spouštěcích mechanismů tachykardie. Pokud za těchto okolností přetrvává významná sinusová tachykardie (> 130/min), echokardiografický nález nesvědčí pro významnou srdeční dysfunkci (EFLK < 35 %) a nejedná se o hypodynamický fenotyp septického šoku, lze za pečlivého hemodynamického monitorování ke korekci tachykardie snadno titrovatelným intravenózním betablokátorem přistoupit. Cílem by měla být taková redukce srdeční frekvence, která nezpůsobí nepoměr mezi dodávkou a potřebou kyslíku. Úplná normalizace fyziologických cílů v akutním stavu může být velmi riziková a i zde může platit „méně je více“ (méně ve smyslu tolerance vyšší frekvence), přesto že optimální cílová frekvence je veličinou neznámou. Podobným způsobem lze efektivně přistoupit i ke korekci nepřiměřené srdeční frekvence u pacientů s fibrilací síní, pokud není důvod k opatřením směřujícím k obnovení sinusového rytmu. Jinou významnou indikací k beta blokádě jsou stavy spojené s dynamickou obstrukcí výtokového traktu levé komory. Setkali jsme se opakovaně s touto formou obstruk-

Inzerce A131015771 ▶

urgentní stavy

Esmocard
esmololi hydrochloridum

emergency

Esmocard je vysoce kardioselektivní β-blokátor[1,2]

Umožňuje velmi dobrou a cílenou kontrolu:

- srdečního tepu
- srdečního rytmu
- krevního tlaku

IV podání v kombinaci s ultrakrátkým biologickým poločasem je zárukou:

- účinné léčby[1,2,3]
- rychlého získání kontroly v kritických stavech[1,2]

Literatura: 1) Wiest D., Esmolol a Review of its Therapeutic Efficacy and Pharmacokinetic Characteristics, Clin. Pharmacokinet. 28(3):190-202, 1995. **2)** Moss A.N. et al, Safety of Esmolol in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Trombolytic Therapy who Had Relative Contraindications to Beta-Blocker Therapy, the Annals of Pharmacotherapy, 28:701-703, 1994. **3)** Souhrn údajů o přípravku.

