

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Úloha krátkodobých betablokátorů v anestezii a intenzivní péči

Rulíšek Jan, Balík Martin, Leden Pavel, Zakharchenko Mikhailo

Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

*Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 3, s. 203–211***SOUHRN**

Látky blokující beta-1-adrenergní receptory jsou široce užívané u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, u pacientů se srdečním selháním. Anesteziolog se s nimi setkává v medikaci pacientů podstupujících chirurgický výkon v anestezii. U vysoce rizikových pacientů byl prokázán příznivý vliv na dlouhodobou perioperační mortalitu. Esmolol, jako zástupce ultrakrátkce působících betablokátorů, lze, podle dosud dostupných dat, bezpečně použít pro ochranu myokardu u pacientů se septickou tachykardií i přes nutnost aplikace katecholaminové podpory. V perioperačním období lze esmolol užít pro krátkodobé účelné omezení hemodynamiky, např. u pacientů s feochromocytomem. U kardiokirurgických pacientů vedlo jejich podání k lepší postreperfuzní adaptaci myokardu. Článek přehledně hodnotí jednotlivé indikace s důrazem na aplikaci esmololu u septických pacientů, již dříve publikovaných autory.

KLÍČOVÁ SLOVA**esmolol – septická tachykardie – septický šok – betablokátor****ABSTRACT****Rulíšek J., Balík M., Leden P., Zakharchenko M.: The role of ultrashort-acting beta-blockers in anaesthesia and intensive care**

Beta-1-adrenergic blocking agents are widely used in patients with ischaemic heart disease and patients with heart failure. Anaesthesiologists are in daily contact with these drugs as they are part of medication in anaesthetised patients undergoing surgical procedures. Long-term mortality benefit effect of these drugs has been proven. Esmolol as a representative of ultrashort-acting beta-blockers can be safely used to control septic tachycardia and promote myocardial protection in this situation. According to published data it can be used even if a patient has concomitant catecholamine infusion. In the peri-operative period, esmolol is indicated for short time haemodynamic suppression, for example in patients undergoing pheochromocytoma resection. In cardiac surgical patients, peri-operative infusion of esmolol led to better post-reperfusion myocardial adaptation. This article reviews the indications for esmolol with special attention to its use in septic patients.

KEYWORDS**Esmolol – septic tachycardia – septic shock – beta-1-blocking agent**

ÚVOD

Látky blokující beta-1-adrenergní receptor jsou široce užívány v každodenní léčbě pacientů s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním, metabolickým syndromem. Jsou užívány k terapii a prevenci srdečních arytmí jako třída II antiarytmik. Pro pacienty s ICHS představuje užívání betablokátorů významné snížení mortality o 20–25 %, snížení incidence reinfarktu [1]. V léčbě městnavého srdečního selhání jsou aplikovány většinou v kombinaci s ACEi nebo sartany, ve studiích CAPRICORN (carvedilol) [2], MERIT-HF (metoprolol) [3] a dalších, prokázaly snížení symptomů srdečního selhání a zlepšené přežívání pacientů. Podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti jsou indikovány u pacientů po prodělaném infarktu myokardu ve třídě IA a u pacientů s ICHS bez prodělaného infarktu myokardu ve třídě IB. Perioperační použití betablokátorů (atenololu) snižuje dlouhodobou mortalitu u pacientů s ICHS nebo vysokým rizikem jejího výskytu [4], jejich paušální perioperační užití u všech pacientů podstupujících operační výkon však tento dopad neprokázalo. Účinek byl také zkoumán v situacích, které přímo nesouvisí s jejich působením na myokard. Příkladem takové indikace je modulace obranných mechanismů organismu u septického stavu nebo v kritickém stavu těžkých popálenin [5], kde brání rozvoji hyperkatabolického stavu, kontrolou srdeční frekvence a aktivity metabolismu kosterních svalů. Zkoumaným prostředkem v této indikaci byl propranolol. V posledních letech se zkoumá oprávněnost podání beta-1-adrenergních blokátorů u septických pacientů, kde by mohly hrát svou roli v ochraně myokardu, a bránit tak rozvoji jak systolické, tak diastolické dysfunkce srdeční v septickém šoku.

Farmakokinetickým cílem působení betablokátorů v rutinní kardiologické praxi [6] je jejich celodenní (24hodinové) působení, pro tento účel jsou vyráběny depotní verze farmak, např. pro metoprolol jeho ZOK forma. Jiný pohled na farmakokinetiku nabízí kritické stavy, kde je setrvalé působení betablokátorů v terénu vysoce nestabilní hemodynamiky nevýhodné. Pro tyto případy se jeví výhodnější použití betablokátoru s krátkým, respektive ultrakrátkým poločasem. V současné praxi jsou k dispozici účinné látky esmolol a landiolol.