Zkrácená informace o přípravku: Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok, Esmocard 2500 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Složení:** esmololi hydrochloridum. Esmocard je parenterálně podávaný kardioselektivní beta-inhibitor. **Terapeutické indikace:** léčba supraventrikulární tachykardie, rychlá kontrola komorové frekvence u pacientů s fibrilací nebo flutterem síní perioperačně, postoperačně nebo za jiných situací, tachykardie a hypertenze vzniklé v perioperační fázi a nekompenzované sinusové tachykardie, pokud rychlá srdeční frekvence vyžaduje specifickou intervenci. **Dávkování a způsob podání:** SUPRAVENTRIKULÁRNÍ TACHYARYTMIE- Dávka esmololu je třeba titrovat individuálně. Nejprve je zapotřebí zahajovací dávka, po níž následuje udržovací dávka. Účinná dávka esmololu se pohybuje v rozmezí od 50 do 200 mcg/kg/min, lze použít i dávku 300 mcg/kg/min. Počáteční dávka: 500 mcg/kg/min po dobu 1 minuty, pak 50 mcg/kg/min po dobu 4 minuty. Odpověď: Udržujte infuzi na 50 mcg/kg/min. Nedostatečná odpověď do 5 minut: Opakujte dávku 500 mcg/kg/min po dobu 1 minuty. Zvyšte udržovací dávku na 100 mcg/kg/min po 4 minuty. Odpověď: Udržujte infuzi na 100 mcg/kg/min. Nedostatečná odpověď do 5 minut: Opakujte dávku 500 mcg/kg/min po dobu 1 minuty. Zvyšte udržovací dávku na 150 mcg/kg/min po 4 minuty. Odpověď: Udržujte infuzi na 150 mcg/kg/min. Nedostatečná odpověď: Opakujte dávku 500 mcg/kg/min po dobu 1 minuty. Zvyšte udržovací dávku na 200 mcg/kg/min a tuto dávku udržujte. Jakmile se přiblíží požadovaná srdeční frekvence nebo bezpečnostní cílový bod, vynechejte počáteční dávku a snižte přírůstek v dávkování udržovací infuze z 50 mcg/kg/min na 25 mcg/kg/min nebo méně. Je-li to nutné, lze interval mezi titračními kroky zvýšit z 5 na 10 minut. V případě nežádoucích účinků lze dávku esmololu snížit nebo podávání ukončit. Farmakologické nežádoucí reakce by měly odeznít během 30 minut. PERIOPERAČNÍ TACHYKARDIE A HYPERTENZE – a) Pokud je potřebná přímá kontrola v průběhu narkózy, podává se jednorázová injekce 80 mg během 15-30 s a poté následuje infuze 150 mcg/kg/min. Upravte titrační rychlost infuze dle potřeby až do dávky 300 mcg/kg/min. b) Po probuzení z anestezie se aplikuje 500 mcg/kg/min po dobu 4 min. a poté v dávce 300 mcg/kg/min. c) V pooperačním období aplikujte dávku 500 mcg/kg/min během 1 minuty, která zajistí rychlý nástup účinku. Použijte titrační kroky 50, 100, 150, 200, 250 a 300 mcg/kg/min podávaných během 4 min. a při dosažení požadovaného léčebného účinku titraci ukončete. Jakmile se přiblíží požadovaný terapeutický účinek nebo bezpečnostní cílový bod (např. snížený krevní tlak), vynechejte startovací dávku a snižte přírůstek v dávkování na 12,5-25 mcg/kg/min. V případě potřeby rovněž zvyšte interval mezi titračními kroky z 5 na 10 minut. Podávání přípravku Esmocard je třeba ukončit, pokud se srdeční frekvence nebo krevní tlak dostane na bezpečnostní mez nebo ji překročí, a jakmile se vrátí na přijatelnou úroveň, je třeba podávání roztoku zahájit bez startovací infuze a v nižší dávce. **Kontraindikace:** závažná bradykardie (méně než 50 úderů za minutu), „Sick sinus" syndrom, závažné poruchy vodivosti AV uzlů (bez pacemakeru), AV blok druhého nebo třetího stupně, kardiogenní šok, závažná hypotenze, neléčené selhání srdce, neléčený feochromocytom, přecitlivělost na esmolol hydrochlorid nebo kteroukoli pomocnou látku, plicní hypertenze, akutní astmatický záchvat, metabolická acidóza. **Nežádoucí účinky:** hypotenze, pocení, závratě, poruchy pozornosti, spavost, zmatenost, bolesti hlavy, únava, deprese, úzkost, nevolnost, zvracení, anorexie, reakce v místě vpichu (zarudnutí a zduření). **Významné interakce:** Kombinace s gangliovými blokátory může zvýšit hypotenzivní působení. Opatrně u současného podávání antagonistů kalcia, jako je verapamil a diltiazem, kteří mají negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Tato kombinace by neměla být podávána pacientům s poruchou vedení vzruchu. Zvýšené riziko hypotenze, zvýšený účinek na dobu AV převodu může nastat při podání derivátů dihydropyridimu, antiarytmik I. třídy, amiodaronu,digoxinu, morfinu, succinylcholinu, inzulinu a perorálních antidiabetik, NSAID, floktafeninu, anestetik, amilsulpridu, tricyklických antidepresiv, barbiturátů, fenotiazinů, reserpinu a suxametonia chloridu. **Zvláštní upozornění:** Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok v 10 ml injekční lahvičce je čirý roztok k přímému intravenóznímu podání. Esmocard 2500 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je třeba naředit a použít ihned po otevření. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Otevřený přípravek je fyzikálně a chemicky stabilní po 24 hodin při teplotě 2-8 °C. **Doba použitelnosti:** Esmocard 100 mg/10ml: 2 roky, Esmocard 2500 mg/10 ml: 18 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Orpha – Devel Handels und Vertriebs GmbH, Purkersdorf, Rakousko. **Registrační číslo:** 77/067/07-C, 77/068/07-C. **Datum poslední revize:** Esmocard 100 mg/10 ml: 6.7.2011, Esmocard 2500 mg/10 ml: 8.12.2010. Esmocard je vázán na lékařský předpis a hrazen ze zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou preskripční informací. Speciální pozornost věnujte detailnímu dávkování a zvláštním upozorněním.

AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Pod Děvínem 28, 150 00 Praha 5, Česká republika, Tel.: +420 251 512 947, Fax: +420 251 512 946, www.aoporphan.cz, e-mail: info@aoporphan.cz

ESM05-11CZ

ce u septických pacientů s výraznou hyperkontraktilitou myokardu. Precipitujícím faktorem je často nekorigovaná hypovolémie či současně přítomná hypertrofie myokardu. Na tyto stavy je nutné myslet u pacientů prezentujících se často závažnou hypotenzí a nově vzniklým systolickým šelestem. Stav je typicky refrakterní k vazopresorické léčbě, která spirálu hemodynamické nestability naopak akceleruje. Echokardiografické vyšetření je nezbytným nástrojem k diagnóze i k monitorování důsledků léčebných opatření. Dynamická obstrukce v tomto terénu obvykle dobře odpovídá na tekutinovou resuscitaci, opatrnou up-titraci esmololu (lze titrovat i bez úvodního bolusu) a omezení katecholaminové nálože (někdy s nutností využití terlipresinu či vazopresinu při jeho dostupnosti). Kontrola nadměrné srdeční frekvence může být rovněž účelná u kriticky nemocných pacientů s mitrální stenózou či u pacientů s projevy srdeční ischémie. Samostatnou kapitolou jsou pacienti, kteří do kritického stavu vstupují s pre-existující srdeční dysfunkcí a nemocní, kteří užívají betablokátory chronicky. Teoreticky je to skupina, která by z pokračování, respektive časného znovu nasazení beta blokády po zvládnutí hemodynamické nestability mohla profitovat nejvíce. Signál k těmto úvahám dávají recentní retrospektivní analýzy kriticky nemocných pacientů, u kterých byla předchozí léčba betablokátory spojena s lepším krátkodobým přežíváním ve srovnání s pacienty bez této chronické léčby [21, 22]. Prospektivní randomizované studie jsou však nezbytné k odpovědnému formulování klinického postupu u těchto nemocných.

Závěrem lze konstatovat, že snížení endogenní i exogenní adrenergní stimulace u kriticky nemocných v sepsi je nadějným paradigmatem, který vyžaduje bližší poznání [23]. Zatím je však příliš předčasné měnit stávající praxi u všech septických pacientů. Povzbuzující až překvapivé výsledky recentních studií nutně vyžadují konfirmaci a zodpovězení řady klíčových otázek – která skupina septických nemocných bude mít z beta blokády jasný prospěch, která naopak, kdy je optimální načasování intervence a jaké jsou její konkrétní cíle. Do té doby je nutné mít při klinické rozvaze na paměti, že nikdy neléčíme samotnou tachykardii, ale pacienta [24].

LITERATURA

1. **Rudiger, A., Singer, M.** The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2013, 11, 2, p. 187–195.

2. **Chvojka, J., Matějovič, M.** Srdce u nemocných v sepsi – septická kardiomyopatie. *Postgrad. Med.*, 2012, 10, p. 12–18.

3. **Park, J. H., Kang, S. J., Song, J. K., Kim, H. K., Lim, C. M., Kang, D. H., Koh, Y.** Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest*, 2005, 128, 1, p. 296–302.

4. **Balik, M., Rulisek, J., Leden, P., Zakharchenko, M., Otahal, M., Bartakova, H., Korinek, J.** Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr.*, 2012, 124, 15–16, p. 552–556.

5. **Suzuki, T., Morisaki, H., Serita, R., Yamamoto, M., Kotake, Y., Ishizaka, A., Takeda, J.** Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 10, p. 2294–2301.

6. **Hagiwara, S., Iwasaka, H., Maeda, H., Noguchi, T.** Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock*, 2009, 31, 5, p. 515–520.

7. **Ackland, G. L., Yao, S. T., Rudiger, A., Dyson, A., Stidwill, R., Poputnikov, D., Singer, M., Gourine, A. V.** Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit. Care Med.,* 2010 38, 2, p. 388–394.