MYOKARD V SEPSI

Seps je termín obecně označující prozáněťový stav organismu, rozvíjející se na základě interakce hostitel-patogen (infekčního agens). Prezентuje se jako neadekvátní odpověď organismu na infekční

nálož [6], tento systémový proces postihuje prakticky všechny orgány těla, alespoň jednu orgánovou dysfunkci nacházíme u 52–71 % pacientů [7–9]. Inicializace, zesílení a modulace zánětové odpovědi je realizována složitým imunitním systémem, prozáněťovými, protizáněťovými a apoptotickými cestami. Buněčné imunitní odpovědi se účastní polymorfonukleáry, tkáňové makrofágy/monocyty, endoteliální buňky produkující kaskády biologicky aktivních mediátorů, zahrnující NO, faktor aktivující destičky, a další. Dysfunkce myokardu je jednou z klinických manifestací sepse. Obvyklým iniciálním nálezem je tachykardie, s další progresí zánětu může vést k systolické a/nebo diastolické dysfunkci myokardu, kterou nacházíme až u 60 % pacientů [10]. Bouhemad ve své práci poukázal na destrukci myocytu měřením hladin vysoce senzitivního troponinu I, jehož hladina korelovala s tíží septického stavu a mírou tranzitorní kardiální dysfunkce [11]. Rozvoj srdeční dysfunkce je nejpravděpodobněji složitý proces, jehož detailní patofyziologie nebyla doposud objasněna, nicméně na zvířecím modelu byl prokázán kardiodepresivní vliv některých mediátorů sepse. K prozáněťovým mediátorům, jejichž izolovaný účinek byl zkoumán, se řadí TNF alfa, IL-1, oxid dusnatý (NO). IL-1 a TNF alfa in vitro působí depresi myokardu v závislosti na koncentraci [12–18].

Typickým obrazem hemodynamiky v sepsi, u pacientů adekvátně objemově resuscitovaných, spatřujeme vysoký minutový srdeční výdej a nízkou periferní rezistenci [19–22]. Shoemaker v 80. letech minulého století propagoval koncept zvyšování srdečního výdeje do supranormálních hodnot [23, 24], pro dosažení luxurní tkáňové oxygenace. Studie, které však následovaly, ukázaly tento přístup jako potenciálně škodlivý. Rivers publikoval časné dosažení hemodynamických cílů u septických pacientů přicházejících na urgentní příjem, ukazuje příznivý účinek úpravy DO_2/VO_2 nepoměru [25]. SvO_2 a hladina laktátu jsou v jeho práci hlavními parametry tkáňové hypoxie. Srdeční výdej upravuje pomocí tekutin, inotropik a krevních převodů. Uvádí zlepšení mortality, při rychlé úpravě makrohemodynamiky. Rivers potvrdil, že rychlá optimalizace makrohemodynamiky (s jasnou úlohou optimalizace preload) je základním terapeutickým postupem. Ze studií Gattinoniho a Hayese z 90. let minulého století je však patrné, že cílené dosahování supranormálních hodnot (tak, jak ho preferoval Shoemaker) provází zhoršení mortality pacientů [26, 27]. U septického šoku se často setkáváme s kombinací několika z fyziologie známých šokových stavů: hypovolemického, kardiogenního a obstrukčního šoku. Aplikace beta-1-adrenergních blokátorů se může jevit jako zcela nevhodný postup, plně v kontradikeci přístupu Shoemakera

urgentní stavy

Esmocard
esmololi hydrochloridum



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 Thrombolytic 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, vynechte 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), vynechte 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 uzlu (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 dihydropyridinu, antiarytmik I. třídy, amiodaronu, digoxinu, morfinu, succinylcholinu, inzulinu a perorálních antidiabetik, NSAID, floktafeninu, anestetik, amilsulpridu, tricyklických antidepresiv, barbiturátů, fenotiazinů, reserpinu a suxametonu 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/10 ml: 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, seznámte 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 Děvinem 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

i Riverse, který poškozuje septického pacienta, neboť blokáda beta-1-adrenergních receptorů vede ke snížení chronotropní, dromotropní, intropní aktivity myokardu, čímž se předpokládá i snížení srdečního výdeje. V případě septické cirkulace toto nemusí být nutným pravidlem, avšak klíčovou otázkou zůstává, jaká je adekvátní hodnota srdečního výdeje v jednotlivých klinických situacích.

Není jasné spojení mezi mikrocirkulací a srdečním výdejem. Tkáňová hypoxie se může manifestovat i za stavu normálního srdečního výdeje. Laktát je pak často užívaným prediktorem pro stanovení závažnosti sepse [28] a markerem tkáňové hypoxie. Levy et al. měřil poměr laktát/pyruvát během sepse a zjistil, že pacienti během septického šoku mají normální poměr laktát/pyruvát, při zvýšené hladině laktátu [29]. Gore pak stanovoval poměr laktát/pyruvát před podáním dichloroacetátu (DCA) a po jeho podání; DCA je potentním stimulatorem aktivity pyruvát dehydrogenázy. Oxidace pyruvátu je na kyslíku závislý děj a měl by být při nedostatku kyslíku v tkáni limitován. Po infuzi DCA však došlo u septických pacientů k poklesu laktátu. Je tedy patrné, že více než nedostatek kyslíku je v tkáních přebytek substrátu pocházejícího z glykolýzy a zvýšený laktát není markerem deplece kyslíku, ale nakumulovaného pyruvátu během septické ataky [30]. Ronco ve své studii neprokázal zvýšení spotřeby kyslíku tkáněmi, které by následovalo po arteficiálním zvýšení srdečního minutového výdeje a DO₂ [31]. Tyto studie naznačují, že zvýšení laktátu během sepse není jasným důsledkem nedostatečné dodávky kyslíku do tkání, ale možné snížení jeho utilizace a přeměněné nabídky substrátů.

Mechanismus vzniku kardiální dysfunkce během sepse není doposud zcela objasněn. Ze zvířecích studií vyplývá supresivní vliv izolovaně podávaných cytokinů TNF alfa a IL-1, které přímo utlumují srdeční kontraktilitu [32–38]. Srdeční tkáň sama je během septického šoku producentem TNF alfa [39]. Útlum činnosti myokardu, doprovázený uvolněním troponinu je negativním prognostickým znakem. Změny v mikrocirkulaci srdeční svaloviny způsobují neschopnost extrahovat kyslík z protékající krve. Oxidativní metabolismus je zapříčiněn také mitochondriální dysfunkcí. Dalším z podezříváných mediátorů je NO a existuje domněnka, že by mohl sehrát stejnou úlohu jako u srdečního selhání. Prabhu et al. ukázali na zvířecím modelu myokardu s arteficiální ischemií, že beta-1-adrenergní blokátory snižují expresi TNF alfa a IL-1 a zachovávají citlivost ke katecholaminům nezávisle na aktivitě iNOS a hladině myokardiálního NO [40]. Cunnion použil měření koronárního průtoku termodilučním katétre zavedeným do koronárního sinu. Srovnával koronární průtok

u pacientů v sepsi s kontrolní skupinou. Zjistil, že koronární průtok je v obou skupinách stejný, pokud je srdeční frekvence nižší než 100/min. Pokud však přesáhne 100/min, je průtok signifikantně nižší u pacientů v sepsi [41].

Parker prezentoval ve své studii u resuscitovaných pacientů v septickém šoku, že lepší prognózu mají paradoxně nemocní s dilatací levé komory srdeční a sníženou ejekční frakcí, než pacienti se zachovalou systolickou funkcí a normálními rozměry levé srdeční komory [42]. Poelaert [43] a krátce po něm Munt [44] publikovali lepší přežití u pacientů s méně vyjádřenou diastolickou srdeční dysfunkcí. Zdá se tedy, že v septickém šoku je výhodnější stav dilatované, dobře poddajné levé komory srdeční se sníženou ejekční frakcí nad dobře funkční nepoddajnou levou komorou.

MOŽNOSTI OCHRANY MYOKARDU V SEPSI POMOCÍ BETABLOKÁTORŮ

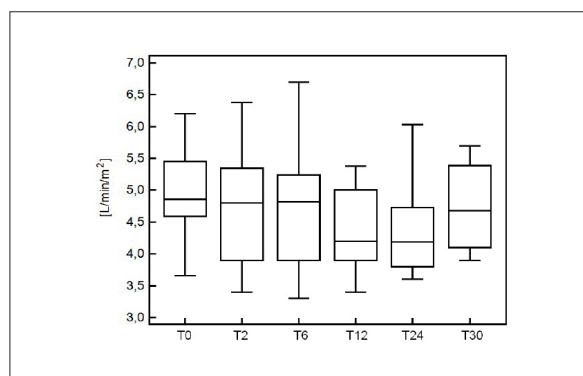
V nedávné době se začaly objevovat první práce, které zkoumaly vliv betablokátorů na myokard v sepsi, nejprve na animálních modelech (myších a prasečích). Suzuki v roce 2005 [45] publikoval studii myšího modelu, kde byla vyvolána uměle peritonitida pomocí punkce a ligace tračníku. Myši rozdělil do 3 skupin, kdy jedna byla kontrolní a dalším dvěma podával 2 různé dávky esmololu. Po skončení infuze zkoumal kontraktilitu myokardu ex vivo. Skupiny s esmololem vykazovaly lepší kontraktilitu myokardu. Srdce ze skupin, ve kterých byl aplikován esmolol, měly vyšší denzitu betareceptorů. Aboab z Annaneho skupiny [46] došel k podobnému závěru, když zkoumal vliv esmololu in vivo na prasečím modelu s uměle vyvolaným septickým šokem aplikací lipopolysacharidu. U zvířat se rozvinula tachykardie (130/min. ± 39) a esmolol byl titrován pro 20% snížení frekvence 300 minut od lipopolysacharidové infuze. Ve skupině zvířat, kterým byl aplikován esmolol, došlo ke snížení srdeční frekvence o 20 %, bez významného ovlivnění arteriálního krevního tlaku a indexu srdečního minutového výdeje. Došlo ke zvýšení práce svaloviny levé komory srdeční a tím ke zvýšení tepového výdeje.