8. **Aboab, J., Sebille, V., Jourdain, M., Mangalaboyi, J., Gharbi, M., Mansart, A., Annane, D.** Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med*., 2011 37, 8, p. 1344–1351.

9. **Schmitz, D., Wilsenack, K., Lendemanns, S., Schedlowski, M., Oberbeck, R.** Beta-Adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation*, 2007, 72, 2, p. 286–294.

10. **Gore, D. C., Wolfe, R. R.** Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery*, 2006, 139, 5, p. 686–694.

11. **Schmittinger, C. A., Dünser, M. W., Haller, M., Ulmer, H., Luckner, G., Torgersen, C., Jochberger, S., Hasibeder, W. R.** Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit. Care*, 2008, 12, 4, p. R99.

12. **Novotny, N. M., Lahm, T., Markel, T. A., Crisostomo, P. R., Wang, M., Wang, Y., Ray, R., Tan, J., Al-Azzawi, D., Meldrum, D. R.** Beta-blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock,* 2009, *31*, p. 113–119.

13. **Rudiger, A.** Beta-block the septic heart. *Crit. Care Med.,* 2010, *38*, p. S608–S612.

14. **de Montmollin, E., Aboab, J., Mansart, A., Annane, D.** Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit. Care,* 2009, *13*, p. 230.

15. **Morelli, A., Ertmer, C., Westphal, M., Rehberg, S., Kampmeier, T., Ligges, S., Orecchioni, A., D'Egidio, A., D'Ippoliti, F., Raffone, C., Venditti, M., Guarracino, F., Girardis, M., Tritapepe, L., Pietropaoli, P., Mebazaa, A., Singer, M.** Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA,* 2013, Oct 9. doi: 10.1001/jama.2013.278477.

16. **Morelli, A., Donati, A., Ertmer, C., Rehberg, S., Kampmeier, T., Orecchioni, A., D'Egidio, A., Cecchini, V., Landoni, G., Pietropaoli, P., Westphal, M., Venditti, M., Mebazaa, A., Singer, M.** Microvascular effects of heart rate control with esmolol in

patients with septic shock: a pilot study. *Crit. Care Med.,* 2013, 41, 9, p. 2162–218.

17. **Chertow, G. M., Palevsky, P. M., Greene, T.** Studying the prevention of acute kidney injury: lessons from an 18th-century mathematician. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.,* 2006, 1, 5, p. 1124–1127.

18. **Sander, O., Welters, I. D., Foëx, P., Sear, J. W.** Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. *Crit. Care Med.,* 2005, 33, 1, p. 81–88.

19. **POISE Study Group, Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., Guyatt, G., Leslie, K., Villar, J. C., Xavier, D., Chrolavicius, S., Greenspan, L., Pogue, J., Pais, P., Liu, L., Xu, S., Málaga, G., Avezum, A., Chan, M., Montori, V. M., Jacka, M., Choi, P.** Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 371, 9627, p. 1839–1847.

20. **Chen, Z. M., Pan, H. C., Chen, Y. P., Peto, R., Collins, R., Jiang, L. X., Xie, J. X., Liu, L. S.;** COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2005, 5, 366, 9497, p. 1622–1632.

21. **Macchia, A., Romero, M., Comignani, P. D., Mariani, J., D'Ettorre, A., Prini, N., Santopinto, M., Tognoni, G.** Previous prescription of β-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit. Care Med.,* 2012, 40, 10, p. 2768–2772.

22. **Christensen, S., Johansen, M. B., Tønnesen, E., Larsson, A., Pedersen, L., Lemeshow, S., Sørensen, H. T.** Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit. Care*, 2011, 15, 2, p. R87.

23. **Cvachovec, K.** *Beta-blockers in flow of time – view of an anaesthesiologist and intensivist. Cas. Lek. Cesk.,* 2010, 149, 6, p. 288–290.

24. **Magder, S. A.** The ups and downs of heart rate. *Crit. Care Med.*, 2012, 40, 1, p. 239–245.

Poděkování: Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika, UK v Praze, LF v Plzni, FN Plzeň
Alej svobody 80
30406 Plzeň
e-mail: matejovic@fnplzen.cz