Vzhledem ke kontroverzi celého tématu nebyla dlouho provedena studie na lidech. Skupina M. Balíka provedla pilotní studii aplikace ultrakrátkého betablokátoru [47] 16 pacientům, kteří měli významnou sinusovou tachykardii (TF > 120 tepů/min.) a současně byli v septickém šoku (nutná aplikace noradrenalinu pro udržení středního tlaku > 65 mm Hg). Použitým beta-1-adrenergním betablokátozem byl esmolol (Esmocard® 2500 mg v 500 ml infuzi fyziologického roztoku), který byl titrován podle odpovědi

ke snížení srdeční frekvence na cílovou hodnotu o 20 % nižší než hodnota výchozí. Esmolol byl podán pacientům, u kterých přetrvávala tachykardie i přes adekvátní tekutinovou resuscitaci. Před podáním esmololu byl pacientům zaveden plicnicový katétr, byla provedena vstupní echokardiografie a dopplerovsky měřen průtok v a. renalis. Za tohoto přísného sledování parametrů hemodynamiky pak byl na 24 hod. aplikován esmolol a veškerá měření opakována v 2., 6., 24. a 30. hodině. Infuze esmololu byla následně ukončena. Při měření provedeném v 30. hodině se sledovalo, zda došlo k rebound fenoménu, tedy návratu k původním hodnotám srdeční frekvence. Měřenými parametry byl srdeční výdej, hladina laktátu, SvO₂, DO₂, komplexní echokardiografické vyšetření se zaměřením na změnu kontraktility myokardu levé komory (tab. 1). Výsledkem pilotní fáze studie bylo zjištění, že je možné u všech pacientů bezpečně snížit srdeční frekvenci o 20 % bez signifikantního snížení minutového srdečního výdeje a bez signifikantního nárůstu vazopresorické podpory (tab. 1, graf 1, 2 a 3).

Vylučovacím kritériem byla těžká systolická dysfunkce (EF LK < 35 %), supramaximální dávka noradrenalinu > 0,5 mg/kg/min. Negativem této

studie byl malý počet pacientů a absence kontrolní skupiny. Důvodem, proč nedochází k signifikantnímu snížení srdečního výdeje a k nárůstu vazopresorické podpory, je stejně jako ve studii Aboaba kompenzatorní zvýšení tepového objemu.



Graf 1 Srdeční výdej během jednotlivých měření aplikace esmololu

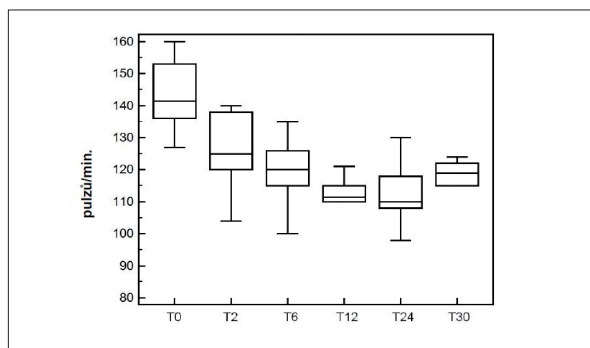
T0 – před začátkem infuze, T2 – 2 hod. po zahájení infuze, T6 – 6 hod. od zahájení infuze, T12 – 12 hod. od zahájení infuze, T24 – čas ukončení infuze, T30 – 6 hod po ukončení infuze esmololu

(podle [47])

Tab. 1 Výsledné hodnoty jednotlivých parametrů pacientů léčených esmololem pro korekci septické tachykardie [47]

Čas	T0	T2	T6	T12	T24	T30	p hodnota
Infuze							
Esmolol [mg/h]	0	213 ± 64	245 ± 82	255 ± 117	273 ± 90	0	p = NS
Noradrenalin [μg/kg.min]	0,13 ± 0,16	0,14 ± 0,17	0,15 ± 0,14	0,15 ± 0,15	0,17 ± 0,19	0,12 ± 0,12	p = NS
Hemodynamika, hladina laktátu a vypočítané hodnoty							
TF [tepů/min]	142 ± 11	127 ± 12	120 ± 11	113 ± 7	112 ± 9	116 ± 11	p < 0,001
MAP [mm Hg]	91 ± 11	89 ± 9	87 ± 11	86 ± 8	84 ± 9	89 ± 8	p = NS
PAMP [mm Hg]	29 ± 4	30 ± 5	29 ± 3	28 ± 3	30 ± 4	28 ± 4	p = NS
PAWP [mm Hg]	16 ± 3	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 3	15 ± 2	14 ± 2	p = NS
CO [l/min]	9,2 ± 1,9	8,8 ± 2,0	8,8 ± 2,1	8,2 ± 1,6	8,2 ± 1,7	8,7 ± 1,6	p = NS
CI [l/min.m²]	4,9 ± 0,8	4,7 ± 0,9	4,7 ± 1,0	4,3 ± 0,7	4,4 ± 0,7	4,7 ± 0,7	p = NS
SV [ml]	67 ± 16	69 ± 14	73 ± 14	72 ± 12	73 ± 15	77 ± 13	p = NS
SVR [dyn/s.cm⁻⁵]	721 ± 212	751 ± 171	733 ± 209	763 ± 203	764 ± 213	749 ± 200	p = NS
Laktát [mmol/l]	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,4	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,5	p = NS
DO ₂ [ml/min]	1309 ± 207	1311 ± 206	1314 ± 204	1316 ± 199	1311 ± 185	1308 ± 198	p = NS
SvO ₂ [%]	70 ± 8	67 ± 5	65 ± 5	63 ± 5	60,2 ± 4	64 ± 5	p = NS
VO ₂ [ml/min]	326 ± 130	345 ± 108	367 ± 101	376 ± 101	394 ± 70	385 ± 103	p = NS
OER [%]	25 ± 8	26 ± 6	28 ± 7	29 ± 7	31 ± 6	30 ± 8	p = NS
Echokardiografické hodnoty							
LV EF [%]	62,7 ± 12	60,5 ± 11	57,9 ± 10	59,7 ± 9	57,9 ± 6	60,3 ± 9	p = NS
TAPSE [mm]	21 ± 4	22 ± 3	22 ± 4	21 ± 3	21 ± 3	22 ± 3	p = NS

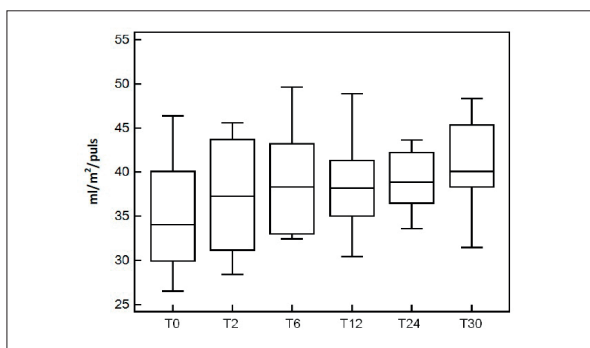
TF – tepová frekvence, MAP – střední arteriální tlak, noradrenalin – dávka noradrenalinu, PAMP – střední tlak v plicnici, PAWP – tlak v zaklínění plicnice, CO – srdeční výdej, CI – index srdečního výdeje, SV – tepový objem, SVR – systémová vaskulární rezistence, DO₂ – systémová dodávka kyslíku, SvO₂ – saturace venózní krve kyslíkem, VO₂ – systémová spotřeba kyslíku, OER – extrakční poměr kyslíku, LV EF – ejekční frakce levé komory srdeční, TAPSE – pohyb roviny anulu trikuspidální chlopně (echokardiografický parametr hodnocení funkce pravé komory srdeční, norma >16 mm)



Graf 2 Srdeční frekvence během jednotlivých měření, při aplikaci esmololu

T0 – před začátkem infuze, T2 – 2 hod. po zahájení infuze, T6 – 6 hod. od zahájení infuze, T12 – 12 hod. od zahájení infuze, T24 – čas ukončení infuze, T30 – 6 hod po ukončení infuze esmololu

(podle [47])



Graf 3 Tepový objem indexovaný na povrch těla během jednotlivých měření při aplikaci esmololu

T0 – před začátkem infuze, T2 – 2 hod. po zahájení infuze, T6 – 6 hod. od zahájení infuze, T12 – 12 hod. od zahájení infuze, T24 – čas ukončení infuze, T30 – 6 hod po ukončení infuze esmololu

Morelli v roce 2013 publikoval soubor 25 septických pacientů [48] na noradrenergii podpoře, kteří měli srdeční frekvenci $> 95/\text{min.}$ a u kterých sledoval pomocí side stream dark field imaging mikrovaskulární průtok. Léčené skupině pak titroval esmolol ke snížení srdeční frekvence pod $95/\text{min.}$ Ve skupině pacientů léčených esmololem byl překvapivě vyšší průtok mikrocirkulací. Tyto malé soubory pacientů naznačují, že esmolol lze bezpečně aplikovat v případě septické tachykardie, protože nedochází k významnému snížení minutového srdečního výdeje, snížení frekvence je kompenzováno zvýšením tepového výdeje. Při pohledu na výsledky animálních studií lze předpokládat, že esmolol může působit ochranu myokardu při neadekvátní tachykardické reakci, a zabránit tak konsekvantní srdeční dysfunkci. Nejaktuálnější publikovanou a jedinou rando-

mizovanou studií je studie Morelliho [49], kde randomizoval pacienty se septickou tachykardií ($\text{TF} > 95/\text{min.}$) do větve standardního managementu bez betablokace a druhé větve, ve které byl aplikován esmolol. Morelli však při jakýchkoli známkách nízkého srdečního výdeje ($\text{SvO}_2 < 65\%$, zvýšená hladina laktátu nad horní laboratorní mez) aplikoval jako záchrannou terapii levosimendan. Levosimendan byl podle našeho názoru aplikován nezvykle vysokému počtu pacientů ($40,3\%$ pacientů ve standardní větvi a $49,4\%$ ve větvi esmololu). Metodicky je tato studie špatně uchopitelná, nicméně zajímavý je nálezní rozdíl ve 28denní mortalitě ($49,4\%$ ve skupině esmololu vs. $80,5\%$ v kontrolní skupině).

KRÁTKODOBÉ BETABLOKÁTORY BĚHEM ANESTEZIE

Krátkodobé betablokátory nejsou v klinické anesteziologické praxi rutinně užívány. V některých situacích však může být jejich užití vhodné. Literárně jsou diskutovány tři hlavní úlohy těchto preparátů: krátké účelné omezení srdečního výdeje, korekce neadekvátní sinusové tachykardie, analgetické působení a snížení pooperační nauzey a zvracení.

Podání betablokátorů vede ke krátkodobému účelnému omezení srdečního výdeje a snížení krevního tlaku. Takové situace neadekvátně vysokého srdečního výdeje a krevního tlaku nastávají během operace pro aktivní feochromocytom [50], zvláště je-li takový tumor producentem adrenalinu. Publikované kazuistiky [51, 52] popisují dobrou ovladatelnost krevního tlaku a srdeční frekvence esmololem, ultrakrátký poločas je pak výhodou při podvazu cévního zásobení a tím i ukončení přísunu působků produkovaných tumorem. Dalším je využití v otorinolaryngologii, kde byl esmolol s úspěchem aplikován v případech, kdy operátor vyžaduje řízenou hypotenzi během operace nosních polypů. Infuze esmololu zlepšuje přehlednost operačního pole [53]. Stejným mechanismem působí i v případech pacientů podstupujících operaci páteře pro skoliózu, kde ve srovnání s kontrolní skupinou došlo ke snížení krevní ztráty ($782 \pm 86,4 \text{ ml}$ vs. $667 \pm 145,2 \text{ ml}$, $p < 0,001$) [54]. Esmolol je vhodný betablokátor k léčbě perioperační sinusové tachykardie při stabilním krevním tlaku. V kardioanestezii se esmolol ukázal jako účelný betablokátor při dvoustupňovém řešení pooperační dynamické obstrukce výtokového traktu levé komory srdeční (SAM-systolic anterior movement), po plastice mitrální chlopně, kde je potřeba přechodně omezit kontraktilitu myokardu a jako prostředek pro zlepšení srdečního výkonu a restituce sinusového rytmu při reperfuzi myokardu na mimotělním oběhu [55].

V anestezii existuje mnoho situací, které vyžadují krátkodobé omezení sympatické stimulace myokardu, které je nežádoucí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Taková situace nastává při každé intubaci, při laparoskopických výkonech apod. V těchto situacích je výhodné zvážit podání krátkodobého betablokátoru vysoce rizikovým pacientům, jehož účinek v případě potřeby rychle odezní.

Landoni publikoval metaanalýzu perioperačního užití esmololu u nekardiologických pacientů [56]. Práce byla reakcí na rozporuplné výsledky studie POISE, kde se na souboru 8 351 pacientů ukázal potenciálně škodlivý vliv paušálně podávaného metoprololu v perioperačním období. V publikované metaanalýze esmolol vykazuje snížení perioperační mortality. Závěr této studie apeluje na racionální použití betablokátorů v perioperačním období. Jako zásadní výhodu esmololu udává jeho krátký poločas, který hraje významnou roli u vysoce rizikových pacientů.

Mechanismus analgetického působení esmololu a vliv na snížení pooperační nauzey a zvracení není uspokojivě vysvětlen, nicméně práce na malých souborech pacientů přináší shodné pozitivní výsledky, že esmolol má analgetické vlastnosti.

POOPERAČNÍ PODÁVÁNÍ ESMOLOLU

Užití esmololu v pooperačním období je popisováno z mnoha pohledů. Během laparoskopické cholecystektomie byl úspěšně využit jeho analgetický potenciál, pramenící v omezení neúčelné sympatické stimulace během výkonu. Ve srovnání s remifentanilem kombinovaným s ketaminem bylo popsáno snížení dávky pooperačně podaného morfinu. Jiná studie pak srovnávala výskyt pooperační nauzey a zvracení, kde jedné skupině byl kontinuálně podáván esmolol titrovaný do předoperačních hodnot vitálních funkcí, druhé skupině pak fyziologický roztok. Skupina esmololu měla signifikantně nižší výskyt PONV [57].

V kardiologii bylo popsáno snížení výskytu pooperační ischemie myokardu, pokud byl esmolol užit v období kardioplegie a následné reperfuze po revaskularizaci myokardu [58].

V pooperačním období je využíván jeho antiarytmický účinek k léčbě supraventrikulárních arytmií u kardiologických pacientů, kde byl jeho potenciál farmakologické verze srovnáván s diltiazemem. Esmolol vykazoval signifikantně lepší schopnost verze v sinusovém rytmu [59].

BUDOUCÍ PERSPEKTIVY

V posledním roce byla publikována série kazistik, kde pacientům na VV ECMO byl aplikován esmolol [60] a následně došlo k významnému zvýšení saturace krve kyslíkem. Během venovenózního ECMO je příliš vysoký srdeční minutový výdej (obraz septické cirkulace) ve výrazném nepoměru k průtoku krve oxygenátorem, tím dochází k příliš vysokému intrapulmonálnímu zkratu, který vede ke snížení saturace krve kyslíkem. Pomocí ECMO je sice zajištěna dostatečná celková DO₂, nicméně nízká saturace může mít negativní vliv na některé cílové tkáně (např. mozkovou). Esmolol během terapie VV ECMO může významně zlepšit saturaci arteriální krve kyslíkem.

Esmolol je úspěšně užíván v některých speciálních indikacích u srdečních podpor a při operacích na mimotělním oběhu. Taktéž je rychlým a účinným řešením rozvoje syndromu harlekýna v případě venoarteriálního ECMO. V této indikaci byl esmolol úspěšně aplikován ECMO týmem ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.

ZÁVĚR

Perioperační podání betablokátorů (atenololu) pacientům s rizikem ischemické srdeční příhody přináší dlouhodobé zlepšení mortality z kardiálních příčin. Krátkodobé betablokátory lze podle zatím dostupných dat bezpečně použít pro léčbu septické tachykardie. Mechanismus bezpečného podání spočívá ve snížení frekvence, zvýšení tepového výdeje, minimální změně krevního tlaku i přes nutnost podávání noradrenalinu. Otázka, jestli v tomto případě brání rozvoji septické kardiomyopatie, nebyla doposud uspokojivě zodpovězena, i když animální studie tuto možnost naznačují. Esmolol je prozatím jediným krátkodobým betablokátozem, který byl v této indikaci zkoumán.

Během anestezie nejsou ultrakrátké betablokátory rutinně používány, nicméně lze je použít pro krátkodobé účelné omezení srdečního výdeje a hypertenze během některých typů anestezie, mechanismus účinku esmololu pro snížení pooperační nauzey a zvracení a jeho analgetický účinek nebyl doposud uspokojivě objasněn.

Hlavní výhodou esmololu je – ve srovnání s ostatními betablokátozem, např. metoprololem – jeho rychlý nástup i odeznění („wash out“ čas 9 min.) a díky tomu výborně říditelný a předvídatelný účinek.

Seznam zkratek v textu:

PONV – pooperační nauzea a zvracení
 SAM – systolic anterior movement, dopředný pohyb cípu mitrální chlopně
 DCA – dichloroacetát
 ACEi – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
 ICHS – ischemická choroba srdeční
 NO – oxid dusnatý
 IL1 – interleukin 1
 TNF alfa – tumor necrosis factor
 EF LK – ejekční frakce levé srdeční komory
 DO₂ – dodávka kyslíku do tkání organismu
 VO₂ – spotřeba kyslíku tkáněmi organismu
 TF – tepová frekvence
 ECMO – mimotělní membránová oxygenace
 VV ECMO – venovenózní mimotělní membránová oxygenace

LITERATURA

1. Freemantle, N. et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br. Med. J.*, 1999, 318, p. 1730–1737.
2. Fonarow, G. C. et al. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN). *Am. Heart J.*, 2007, 154 (4), p. 637–644.
3. Deedwania, P. C. MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am. Heart J.*, 2005, 149 (1), p. 159–167.
4. Mangano, D. T. et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 5, 335 (23), p. 1713–1720.
5. Rojas, Y. et al. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012, 13 (17), p. 2485–2494.
6. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions of sepsis and organ failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, 20, p. 864–874.
7. Pittet, D. et al. Efficacy and safety of human activated protein C for severe sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care*, 1999, 160, p. 852–857.
8. Bernard, G. et al. Efficacy and safety of human rhAPC for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, p. 749–762.
9. Warren, B. L. et al. Caring for the critically ill patient. High dose antithrombin III in severe sepsis: A randomised controlled trial. *JAMA*, 2001, 286, p. 1869–1878.
10. Vieillard-Baron, A. et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, 36 (6), p. 1701–1706.
11. Bouhemad, B. et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, 36 (3), p. 766–774.
12. Kumar, A. et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J. Exp. Med.*, 1996, 2, p. 949–958.
13. Tracey, K. J. et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, 1986, 234, p. 470–474.
14. Finkel, M. S. et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 1992, 257, p. 387–389.
15. Murray, D. R. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ. Res.*, 1995, 78, p. 154–160.
16. Okusawa, S. et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits: Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. 1988, 81, p. 162–172.
17. Schulz, R. et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 114, p. 27–34.
18. Opal, S. M. et al. Confirmatory interleukin 1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III randomised double blind, placebo-controlled multicenter trial. *Crit. Care Med.*, 1997, 25, p. 1115–1124.
19. Winslow, E. J. et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am. J. Med.*, 1973, 54, p. 421–432.
20. Krausz, M. M. et al. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients with septic shock. *Am. Surg.*, 1977, 185, p. 429–434.
21. Parker, S. M. et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit. Care Med.*, 1987, 15, p. 923–929.
22. Ahmed, A. J. et al. Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit. Care Med.*, 1991, 19, p. 1520–1525.
23. Shoemaker, W. C. et al. Clinical trial of survivors cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit. Care Med.*, 1982, 10, p. 398–403.
24. Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B. et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest*, 1988, 94, p. 1176–1186.
25. Rivers, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, p. 1368–1377.
26. Gattinoni, L. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, p. 1025–1032.
27. Hayes, M. A. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, p. 1717–1722.
28. Dyson, A., Rudiger, A., Singer, M. et al. Temporal changes in tissue cardiorespiratory function during foecal peritonitis. *Intensive Care Med.*, 2011, 37, p. 1192–200.
29. Levy, B., Bollaert, P. E. et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med.*, 1997, 23, p. 282–287.
30. Gore, D. C. et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann. Surg.*, 1996, 224, p. 97–102.
31. Ronco, J. J. et al. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who

have normal or increased plasma lactate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, p. 25–31.

32. Tracey, K. J. et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, 1986, 234, p. 470–474.

33. Finkel, M. S. et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 1992, 257, p. 387–389.

34. Murray, D. R., Freeman, G. L. Tumor necrosis factor- α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ. Res.*, 1995, 78, p. 154–160.

35. Okusawa, S. et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits: Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J. Clin. Invest.*, 1988, 81, p. 1162–1172.

36. Schulz, R. et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- α . *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 114, p. 27–34.

37. Kumar, A., Thota, V., Dee, L. et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin 1-beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J. Exp. Med.*, 1996, 2, p. 949–958.

38. Prabhu, S. D. et al. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: Effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide and remodeling. *Circulation*, 2000, 101, p. 2103–2109.

39. Kapadia, S., Lee, J., Amione, G. T. et al. Tumor necrosis factor alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, p. 1042–1052.

40. Prabhu, S. D. et al. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: Effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide and remodeling. *Circulation*, 2000, 101, p. 2103–2109.

41. Cunnion, R. E., Schaer, G. L., Parker, M. M. et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*, 1986, 73(4), p. 637–644.

42. Parker, M. M. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, p. 483–490.

43. Poelaert, J. et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.*, 1997, 23, p. 553–560.

44. Munt, B. et al. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 1829–1833.

45. Suzuki, T. et al. Infusion of beta adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit. Care Med.*, 2005; 33: 2294–2301.

46. Aboab, J. et al. 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.

47. Balik, M., Rulisek, J., Leden, P. et al. Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin. Wochenschr.*, 2012, 124 (15–16), p. 552–556.

48. Morelli, A. et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit. Care Med.*, 2013, 41 (9), p. 2162–2168.

49. Morelli, A. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 310 (16), p. 1683–1691.

50. Rodríguez González, O. et al. Esmolol to control hemodynamic response during removal of a bilateral pheochromocytoma

from a 10-year-old girl. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 2010, 57 (7), p. 454–457.

51. Latendresse, T. R. et al. Anesthesia for pheochromocytoma resection in a child with Fontan circulation. *Anaesth.*, 2011, 58 (7), p. 642–645.

52. Zakowski, M. et al. Esmolol use during resection of pheochromocytoma: report of three cases. *Anesthesiology*, 1989, 70(5), p. 875–877.

53. Shen, P. H. et al. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Rhinol. Allergy.*, 2011, 25 (6), p. 208–211.

54. Ibraheim, O. A. et al. Esmolol versus dexmedetomidine in scoliosis surgery: study on intraoperative blood loss and hemodynamic changes. *Middle East J. Anesthesiol.*, 2013, 22 (1), p. 27–33.

55. Landoni, G., Crescenzi, G., Zangrillo, A. et al. Validation of a decision-making strategy for systolic anterior motion following mitral valve repair. *Ann. Card. Anaesth.*, 2011, 14 (2), p. 85–90.

56. Landoni, G. et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2010, 24 (2), p. 219–229.

57. Lee, S. J., Lee, J. N. The effect of perioperative esmolol infusion on the postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic appendectomy. *Korean J. Anesthesiol.*, 2010, 59 (3), p. 179–184.

58. Sun, J., Ding, Z., Qian, Y. Effect of short-acting beta blocker on the cardiac recovery after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2011, 6, p. 99.

59. Hilleman, D. E. et al. Esmolol versus diltiazem in atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2003, 19 (5), p. 376–382.

60. Guarracino, F. et al. β -Blockers to optimize peripheral oxygenation during extracorporeal membrane oxygenation: a case series. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2012, 26 (1), p. 58–63.

Studie autorů Balik M., Rulišek J., Leden P., et al.: Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. [Wien Klin Wochenschr. 2012, Aug;124 (15–16), p. 552–556] byla sponzorována firmou AOP Orphan AG, která dodala studijní medikaci.

Do redakce došlo dne 29. 10. 2013.

Do tisku přijato dne 1. 3. 2014.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Rulišek

KARIM, VFN v Praze

U Nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: jan.rulisek@vfn.cz